

AÑO .....

Expediente núm. .....



244371

# 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 suiza. ...., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de ..... núm. ....

*por:*

« Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles ».

Nº 10289

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

26



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 3885/1+2.

244371

# Memoria Descriptiva

sobre:

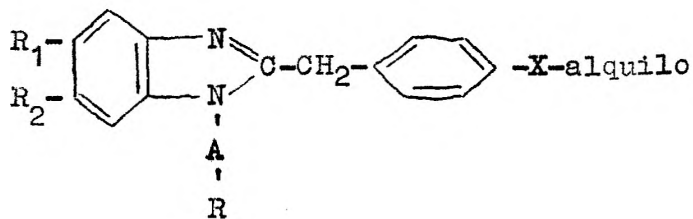
"Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles".

=====

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,  
residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de 1-(amino terc.bajo alquilo bajo)-2-bencilo-bencimidazoles de la fórmula



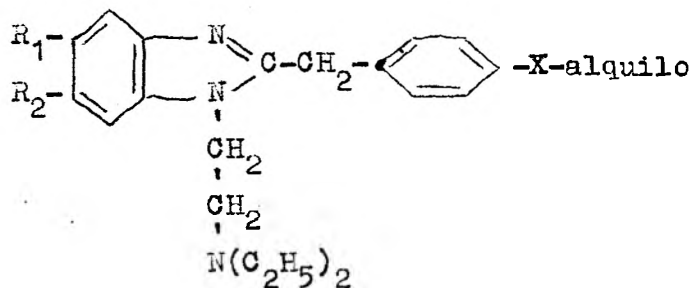
244371<sup>26</sup> SEP



- donde A significa un resto alquilénico bajo, R un grupo amino terc. bajo X oxígeno o azufre, y donde uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> está por un resto alquílico bajo y el otro por hidrógeno o un resto alquílico bajo, y sus sales. La invención se refiere especialmente a bencimidazoles de la fórmula arriba indicada, donde A representa etileno y R un grupo alquilenoimínico bajo, en caso dado interrumpido por un átomo hetero, tal como un grupo piperidínico, pirrolidínico, piperazínico o morfolínico, especialmente, sin embargo, un grupo di-alquilo bajo-amínico, ante todo, el grupo dietiloamínico, y donde alquilo significa un grupo alquílico bajo, tal como metilo, propilo y, en primer lugar, el grupo etílico, y donde X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado, y sus sales.
- 5.
- 10.
- 15.

Los nuevos compuestos son eficaces como analgéticos y relajantes de músculos y pueden, por lo tanto, emplearse como medicamentos. De especial interés por sus propiedades terapéuticas son los compuestos de la fórmula

20.



25. donde X tiene el significado arriba indicado y alquilo está por un grupo alquílico bajo, y donde uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> está por metilo y el otro por hidrógeno



244371

5. o metilo, tal como 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxibencilo)-5-metilo-bencimidazol, 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metilomercapto-bencilo)-5-metilo-bencimidazol, 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxibencilo)-6-metilo-bencimidazol, 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxibencilo)-5,6-dimetilo-bencimidazol y sus sales.

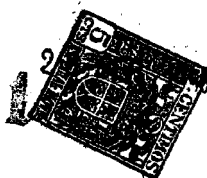
10. Los nuevos bencimidazoles se obtienen según métodos en sí ya conocidos. Un procedimiento consiste por ejemplo en que en la posición 1 de 2-bencilo-5 y/o 6-alquilo bajo-bencimidazoles, que en la posición p del resto bencílico muestran un grupo alquiloxi o alquilomercapto, se introduce directamente o por etapas el resto amino terc. bajo-alquilo bajo. Así se puede reaccionar un 2-(p-alquiloxi- o alquilomercapto-bencilo)-5 y/o 6-alquilo bajo-bencimidazol con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula HO-A-R', donde A tiene el significado arriba indicado y R' significa un grupo amino terc. o un resto transformable en tal, por ejemplo un grupo oxi, y, en los compuestos obtenidos con un resto transformable en el grupo amino terc., éste se transforma en tal, un grupo oxi, por ejemplo, por clorificación y ulterior reacción con un amina secundaria. Esteres reaccionables son especialmente aquellos de ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tales como ácidos halogenohidrogénicos o ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido p-toluolsulfónico. La introducción se efectúa preferentemente en presencia de agentes de condensación, especialmente de aquellos que con los 2-bencilo-bencimidazoles puedan formar sales metálicas, tales como metales alcalinos y alcalino-terrosos, por ejemplo sodio, litio, calcio, sus amidas, hidruros,
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



