

PAISES DE INVENCION



24 AU  
CIBA Case 4127/1-3.

**25 16 48**

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles".

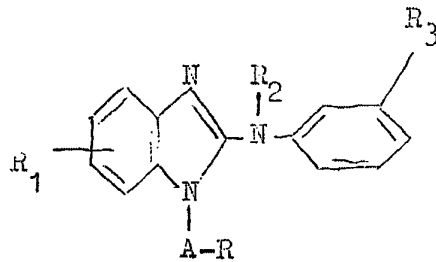
=====

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

=====

El objeto de la invención es la obtención de 1-amino terc.-alquilo-2-fenilamino-bencimidazoles y de sus sales. La invención se refiere especialmente a los bencimidazoles de la fórmula

251648

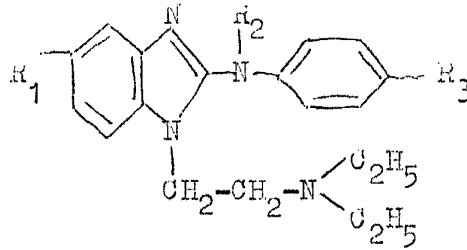


- donde A puede ser un resto alquilénico, especialmente un resto alquilénico bajo, tal como etileno, y R un grupo amino terc. bajo, por ejemplo un grupo alquilenoinímico que, en caso dado, puede estar interrumpido por un átomo hetérico, tal como un grupo piperidínico, piperacínico, pirrolidínico, morfolínico o tiomorfolínico,
5. especialmente, sin embargo, un grupo dialquilo bajoamínico, cuyos restos de alquilo bajo muestran 1 - 6 átomos de carbono, y donde  $R_1$  y  $R_3$  significan hidrógeno, alquilo o alcoxi, el grupo nitro o halógeno y  $R_2$  está por hidrógeno, un resto hidrocarburo o un resto hidrocarburo sustituido, tal como alquilo, aralquilo, por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, carboetoximetilo, o especialmente por un resto acílico, tal como formilo, acetilo, propionilo, carbalcoxi y de sus sales.
10. 15.

- Los nuevos compuestos son de muy buena
20. eficacia analgética y retienen los reflejos polisinápticos; por lo tanto, se pueden emplear como analgéticos y relajantes de los músculos. De especial interés, debido a sus propiedades terapéuticas, son los compuestos de la fórmula

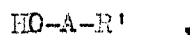


25 16 48



5. donde R<sub>1</sub> tiene el significado indicado, R<sub>2</sub> representa un resto acílico, especialmente un alcanoil bajo, o un resto bencílico y R<sub>3</sub> un grupo de p-alcoxi bajo, ante todo 1-(β-dietiloamino-etilo)-2- $\int$ N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino $\int$ -5-nitro-bencimidazol, 1-(β-dietiloamino-etilo)-2- $\int$ N-(p-etoxifenilo)-N-formilo-amino $\int$ -5-nitro-bencimidazol, 1-(β-dietiloamino-etilo)-2- $\int$ N-(p-etoxifenilo)-N-bencilo-amino $\int$ -5-nitro-bencimidazol y 1-(β-dietiloamino-etilo)-2- $\int$ N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino $\int$ -bencimidazol y sus sales.

15. Los nuevos bencimidazoles se obtienen según métodos en sí ya conocidos. Un procedimiento consiste en que, en la posición 1 de 2-feniloamino-bencimidazoles, especialmente de 2-N-acilo- o 2-N-bencilo-fenilamino-bencimidazoles, directamente o por etapas, se introduce un resto aminoalquílico. Así se puede
20. reaccionar un 2-fenilo-amino-bencimidazol con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula



25. preferentemente de uno, cuyo grupo amínico esté sustituido en la forma indicada, donde A tiene el

25 16 48



5. significado arriba indicado y R' significa un grupo amino terc. o un resto transformable en dicho grupo, por ejemplo, un grupo oxi y, en los compuestos obtenidos con un resto transformable en el grupo amínico, éste se transforma en dicho grupo, un grupo oxi por ejemplo por clorificación y ulterior reacción con una amina secundaria. Esteres reaccionables son especialmente aquellos de ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, tal como los del ácido halogenohidrogenico, o de los ácidos sulfónicos orgánicos, tal como el ácido p-toluolsulfónico, La introducción se efectúa preferentemente en presencia de agentes de condensación, especialmente de aquellos que con los bencimidazoles puedan formar sales metálicas, tal como los metales alcalinos o alcalinos terrosos, por ejemplo sodio, litio, calcio, sus amidas, hidruros, compuestos hidrocarburos, alcoholatos, óxidos o hidróxidos, por ejemplo amida sódica, hidruro sódico, litio butílico, potasio fenílico, litio fenílico, butilato potásico terc., amilato potásico terc., etilato sódico, óxido sódico o hidróxido sódico, o bajo el empleo de las sales metálicas de los bencimidazoles previamente formadas.

25. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que el anillo bencimidazólico se forma por cierre del anillo partiendo de 2-(R"-NH)-anilinas o sus correspondientes derivados n-sustituídos, donde R" representa el grupo R-A arriba indicado o un resto transformable en éste, por ejemplo un grupo hidroxialquílico. El resto
- 30.