244371

- compuesto hidrocarburos, alcoholatos, óxidos o hidróxidos, por ejemplo, amida de sodio, hidruro sódico, litio butílico, potasio fenílico, litio fenílico, butilato terc. potásico, amilato terc. potásico, etilato sódico,
5. óxido sódico o hidróxido sódico, o bajo el empleo de las sales metálicas, previamente formadas, de los bencimidazoles.
- Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que el anillo bencimidazólico, sustituido en la posición 2 por un grupo p-alquiloxi-  
10. ó -alquilomercapto-bencílico, se forma por cierre de anillo partiéndose 2-(R"-NH)-4- y/o 5-alquilo bajo-anilinas o sus correspondientes derivados N-sustituídos, donde R" representa el grupo R-A- arriba mencionado o un resto transformable en tal, por ejemplo, un grupo hidroxialquílico.
15. El resto transformable en el grupo R-A- se transforma entonces ulteriormente en este grupo, en el caso del grupo hidroxialquílico, por ejemplo por clorificación y ulterior reacción con un amina secundaria. Así se puede, por ejemplo, cerrar el anillo de  
20. un 2-(amino terc.-alquilo-amino)-4- y/o 5-alquilo bajo-anilina directamente o por etapas con un ácido p-alquiloxi o alquilomercapto-fenilacético o sus derivados funcionales reaccionables, especialmente ésteres con alcoholes fácilmente dissociables o éteres imínicos.
25. Para la obtención de los productos finales, según la presente invención, es además posible condensar, en lugar de con un ácido fenilacético, con un aldehído fenilacético o sus derivados funcionales y oxidar el producto obtenido. En las reacciones arriba mencionadas  
30. se pueden formar los materiales iniciales bajo las

24437



condiciones de reacción.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que en la posición p del resto bencílico de un 1-(amino terc. bajo-alquilo bajo)-2-bencilo-5-

5. y/o 6-alquilo bajo-bencimidazol se forma un grupo alquiloxi o alquilomercapto, por ejemplo por sustitución de un grupo oxi libre o mercapto o un átomo de halógeno por un grupo alquiloxi o alquilomercapto.

10. Además, los nuevos compuestos se pueden obtener mediante la introducción de un resto de alquilo bajo en la posición 5 y/o 6 de un 1-(amino terc. bajo-alquilo bajo)-2-(p-alquiloxi- o -alquilomercapto-bencilo)-bencimidazol, por ejemplo por reducción de un grupo alcanilo bajo, carbalcoxi o hidroxialquilo a un grupo alquilo bajo.

Las reacciones, según el presente procedimiento, se efectúan en presencia o ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación, si es necesario a temperatura más elevada en recipiente abierto o cerrado bajo presión.

20. Según la forma de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de bases libres o de sus sales. De las sales se pueden obtener las bases en forma ya conocida. De estas últimas se pueden obtener las sales por reacción con ácidos adecuados para la formación de sales terapéuticamente aplicables, tales como los
25. ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido rodanohidrogénico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido metano-
30. sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico,

244372f



ácido benzol- o toluolsulfónico y de ácidos terapéutica-  
mente eficaces.

Los materiales iniciales son conocidos o se  
pueden obtener por métodos en sí ya conocidos. Los

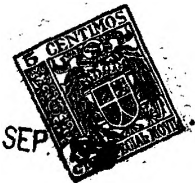
5. 2-(p-alquiloxi- o alquilomercapto-bencilo)-5-hidroxi-  
alquilo-bencimidazoles, 1-básicamente sustituidos,  
mencionados como materiales iniciales se pueden obtener,  
por ejemplo, por reducción de los correspondientes  
compuestos 5-carbalcoxi. Los mencionados 5-hidroxialquilo-  
10. y 5-carbalcoxi-bencimidazoles son nuevos. Se pueden  
obtener de las siguientes maneras:

- 1) por introducción de restos amino terc. bajo-alquilo  
bajo en la posición 1 de 2-(p-alquiloxi- o  
alquilomercapto-bencilo)-5-hidroxialquilo- o  
15. -5-carbalcoxi-bencimidazoles:
- 2) por cierre de anillo, partiendo de los correspondientes  
2-(R"-NH)-5-hidroxi-alquilo- o -5-carbalcoxi-anilinas  
1-básicamente sustituidas, donde R" representa el  
grupo R-A arriba mencionado o un resto transformable  
20. en tal;
- 3) por alquilización del grupo hidroxilo o mercapto de  
1-(amino terc.bajo-alquilo bajo)-2-(p-hidroxi- o  
mercapto-bencilo)-5-hidroxialquilo- o -5-carbalcoxi-  
bencimidazoles.

25. Los compuestos 5-carbalcoxi se obtienen  
además, de los correspondientes compuestos 5-carboxi,  
por esterificación del grupo carboxílico.

- La invención abarca además aquellas modifica-  
ciones del procedimiento, en las cuales se parte de un  
30. producto que se obtiene como producto intermedio en

26 SEP



244371

cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.

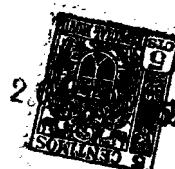
Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos,

5. que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con un material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que
10. 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, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos.
15. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de
20. conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o ahuecadores. Asimismo pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas.

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

EJEMPLO 1:

30. A la solución del hidrocioruro iminoetérico del ácido p-etoxi-fenilacético, que se obtiene de 8,05 g de cianuro p-etoxi-bencílico, 2,9 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. y



244371

- 60 cm<sup>3</sup> de cloroformo mediante la introducción de gas de ácido clorhídrico seco a -10° y dejar reposar a 25° durante 16 horas, se le agregan 11,1 g de 2-(β -dietilo-amino-etilcamino)-5-metilo-anilina y se hierve al reflujo, agitando, durante 16 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida lavada con éster acético se pone alcalina con amoníaco acuoso, se extrae con éster acético y el extracto éster acético, lavado con solución de sosa y secado sobre sulfato de magnesio se vaporiza. El residuo se destila en alto vacío con lo que se obtiene el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol como aceite espeso, ligeramente amarillo, del punto de ebullición 200-205° (0,05 Torr).

Al reaccionar una solución alcohólica de la base con dos equivalentes de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene un di-hidrocloruro del punto de fusión 93-95°.

La 2-(β -dietiloamino-etilcamino)-5-metilo-anilina, necesaria como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

- 68,6 g de 3-nitro-4-cloro-toluol se introducen lentamente, agitando, a 130°C en 92,8 g de β -dietilo-amino-etilcamino y después se agita aún durante 3 horas a 150°. Se enfría entonces a 70° y se vierte en una solución de sosa cáustica acuosa y fría. Se extrae con éter, la solución etérica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente, se destila el residuo en alto vacío con lo



# 244371

que se obtiene el 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-nitrobenzol como aceite rojo, viscoso, del punto de ebullición 140-145° (0,05 Torr).

5. 87 g de 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-nitrobenzol, disueltos en 500 cm<sup>3</sup> de alcohol, se agitan en una atmósfera de hidrógeno con 5 g de níquel Raney a 25°. Después de recibirse 24,5 litros de hidrógeno se interrumpe, se filtra del catalizador, se vaporiza en vacío y la 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-anilina en bruto se destila a 128-132° y 0,06 Torr.

### EJEMPLO 2.

15. A la solución del hidrocloruro iminoetérico del ácido p-metilomercapto-fenilacético, que se obtiene de 4,9 g de cianuro p-metilomercapto-bencílico, 1,75 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. y 30 cm<sup>3</sup> de cloroformo, por introducción de gas de ácido clorhídrico seco a -10° y dejar reposar a 25° durante 16 horas, se le agregan 6,7 g de 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-anilina y se hierve al reflujo agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida, lavada con éster acético, se pone alcalina con amoníaco; se extrae con éster acético y el extracto éster acético lavado con solución de sosa y secado sobre sulfato de
20. magnesio se vaporiza. El residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metilomercapto-bencilo)-5-metilo-bencimidazol como aceite viscoso, ligeramente amarillo, del punto de ebullición 210-215° (0,02 Torr).