25 16 48'

5. transformable en el grupo - R-A se transforma entonces ulteriormente en este grupo, en el caso del grupo hidroxialquílico por ejemplo por clorificación y reacción con una amina. Así se puede por ejemplo cerrar el anillo, directamente o por etapas, de una amino terc.-alquilo-amino-anilina con derivados del ácido fenilcarbamídico, tal como difenilureas y -tioureas y sus derivados, tal como isotioureas S-sustituídas, o con difenilcarbodiimidas.
10. Las reacciones según la presente invención se efectúan en presencia o ausencia de disolventes y/o agentes de condensación, a temperatura más elevada, en recipiente abierto o cerrado bajo presión.
15. En los productos del procedimiento se puede alquilar, aralquilar o carbacoxilizar un grupo amínico secundario en la posición 2. También se pueden sustituir los sustituyentes en los restos fenílicos por otros grupos, por ejemplo un grupo hidroxilo por un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, tal como un grupo alcoxi bajo o un grupo nitro por un grupo amino
20. y éste por un átomo de halógeno.
25. Según el método de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de sus bases libres o de sus sales. De las sales se pueden obtener, por reacción con bases inorgánicas, las bases libres. De estas últimas se pueden, por reacción con ácidos, obtener las sales que son adecuadas para la obtención de las sales de aplicación terapéutica, tales como por ejemplo de los ácidos halogenohidrogénicos, del
30. ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico,



251648

5. ácido rodanhidrogénico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido tártrico, ácido maleínico, ácido láctico, lisina, leucina, ácido metanosulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido benzol-  
o toluolsulfónico o de ácidos de eficacia terapéutica.
- Los materiales iniciales son conocidos o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos.
- La invención abarca también aquellas modifi-
10. caciones del procedimiento en las cuales se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear como
15. medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los
20. mismos entran aquellos materiales en consideración, que no reaccionen con el nuevo compuesto, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquílenicos, vaselina, colessterina u otros vehículos medicinales conocidos.
25. 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 esterilizadas y/o
30. contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de



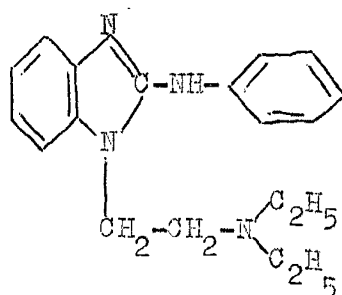
24  
**25 16 48**

conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o ahuecadores. También pueden contener otras materias de valor terapéutico.

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

EJEMPLO 1.

10. 10,3 g de 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-anilina se mezclan con 8,5 g de carbodiimida difenólica presentandose una reacción exotérmica. Después de reducirse la reacción se calienta la mezcla durante 20 minutos a 200°, se disuelve en ácido clorhídrico 2-n. La solución se lava con éter y con amoniaco  
15. se pone alcalina. La base liberizada se recibe en cloroformo, la solución clorofórmica se lava con sosa, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se destila en alto vacío con lo que se obtiene el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-fenilamino-  
20. bencimidazol de la fórmula



25. como aceite espeso del P.M. 180-190° (0,06 Torr).

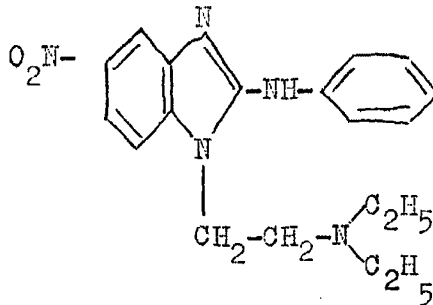


251648

Disolviendo la base en etanol y mezclando con la cantidad calculada de ácido clorhídrico, en etanol, se obtiene el hidrocioruro del P.F. 235-237°.

Según el mismo procedimiento se puede

- 5. obtener de la 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina y carbodiimida difenilica el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-fenilamino-5-nitro-benzimidazol de la fórmula



10.

como compuesto cristalizado del P.F. 146-147°, así como su hidrocioruro del P.F. 226-227°.

15.

EJEMPLO 2.

8,5 g de 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-anilina se mezclan con 12,1 g de S-metilo-sim-difeniloisotiocurea y se calienta durante 2 horas a 150°, con lo que la anilina disociable se destila en parte. El producto de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, la solución se filtra, se lava con éter, se pone alcalina con amoniaco y la base liberada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con soda, se seca con sulfato de magnesio, se evapora y se destila en el tubo esférico en alto vacío, con lo que se obtiene el 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-fenilamino-benzimidazol como aceite viscoso del P.F. 190-200° (0,08 Torr), cuyo hidrocioruro funde a 235-237°. Por

20.

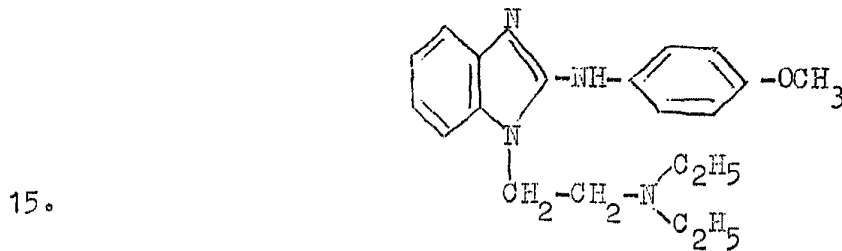
25.

251648



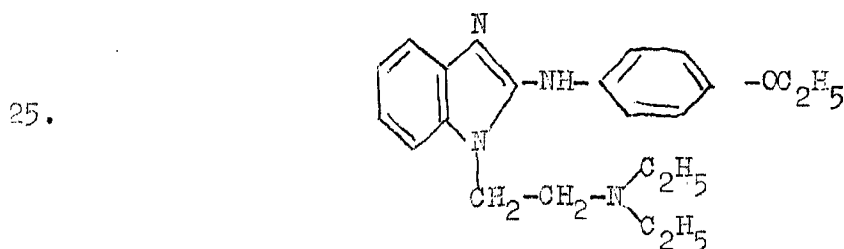
5. igual procedimiento se puede obtener de la 2-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo-amino)-5-nitro-anilina y S-metilo-sim-difenilo-isotiourrea el 1-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo)-2-fenilo-amino-5-nitro-bencimidazol como compuesto cristalizado del P.F. 146-147°, así como su hidrocioruro del P.F. 226-227°.

10. Asimismo por el mismo procedimiento se obtiene de 2-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo-amino)-anilina y S-metilo-sim-di-(p-metoxi-fenilo)-isotiourrea el 1-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo)-2-(p-metoxi-fenilo-amino)-bencimidazol de la fórmula



como compuesto cristalino del P.F. 115-117° y su hidrocioruro del P.F. 223-224°.