30. La base se disuelve en alcohol y agregando dos

26 SEP.



244371

equivalentes de ácido clorhídrico en éster acético se forma el dihidrocloruro del punto de fusión 205-207°.

El cianuro p-metilomercapto-bencílico, necesitado como materia inicial, se prepara de la siguiente manera:

5. 26 g de cloruro p-metilomercapto-bencílico se hierven, agitando, durante 16 horas 150 cm<sup>3</sup> de acetona con 21,5 de cianuro potásico y 1 g de yoduro potásico. Después de filtrar y vaporizar se recibe el residuo en éter y se lava con agua. La solución etérica, secada con sulfato de magnesio, dá, después de vaporizar el cianuro p-metilomercapto-bencílico del punto de ebullición 116-120° (0,07 Torr) y punto de fusión 44-45°.

15. EJEMPLO 3.

20. En una suspensión agitada de 14 g de 2-(p-etoxi-bencilo)-5,6-dimetilo-bencimidazol en 100 cms de dioxano abs. se introducen, en porciones, 2,4 g de amida de sodio, después se hierve al reflujo hasta que no se pueda comprobar más desarrollo de amoníaco. Entonces a 60-70° se gotean lentamente 8,2 g de cloroetilo-dietiloamina y se sigue agitando a la misma temperatura durante otras 16 horas. Goteando alcohol se destruye el amida de sodio restante, la mezcla de reacción vaporizada se recibe en ácido clorhídrico diluído, se filtra del material inicial no reaccionado, el filtrado se pone alcalino con amoníaco acuoso, después de su extracción con éter, y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa
25. y secado sobre sulfato de magnesio, dá, después de
- 30.



244371

vaporizar, el 1-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo)-2-(p-etoxi-bencilo)-5,6-dimetilo-bencimidazol en bruto. Disolviendo en alcohol y agregando la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el hidrocioruro cristalizado del punto de fusión 167-168°.

5.

El 2-(p-etoxi-bencilo)-5,6-dimetilo-bencimidazol, necesitado como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

- El hidrocioruro iminoetérico del ácido p-etoxifenilo-acético, que se obtiene de 14,5 g de cianuro p-etoxi-bencílico y 5,8 cm<sup>3</sup> de alcohol en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo, por introducción de ácido clorhídrico seco a -10°, dejando reposar a 25° durante 16 horas y evaporación en vacío, se hierve al reflujo, agitando, durante 16 horas con 13,6 g de 2-amino-4,5-dimetilo-anilina en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se recibe en solución de sosa y el 2-(p-etoxi-bencilo)-5,6-dimetilo-bencimidazol precipitado se filtra en vacío. Después de recrystalizar de metanol, muestra el punto de fusión de 205-206°.

20.

EJEMPLO 4.

- A la solución del hidrocioruro iminoetérico del ácido p-metoxi-fenilacético, que se obtiene de 7,5 g de cianuro p-metoxi-bencílico, 2,9 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. y 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo, introduciendo gas de ácido clorhídrico seco a -10° y dejando reposar durante 14 horas a 25°, se le agregan 11 g de 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-anilina y se hierve al reflujo agitando durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora, se recibe en ácido clorhídrico

30.



244371

- acuoso, la solución ácida acuosa, extraída con éter, se pone alcalina con amoníaco acuoso, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa, se evapora después de secar con sulfato de magnesio. El 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol en bruto, obtenido, se transforma, mediante solución en alcohol y adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico, en el hidrocioruro del punto de fusión 147-148°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5.

- 3,7 g de 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-hidroximetilo-bencimidazol se agitan, bajo hidrógeno, en 300 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 3-n en presencia de un catalizador de platino, hasta la recepción de un equivalente de hidrógeno, se filtra, la solución ácida se pone alcalina con sosa cáustica y se extrae con éter. El extracto, secado con sulfato de magnesio, se evapora y el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol en bruto obtenido se transforma en el hidrocioruro del punto de fusión 147-148°.
- 15.
- 20.

- El 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-hidroximetilo-bencimidazol, empleado en este ejemplo como material inicial, se obtiene de la siguiente manera:
- 25.