20. Partiendo de la 2-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo-amino)-anilina y S-metilo-sim-di-(p-etoxifenilo)-isotiourrea se obtiene, según el mismo procedimiento, el 1-( $\beta$ -dietilo-amino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilo-amino)-bencimidazol de la fórmula

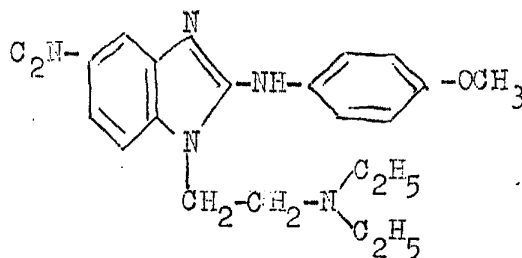




251648

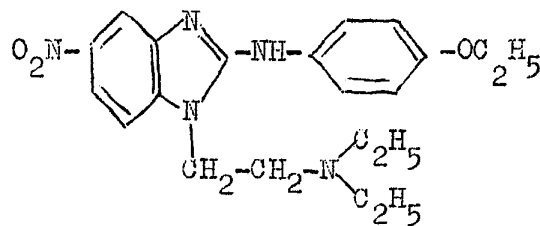
cuyo hidrocioruro funde a 197-198°.

Análogamente se obtiene también, por reacción de 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina con S-metilo-sim-di-(p-metoxifenilo)-isotiourea el 1-(β -di-  
5. etiloamino-etilo)-2-(p-metoxifenilo-amino)-5-nitro-bencimidazol de la fórmula



como compuesto cristalino del P.F. 115-116°, así como su hidrocioruro del P.F. 240-241°.

15. El mismo procedimiento, partiendo de la 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina y S-metilo-sim-di-(p-etoxifenilo)-isotiourea conduce al 1-(β -di-  
20. etiloamino-etilo)-2-(p-etoxifenilo-amino)-5-nitro-bencimidazol de la fórmula



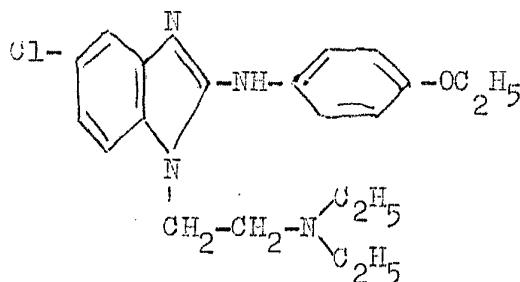
25. un compuesto cristalino del P.F. 124-125°, cuyo hidrocioruro funde a 195-196°.

Si se emplea el mismo procedimiento para la reacción de 2-(β -dietiloamino-etiloamino)-5-cloro-anilina con S-metilo-sim-di-(p-etoxifenilo)-isotiourea,  
30. entonces se obtiene el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-



# 251648

(p-etoxifenilo-amino)-5-clorobencimidazol de la fórmula



5.

cuyo hidrocloreuro funde a 166-170°.

10. La S-metilo-sim-di-(p-metoxifenilo)-tiourea empleada como material inicial se puede obtener según el siguiente procedimiento:

15. 98,4 g de p-anisidina, 60 g de sulfocarburo y 4 g de azufre se hierven al reflujo durante 2 horas en 400 ml de alcohol. De la solución alcohólica concentrada por evaporación se obtiene la sim-di-(p-metoxifenilo)-tiourea del P.F. 183-184°.

20. 10,2 g de este compuesto se disuelven en 100 ml de acetona, gota a gota se mezclan a temperatura de ambiente y agitando con 5,7 g de sulfato dimetílico y se hierve al reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción evaporada se mezcla con agua de hielo, se pone alcalina con sosa y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica se concentra por evaporación después de secar, con lo que se  
25. cristaliza la S-metilo-sim-di-(p-metoxifenilo)-isotiourea del P.F. 74-76°.

Partiendo de fenetidina y sulfocarburo se obtiene por el mismo procedimiento la sim-di-(p-oxi

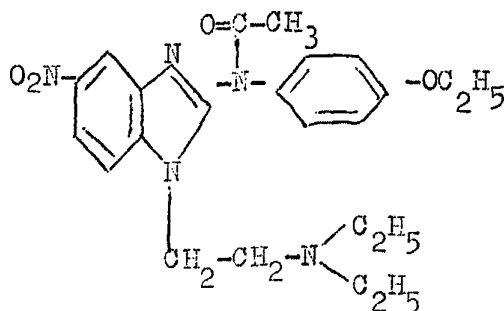
21 A  
25 16 48



fenilo)-tiourea del P.F. 170°. Su derivado S-metílico funde a 93-95°.

EJEMPLO 3.

5. 9 g de 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxifenilo-amino)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en 50 ml de ácido acético glacial y se tratan con 3,23 ml de anhídrido acético. La mezcla se hierve al reflujo durante 3 horas, se evapora, el residuo se recibe en agua, se pone alcalino con amoníaco y la base liberada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con sosa, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo, recristalizado de acetona, funde a 127-129° y es el 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino-5-nitro-bencimidazol de la fórmula
- 10.
- 15.



20.

Al tratar la solución metanólica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el hidrocloruro cristalizado del P.F.

25.

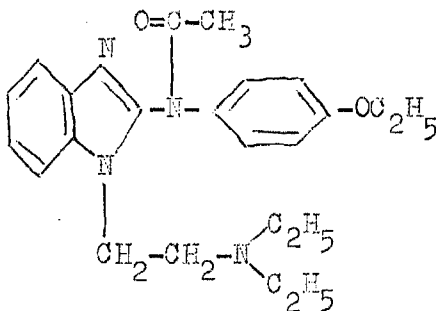
220-222°.

Según el mismo procedimiento, partiendo del 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxifenilo-amino)-bencimidazol se obtiene el 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-



251648

1. 1-N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino-7-benzimidazol  
de la fórmula

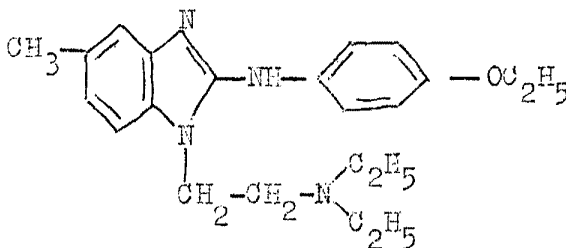


5.

cuyo hidrocloruro funde a 198-199°.

EJEMPLO 4.

10. Una mezcla de 22,1 g de 2-(β -diethylamino-  
 etiloamino)-5-metilo-anilina y 33,5 g de S-metilo-sim-  
 di-(p-etoxifenilo)-isotiurea se calienta durante 10  
 horas a 150-160°. El producto de reacción se disuelve  
 en ácido clorhídrico 2-n, la solución se filtra, se  
 lava con éster acético, se pone alcalina con amoniaco  
 15. y la base liberada se recibe en éter. La solución  
 etérica se lava con agua, se seca con sulfato de  
 magnesio, se evapora y se destila en el tubo esférico,  
 con lo que se obtiene el 1-(β -diethylamino-etilo)-2-  
 (p-etoxi-fenilamino)-5-metilo-benzimidazol de la  
 20. fórmula



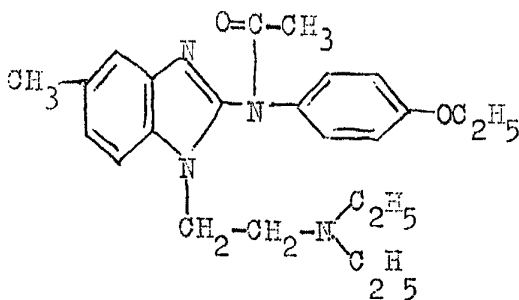
21  
25 16 48



como aceite viscoso del P.v. 220-230<sup>o</sup>/0,01 Torr, cuyo dihidrocloruro, como monohidrato, funde a 116-117<sup>o</sup>.

EjemPlo 5.

5. 10,6 g de 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-metilo-bencimidazol se disuelven en 65 ml de ácido acético glacial y se tratan con 4,2 ml de anhídrido acético. La mezcla se hierve al reflujo durante 4 horas, se evapora y el residuo se recibe en agua, se pone alcalino con amoníaco y
10. la base liberada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con sosa, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo aceitoso, ligeramente marrón es el 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino-7-5-metilo-bencimidazol
15. de la fórmula



20. Al tratar la solución alcohólica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el hidrocioruro cristalizado, que, después de recristalización de metanol-éter, funde a 209-210<sup>o</sup>.

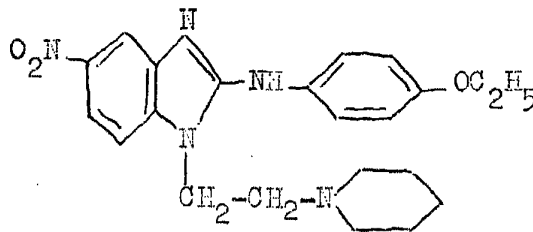
EjemPlo 6.

25. 13,8 g de 2-( $\beta$ -piperidino-etiloamino)-5-nitro-anilina se mezclan con 13 g de S-metilo-sim-di-



251648

- (p-etoxi-fenilo)-isotiourea y se calienta durante 10 horas a 150°. La mezcla de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, la solución se filtra se lava con éster acético, se pone alcalina con amoníaco y la base liberada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con sosa y agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo sólido se recristaliza de etanol-cloroformo-éter y se obtiene el 1-( $\beta$  -piperidino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol de la fórmula
- 5.
- 10.



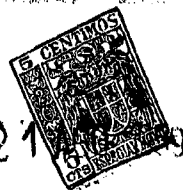
15. del P.F. 163-166°.

Reaccionando la solución alcohólica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el hidrocloreuro del P.F. 165-169°.

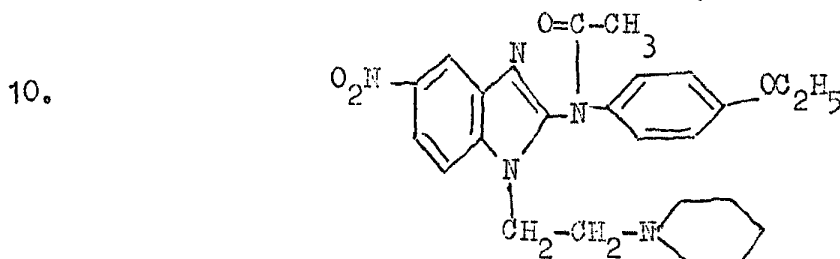
20. EJEMPLO 7.

- 3 g de 1-( $\beta$  -piperidino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en 20 ml de ácido acético glacial y se tratan con 1,3 ml de anhídrido acético. La mezcla se hierve durante 4 horas al reflujo, se evapora, el residuo se vierte
- 30.

251648<sup>27</sup>



5. en agua de hielo, se pone alcalino con amoníaco y la base liberada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con sosa y agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El residuo sólido se recristaliza de éster acético-éter de petróleo, con lo que se obtiene el 1-(piperidino-etilo)-2-  
 /N-(p-ctoxifenilo)-N-acetilo-amino/5-nitro-benci-  
 midazol de la fórmula



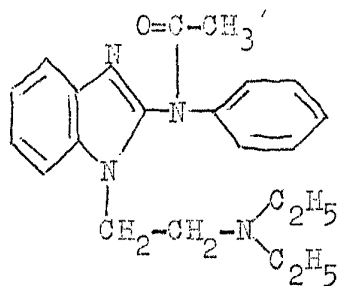
como cristales ligeramente amarillos del P.F. 132-134°.

15. EJEMPLO 8.

14,5 g de 1-(β -diétiloamino-etilo)-2-fenilo-amino-bencimidazol se hierven al reflujo durante 6 horas en 40 ml de ácido acéticoglacial con 7,05 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se recibe en agua, se pone alcalino con amoníaco  
 20. y la base liberalizada se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica, lavada con solución de sosa y secada sobre sulfato sódico, se evapora. El 1-(β -diétiloamino-etilo)-2-(N-fenilo-N-acetilo-amino)-  
 25. bencimidazol así obtenido, de la fórmula



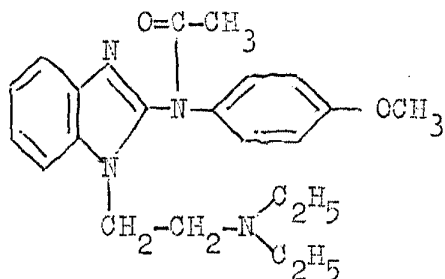
251648



5. destila en el tubo esférico a 170-180°/0,2 mm Hg. Su hidrocioruro funde a 118-119°.