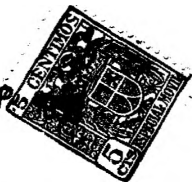
- Una solución de 40 g de éster etílico de ácido 3-nitro-4-cloro-benzoico y 19 g de dietiloamino-etilamina en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. se hierven al reflujo durante 12 horas. Después se evapora en vacío
- 30.



244371

- el residuo se mezcla con 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éster acético. La solución ácido clorhídrica acuosa se pone alcalina con solución de sosa 2-n y el aceite precipitado se recibe en éster acético.
5. Después de vaporizar el disolvente se obtiene un aceite naranja-amarillo, que, disolviendo en alcohol y mezclando con la cantidad calculada de ácido clorhídrico seco en éster acético, se transforma en el hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-nitro-4-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-benzoico en forma de cristales naranja-amarillos del punto de fusión 162-164° (descomp.).
10. Una solución de 24 g de este hidrocloreuro en 100 cm<sup>3</sup> de etanol se hidriza, en presencia de carbón de paladio al 10%, hasta recibirse 3 equivalentes de hidrógeno. Se filtra del catalizador y se vaporiza a 40 cm<sup>3</sup>. Al mezclar con éter y enfriar se precipita el hidrocloreuro del éster etílico del ácido 3-amino-4-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-benzoico en forma de polvo de cristal gris del punto de fusión 172-174° (descomp.).
15. Ahora se agrega una solución de 10,5 g de este hidrocloreuro en 160 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial al hidrocloreuro imino-etérico del ácido p-metoxi-fenilacético, que se obtiene por saturación con ácido clorhídrico seco de una solución enfriada a -10° de 19,6 g de cianuro p-metoxi-bencílico y 7,64 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. en 180 cm<sup>3</sup> de cloroformo, dejar reposar a temperatura de ambiente durante la noche y vaporizar en vacío a 30°. Después de haber agitado la solución de reacción durante 20 horas a 43-45° se vaporiza en vacío la cantidad principal del
20. ácido acético glacial, el residuo se agita con 120 cm<sup>3</sup>
- 25.
- 30.

26 SEP 1952



244371

de ácido clorhídrico 2-n y 150 cm<sup>3</sup> de éster acético, la capa acuosa ácido clorhídrica se pone alcalina con amoníaco conc. y el aceite precipitado se extrae con 100 cm<sup>3</sup> de éster acético. Después de vaporizar el disolvente se destila el residuo, con lo que se obtiene el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-carboetoxi-bencimidazol puro, como aceite ligeramente amarillo del punto de ebullición 235-240° (0,02 mm Hg).

- 5.
10. Una solución de 10 g de este compuesto, en 30 cm<sup>3</sup> de éter abs., se gotean, agitando, a una suspensión de 2 g de hidruro de litioaluminio en 250 cm<sup>3</sup> de éter abs. Se agita durante 2 horas a temperatura de ambiente, se enfría entonces a 5°, se mezcla gota a gota con 20 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación con 100 cm<sup>3</sup> de éster acético. Después de haberse agitado aun una 1 hora a temperatura de ambiente se filtra y el filtrado se vaporiza en vacío. El residuo sólido se recristaliza de éster acético-petroléter, con lo que se obtiene el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-hidroxi-metilo-bencimidazol puro, como agujas blancas del punto de fusión 93-94°.
- 15.
- 20.

Mezclando la solución alcohólica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico seco, en éster acético, se puede obtener el hidrocloreuro del punto de fusión 166-167°.

25.

EJEMPLO 6.

A la solución del hidrocloreuro iminoetérico del ácido p-hidroxi-fenilacético, que se obtiene de 6,7 g de cianuro p-hidroxi-bencílico, 2,9 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. y 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo por introducción de gas de

30.



244371

- ácido clorhídrico seco a  $-10^{\circ}$  y dejar reposar durante 14 horas a  $25^{\circ}$ , se agregan 11 g de 2-( $\beta$ -dietiloamino-etilcamino)-5-metilo-anilina y se hierve al reflujo, agitando, durante 18 horas. La mezcla de reacción se
5. extrae con ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida se pone alcalina con amoníaco acuoso, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa, se vaporiza después de secar con sulfato de magnesio. El 1-( $\beta$ -dietilo-aminoetilo)-2-(p-hidroxi-
10. bencilo)-5-metilo-bencimidazol en bruto cristaliza, de alcohol metílico, en agujas del punto de fusión  $204-206^{\circ}$ .