Según el mismo procedimiento se obtiene, partiendo del 1-(β-diethylamino-etilo)-2-(p-metoxifenilo-amino)-bencimidazol el 1-(β-diethylamino-etilo)-2-[N-(p-metoxifenilo)-N-acetilo-amino]7-bencimidazol de la fórmula

10.



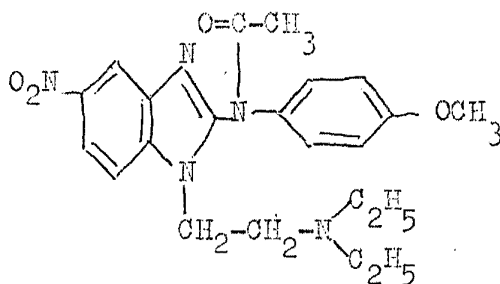
15. del P.F. 95-96°. Hidrocioruro P.F. 180-182°.

Partiendo del 1-(β-diethylamino-etilo)-2-(p-metoxifenilamino)-5-nitro-bencimidazol se obtiene, también según el mismo procedimiento, el 1-(β-diethylamino-etilo)-2-[N-(p-metoxifenilo)-N-acetilo-amino]7-5-nitro-bencimidazol de la fórmula

20.



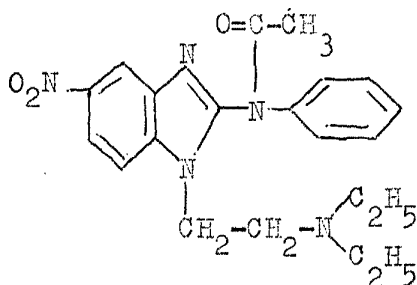
251648



5. del P.F. 90-91°. Hidrocloruro P.F. 219-220°.

Partiendo del 1-( $\beta$ -diethylamino-etilo)-2-feniloamino-5-nitro-benzimidazol se obtiene, según el mismo procedimiento, el 1-( $\beta$ -diethylamino-etilo)-2-)N-fenilo-N-acetilo-amino)-5-nitro-benzimidazol de la fórmula

10.



15. como aceite viscoso, cuyo hidrocloruro funde a 219-220°.

EJEMPLO 9.

10,7 g de 1-( $\beta$ -diethylamino-etilo)-2-feniloamino-benzimidazol se calientan en 50 ml de ácido propiónico con 6,75 g de anhídrido del ácido propiónico durante 5 horas a 120°. La mezcla de reacción se evapora entonces en vacío, el residuo se recibe en agua, se pone alcalino con amoníaco y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica, lavada

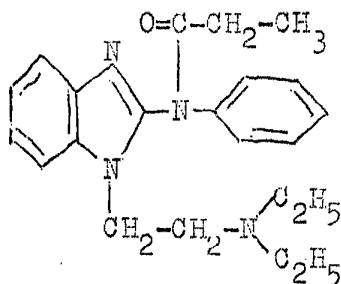
20.



251648

con solución de sosa y secada sobre sulfato de magnesio, se evapora y el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(N-fenilo-N-propionilo-amino)-bencimidazol obtenido de la fórmula

5.

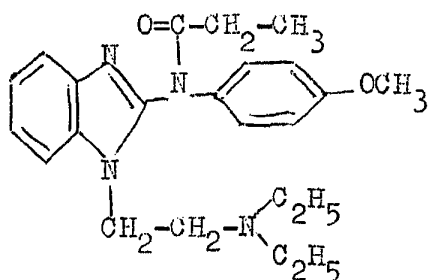


se transforma en el hidrocloreuro del P.F. 192-193°.

10.

El 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxifenilo-amino)-bencimidazol se puede transformar por el mismo procedimiento en el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-[N-(p-metoxifenilo)-N-propionilo-amino]-bencimidazol de la fórmula

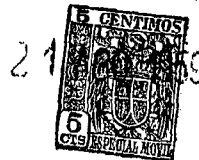
15.



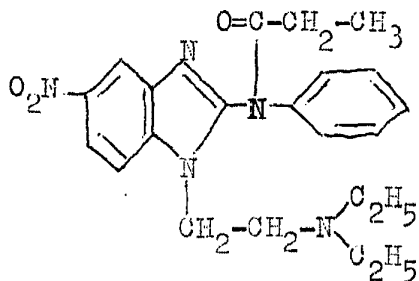
del P.F. 105-106°, cuyo hidrocloreuro funde a 224-225°.

20.

El 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-fenilamino-5-nitro-bencimidazol se puede transformar, por el mismo procedimiento, en el 1-(β -dietiloamino-etilo)-2-(N-fenilo-N-propionil-amino)-5-nitro-bencimidazol de la fórmula



251648

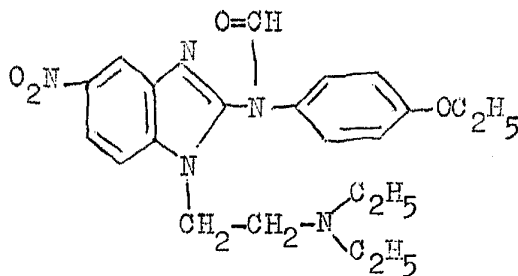


5. del P.F. 102-103º, cuyo hidrocioruro funde a 200-202º.

EJEMPLO 10.