- 3,37 g de 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-hidroxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol se disuelve en
15. 50 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 2-n y, agitando, se mezcla gota a gota, con 2,4 g de sulfato dimetílico. Después de media hora se extrae con éter, el extracto etérico, lavado con sosa cáustica acuosa, se extrae con ácido clorhídrico, y la solución ácida, nuevamente puesta
20. alcalina con sosa cáustica, se extrae con éter. El extracto, secado con sulfato de magnesio, da, después de vaporizar, el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol en bruto. Disolviendo en alcohol y agregando la cantidad de ácido clorhídrico
25. alcohólico calculada se obtiene el hidrocioruro del punto de fusión  $147-148^{\circ}$ .

EJEMPLO 7.

- A la solución del hidrocioruro iminoetérico del ácido p-etoxifenilacético, que se obtiene de 6,5 g
30. de cianuro p-etoxi-bencílico, 2,3 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. y

244371 26 SEP 1962



- 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo por introducción de gas de ácido clorhídrico seco a -10<sup>o</sup>, y dejar reposar a 25<sup>o</sup> durante 16 horas, se agregan 8,8 g de 2-( $\beta$ -dietiloamino-etil-amino)-4-metilo-anilina y se hierve al reflujo, agitando, durante 24 horas. La mezcla de reacción se vaporiza en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso, la solución ácida, lavada con éster acético, se pone alcalina con amoníaco acuoso, se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico, lavado con solución de sosa y secado sobre sulfato de magnesio, se vaporiza. El residuo se destila en alto vacío, con lo que se obtiene el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-bencilo)-6-metilo-bencimidazol como aceite viscoso, ligeramente amarillo, del punto de ebullición 210-215<sup>o</sup> (0,05 Torr).

15. Al reaccionar una solución alcohólica de la base con un equivalente de ácido clorhídrico en éster acético se obtiene el hidrocloreuro del punto de fusión 170-173<sup>o</sup>.

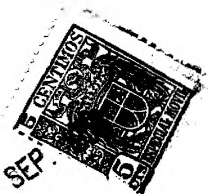
20. La 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-4-metilo-anilina, necesitada como material inicial, se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para la obtención de la 2-( $\beta$ -dietiloamino-etiloamino)-5-metilo-anilina, partiendo de 3-cloro-4-nitro-toluol y  $\beta$ -dietiloamino-etiloamina, y es un aceite ligeramente amarillo del punto de ebullición 114-118<sup>o</sup> (0,03 Torr).

25. N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

244371

20 SEP.

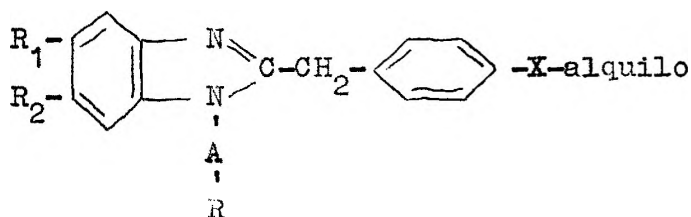


5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas patentes presentadas en Suiza con fecha 14 de octubre de 1957, nº 52576 y 25 de agosto de 1958, nº 63255, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

10. Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles"; caracterizándose por lo siguiente:

12.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles de la fórmula

15.

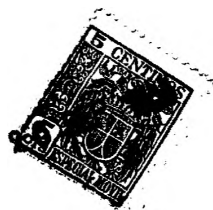


20. donde A significa un resto alquilénico bajo, R un grupo amino terc. bajo y X oxígeno o azufre, y donde uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> está por un resto alquílico bajo y el otro por hidrógeno o un resto alquílico bajo, caracterizado porque (a) un 2-bencilo-5- y 6-alquilo bajo-bencimidazol, que en la posición p del resto bencilico muestra un grupo alquiloxi o alquilomercapto,

25. se reacciona directamente o por etapas con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula HO-AR, donde A significa un resto alquilénico bajo y R un grupo amino terc. bajo o un resto transformable en este último, y