10. 15 g de 1-( $\beta$ -diethylamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilo)-5-nitro-bencimidazol se disuelven en una mezcla compuesta de 10,2 g de ácido fórmico y 24,6 g de anhídrido acético, que previamente se calentó durante 2 horas a 60º, y la mezcla de reacción se mantiene durante 6 horas a 60º, Después de evaporar en vacío se agita el residuo con una mezcla de 100 ml de éter y 25 ml de carbonato sódico acuoso, hasta que todo se haya disuelto. El extracto etérico se seca y se evapora a 15 ml. Al enfriar cristaliza el 1-( $\beta$ -diethyl-amino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-formilo-amino]-5-nitro-bencimidazol de la fórmula

20.



25.

que funde a 102º. El hidrocioruro de esta base funde a 225-228º.

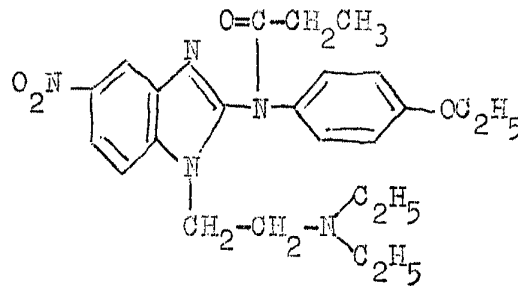


251648

EJEMPLO 11.

5. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 16 se puede obtener de 8 g de 1-(β-dietilo-amino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol, 0,53 g de hidruro sódico y 2,03 g de cloruro propionílico, en solución de dioxano, el 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-propionilo-amino]-5-nitro-bencimidazol de la fórmula

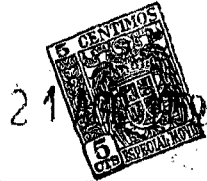
10.



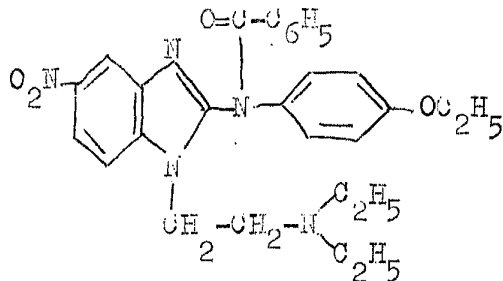
15. que como base libre funde a 113-115° y en forma del hidrocioruro a 230-235°.

EJEMPLO 12.

20. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 16 se obtiene de 12 g de 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilo-amino)-5-nitro-bencimidazol, 0,8 g de hidruro sódico y 4,7 g de cloruro benzoílico, en solución de dioxano, el 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-benzoil-amino]-5-nitro-bencimidazol de la fórmula



251648

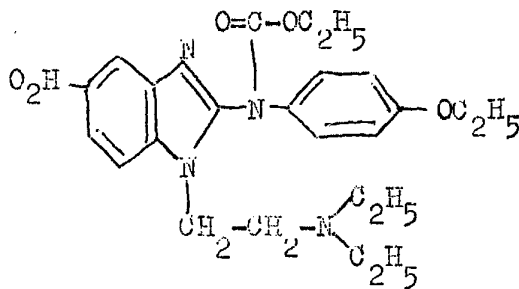


que, en forma del hidrocioruro, funde a 249-250°.

5.  EJEMPLO 13.

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 16, se puede obtener de 12 g de 1-(β-diethylamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol, 1,2 g de hidruo sódico y 3,3 g de éster etílico del ácido cloro-fórmico, en solución de dioxano, el

10. 1-(β-diethylamino-etilo)-2-[N-(p-etoxi-fenilo)-N-carboetoxiamino]-5-nitro-bencimidazol de la fórmula



15.

que en forma del hidrocioruro funde a 196-197°.

EJEMPLO 14.

20.

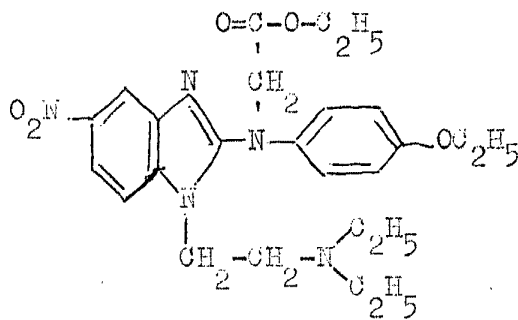
Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 16 se puede obtener de 12 g de 1-(β-diethylamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol, 0,8 g de hidruo sódico y 6 g de éster bromoacético,



251648

en solución de dioxano, el 1-(β-dietilamino-etilo)-2-  
[N-(p-etoxifenilo)-N-(carboetoxi-metilo)-amino]7-5-  
nitro-bencimidazol de la fórmula

5.



10.

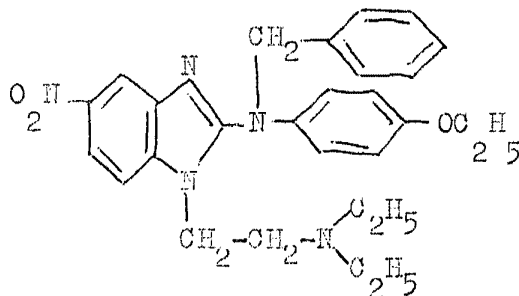
que como base funde a 96-98° y en forma del hidro-  
cloruro a 169-171°.

EJEMPLO 15.

15.

Análogo al procedimiento descrito en el  
ejemplo 16 se puede obtener de 12 g de 1-(β-dietilo-  
amino-etilo)-2-p-etoxi-fenilamino)-5-nitro-bencimidazol,  
0,8 g de hidruro sódico y 3,8 g de cloruro bencílico,  
en solución de dioxano, el 1-(β-dietilamino-etilo)-2-  
[N-(p-etoxifenilo)-bencilamino]7-5-nitro-bencimidazol  
de la fórmula

20.



251648

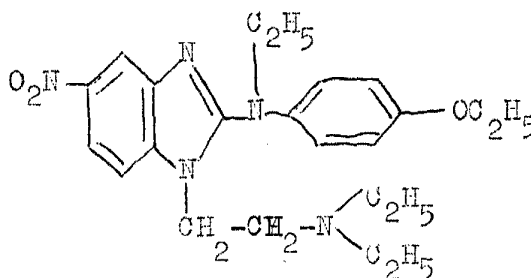


que, en forma del dihidrocloruro, funde a 196-198°.