30. en los compuestos obtenidos con un resto transformable

244371



- en un grupo amino terc., éste se transforma en aquél, o (b) se forma el anillo bencimidazólico por cierre del anillo partiendo de 2-(R"-NH)-4- y 5-alquilo bajo-anilinas o sus correspondientes derivados N-sustituídos, donde R" representa un grupo amino terc. bajo-alquilo bajo o un resto transformable en este último, y en los compuestos obtenidos con un resto transformable en un grupo amino terc.-alquilo, éste se transforma en aquél, o (c) en 1-(amino terc. bajo-alquilo bajo)-2-bencilo-5- y 6-alquilo bajo-bencimidazoles se forma un grupo alquiloxi o alquilo-mercapto, en la posición p del resto bencílico, o (d) en la posición 5 y 6 de un 1-(amino terc. bajo-alquilo bajo)-2-(p-alquiloxi- o alquilomercapto-bencilo)-bencimidazol se forma un resto alquílico bajo.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción.
- 3º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el anillo de una 2-(amino terc. bajo-alquilo bajo-amino)-4- y 5-alquilo bajo-anilina se cierra directamente o por etapas con un ácido p-alquiloxi o alquilomercapto-fenilacético o uno de sus derivados funcionales reaccionables.
- 4º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque una 2-(amino terc. bajo-alquilo bajo-amino)-4- y 5-alquilo bajo-anilina se reacciona con el éter etiloimínico de un ácido p-alquiloxi- o alquilomercapto-fenilacético.
- 5º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un 2-(p-alquiloxi-<sup>o</sup>-alquilo-

26 SEP

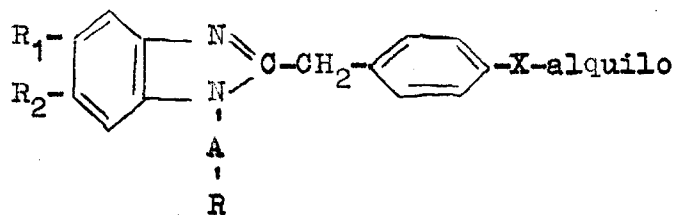


244371

mercapto-bencilo)-5 y 6-alquilo bajo-bencimidazol se reacciona con un halogenuro amino terc.-alquílico.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se obtienen bencimidazoles de la fórmula

5.

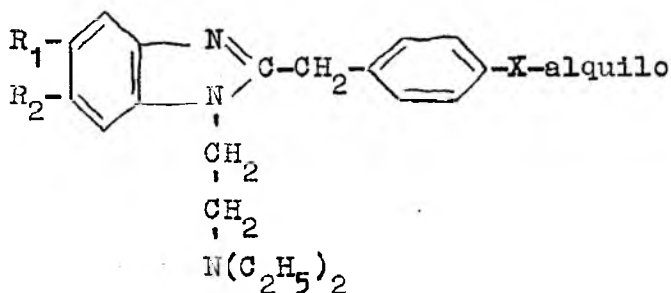


10. donde A representa un resto alquilénico bajo, especialmente etileno y R un grupo alquilenoimínico, en caso dado interrumpido por un átomo hetero, tal como un grupo piperidínico, pirrolidínico, piperacínico o morfolínico, especialmente, sin embargo, un grupo di-alquilo bajo-amínico, ante todo el grupo dietiloamínico

15. y donde X está por oxígeno o azufre y alquilo significa preferentemente un grupo alquílico bajo, tal como metilo, propilo y, en primer lugar, etilo, y donde uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> está por alquilo bajo y el otro por hidrógeno o alquilo bajo, o sus sales.

20. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se obtienen bencimidazoles de la fórmula

24 4 3 7 26 SEP.



donde X está por oxígeno o azufre y alquilo por un grupo alquílico bajo, y donde uno de los restos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa alquilo bajo y el otro hidrógeno o alquilo bajo, o sus sales.

5.

82.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se obtiene 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-bencilo)-5-metilo-bencimidazol.

10.

92.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las demás etapas del procedimiento que faltan.

15.

102.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 SEP. 1958

CIEA SOCIETE ANONYME.

J. ROMEZ ACEBO Y MODET