EJEMPLO 16.

5. 12 g de 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-(p-etoxifenilamino)-5-nitro-benzimidazol se disuelven en 75 ml de dioxano, la solución se mezcla con 0,8 g de hidruro sódico y la solución, azul oscura, se calienta agitando 60° hasta que el desarrollo de hidrógeno haya prácticamente terminado. Ahora se gotean a esta temperatura 5,3 g de yoduro etílico, disueltos en 5 ml de dioxano,
10. y la mezcla de reacción se agita durante 3 hora a 100°, después de lo cual se evapora el disolvente en vacío. El residuo se recibe en 30-40 ml de éter, la solución etérica se deja reposar en lanevera, se filtra del material inicial cristalizado, se mezcla con 9,5 ml
15. de ácido clorhídrico alcohólico 3,12-n y se evapora hasta secar. El hidrocloreuro así obtenido del 1-(β-dietiloamino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-etilamino]-5-nitro-benzimidazol de la fórmula

20.



se recristaliza para su limpieza de isopropanol y funde a 178-179°.



251648

EJEMPLO 17.

5. 9,55 g de 2-(p-metoxi-fenilo-amino)-bencimidazol se agitan en 100 ml de dioxano abs. con 1,15 g de hidruro sódico, a 90°, hasta que no se pueda determinar ningún desarrollo más de gas. entonces, a 60°, se gotean 6,5 g de dietiloamina  $\beta$ -cloro-etílica y se sigue agitando durante otras 14 horas a 60°. A continuación se filtra en vacío, el filtrado se evapora en vacío, el residuo se recibe en ácido clorhídrico diluido, estése extrae con éter y nuevamente se pone alcalino con solución de amoniaco. La base liberada se recibe en cloroformo, se lava con solución de sosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo da, de éter, el
10. 1-( $\beta$ -dietiloamino-etilo)-2-(p-metoxi-feniloamino)-bencimidazol puro del P.F. 116-117°.
- 15.

El 2-(p-metoxi-fenilo-amino)-bencimidazol necesario como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

20. 32,4 g de diamina o-fenilénica y 81,6 g de S-metilo-sin-di-(p-metoxi-fenilo)-isotiourea se calientan durante 15 horas a 160° con lo que se libera mercaptano metílico. Por cristalización de la mezcla de reacción, de acetona, se obtiene el 2-(p-metoxi-fenilo-amino)-bencimidazol del P.F. 177-178°.

25.  EJEMPLO 18.

30. 5,62 g de 2- $\sqrt{N}$ -(p-metoxi-fenilo)-N-acetilo-amino- $\sqrt{7}$ -bencimidazol se agitan al reflujo en 50 ml de dioxano abs. durante tanto tiempo con 0,8 g de hidruro sódico hasta que no se puede comprobar más un desarrollo de gas. entonces se gotean, a 50°, 4,1 g de dietiloamina



251648

5  $\beta$ -cloroetíllica y se agita durante 14 horas a 50°. A continuación se filtra en vacío, el filtrado se evapora en vacío, el residuo se recibe en ácido clorhídrico diluido, se extrae con éter y con amoniaco diluido se vuelve a poner alcalino. La base liberalizada se recibe en cloroformo, se lava con solución de sosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo da, de éter, el 1-( $\beta$ -dietiloaminoetilo)-2-  
 10.  $\angle$ N-(p-metoxi-fenilo)-N-acetilo-amino-7-bencimidazol, puro del P.F. 95-96°.

El 2- $\angle$ N-(p-metoxifenilo)-N-acetilo-amino-7-bencimidazol, empleado como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

15. 9,55 g de 2-(p-metoxi-fenilamino)-bencimidazol se hierven durante 14 horas con 5,7 ml de anhídrido acético y 30 ml de ácido acético glacial, se concentra por evaporación en vacío, se diluye con éter y se filtra en vacío. El derivado acético obtenido muestra el P.F. 173-175°.

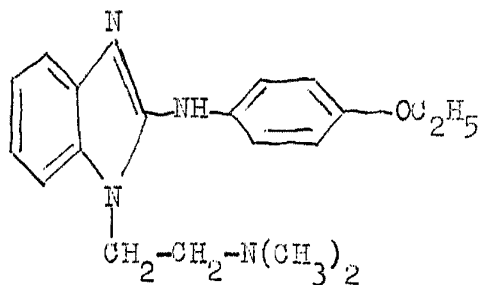
20. EXEMPLO 19.

9 g de 2-( $\beta$ -dimetiloamino-etiloamino)-anilina y 12,1 g de 3-metilo-di-(p-etoxi-fenilo)-isotiourea se calientan juntos, durante 3 horas, a 160°, extrayéndose el mercaptano metílico formado. El producto de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, la solución se lava con éter, se pone alcalina con amoniaco y la base liberalizada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica, lavada con solución de sosa y secada sobre sulfato de magnesio, dá después de evaporar de acetona-eter-pentano, el 1-( $\beta$ -dimetiloamino-etilo)-2-  
 25.  
 30.



251648

(p-etoxi-fenil-amino)-bencimidazol de la fórmula

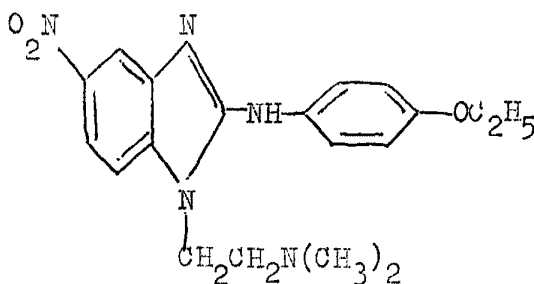


5. del P.F. 95-96°. El hidrocioruro funde inexactamente entre 90 y 155°.

EjemPlo 20.

10. 11,2 g de 2-(β-dimetiloamino-etiloamino)-5-nitro-anilina se calientan con 12,1 g de S-metilo-di-(p-etoxi-fenilo)-isotiourea durante 3 horas a 150-160°, extrayendose el mercaptano metílico formado. El producto de reacción se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, la solución se lava con éter, se pone alcalina con amoníaco y la base liberalizada se recibe en cloroformo.
15. La solución clorofórmica, lavada con solución de sosa y secada sobre sulfato de magnesio, dá, después de evaporar de acetona-éter el 1-(β-dimetiloamino-etilo)-2-(p-etoxi-fenilo-amino)-5-nitrobencimidazol de la fórmula

20.





21

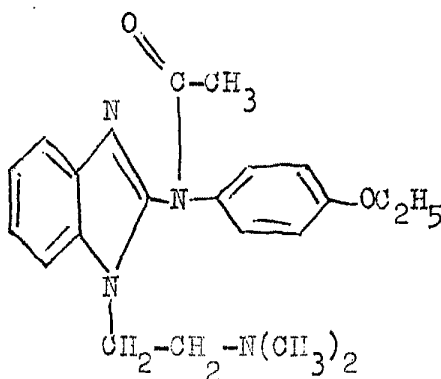


251648

anhídrido acético, se evapora, el residuo se recibe en agua, se pone alcalino con solución de amoníaco y la base liberalizada se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica, lavada con solución de sosa y secada sobre sulfato de magnesio, da, después de evaporar de óter,

5. el 1-(β -dinetiloamino-etilo)-2-[N-(p-etoxi-fenilo)-N-acetilo-amino]-7-benzimidazol de la fórmula

10.



15.

del P.F. 89-90°. El hidrocloreuro funde a 224-225°C.

N O T A

20.

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 con fechas :

25.

19 de septiembre de 1958, nº 64111, 7 de julio de 1959, nº 75401 y 20 de julio de 1959, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

251648



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:

5. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles caracterizado porque los 1-amino terc.-alquilo-2-fenilo-amino-bencimidazoles o sus sales, se obtienen, si a) un 2-feniloamino-bencimidazol, preferentemente uno cuyo grupo amínico esté sustituido por un resto hidrocarburo o un resto acílico, se reacciona directamente o por etapas, con un éster reaccionable de un alcohol de la fórmula HO-AR, donde A significa un resto alquilénico y R un grupo amínico terc. o un resto transformable en éste, y, en los compuestos obtenidos con un resto transformable en un grupo amínico terc., éste se transforma en dicho grupo, o b) <sup>el</sup> anillo bencimidazólico, sustituido en la posición 2 por un grupo fenilamínico, se forma directamente o por etapas, por cierre del anillo partiendo de las 2-(R-A-AR)-anilinas o sus correspondientes derivados b-sustituídos, donde A y R tienen el significado arriba indicado, y en los compuestos obtenidos con un resto transformable en un grupo aminoalquílico, éste se transforma en dicho grupo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. 2º.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque directamente o por etapas, se cierra el anillo de una 2-(amino terc.-alquilo-amino)-anilina con derivados de ácido fenilcarbámico o sus derivados reaccionables.

251648

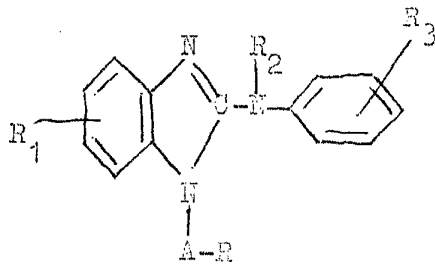


3º.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque una 2-(amino terc.-alquilo-amino)-anilina se reacciona con una carbodiimida difenólica.

5. 4º.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en una 2-(amino terc.-alquilo-amino)-anilina se cierra el anillo al correspondiente derivado bencimidazólico con una sim-difeniltiourea S-sustituída.

10. 5º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-4, caracterizado porque un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción.

15. 6º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se obtienen los bencimidazoles de la fórmula



20.

donde A significa un resto alquilénico y R un grupo alquilencimínico, en caso dado interrumpido por átomo heteroico, tal como un grupo piperidínico, pirrolidínico o norfolínico, especialmente, sin embargo, un grupo di-alquilo bajo-amínico, y donde R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> significan hidrógeno, alquilo o alcoxi, el grupo nitro o halógeno y R<sub>2</sub> está por hidrógeno, un resto hidrocarburo o

25.

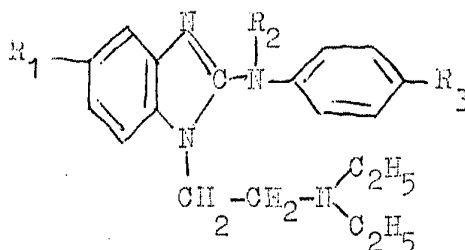


251648

especialmente por un resto acílico, o sus sales.

7º.- Procedimiento según reivindicación 1-6, caracterizado porque se obtienen benzimidazoles de la fórmula

5.



10.

donde R<sub>1</sub> representa hidrógeno, alquilo o alcoxi, el grupo nitro o halógeno, R<sub>2</sub> un resto alcanoílico bajo o bencílico y R<sub>3</sub> un grupo p-alcoxi bajo, o sus sales.

15.

8º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se obtiene 1-(β-dietilamino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-acetilo-amino]-5-nitro-benzimidazol.

20.

9º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-7 caracterizado porque se obtiene el 1-(β-dietilamino-etilo)-2-[N-(p-etoxi-fenilo)-N-acetilo-amino]-5-benzimidazol.

10º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se obtiene el 1-(β-dietilamino-etilo)-2-[N-(p-etoxifenilo)-N-formilo-amino]-5-nitro-benzimidazol.

25.

11º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-7 caracterizado porque se obtiene el 1-(β-dietilamino-etilo)-2-[N-(p-etoxi-fenilo)-N-bencilo-amino]-5-nitro-benzimidazol.

251648



12º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se obtiene el 1-( $\beta$ -diétilo-amino-etilo)-2-(p-torifeniloamino)-5-cloro-bencimidazol.

5. 13º.- Procedimiento según reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se parte de un compuesto, que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan.

10. 14º.- Procedimiento para la obtención de nuevos bencimidazoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIRA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GÓMEZ ALEJO Y MUJER  
P.P.

21 AGO. 1959