



252876

24 OCT 1939

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN N°
65, Müllerstrasse, 170/172, (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS".-

... ..

En la serie de los bencimidazoles se conoce ya un cierto número de sustancias con efecto terapéutico. Así por ejemplo, el 1-p-clorobencil-2-pirrolidilmetilbencimidazol revela una buena acción antialérgica. Se han descrito después los bencimidazoles sustituidos básicamente en la posición 1, los cuales presentan efectos de propiedades analgésicas, antipiréticas y antiflogísticas. Sin embargo, estas sustancias tienen efectos secundarios no deseables; provocan las mismas una fuerte disminución del ritmo respiratorio cuando se administran en cantidades que dan lugar a una acción antiflogística, cfr. F. Gross y H. Turrian, Exp. XIII, Pag. 402 (57). Asimismo se ha descrito también el 2-morfolinometilbencimidazol no sustituido en la posición 1 (Gordon K. Hughes, Frances Lions, J.Proc.Roy.Soc. New South Wales 71, Pag. 209-222 (38); C. 1938 II, 1597; A. Bloom y Allan R. Day J.org.Chem. 4 pag 14-19 (1939). Se consiguió la preparación del dihidrocloruro el cual, sin

5

10

15

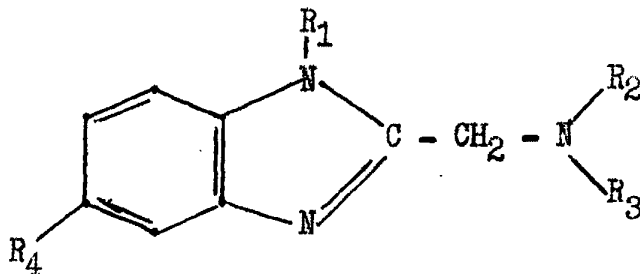


2488

20 embargo manifiesta en solución acuosa una reacción sumamente
ácida. Aparentemente no se pudo obtener el monohidrocloruro,
lo cual se puede tomar también del dato bibliográfico Roeder
y Day, J.org.Chem.6, pag. 29 (1941) en el que se describe la
preparación de 2-(α -amino-etil)-bencimidazoles. Allí se dice
también que las bases libres son insolubles en agua y que sus
dihidrocloruros en solución eran demasiado ácidos para poder
ser aplicados con fines de anestesia local. Varios estudios rea-
lizados del 2-morfolinometilbencimidazol sobre la acción antiflo-
25 gística dieron por resultado, que esta combinación es inferior
a las sustancias que se describen a continuación.

30 Las combinaciones con otros aminosustituyentes que
los indicados más abajo, por ejemplo aquellas con alquilamin-
sustituyentes, son igualmente inferiores a las nuevas combina-
ciones citadas más adelante susceptibles de ser obtenidas se-
gún el invento, en lo que se refiere a su acción terapéutica.
Aquellas son incluso ineficaces, tienen poca capacidad de reab-
sorción y son mucho más tóxicas.

35 Se ha descubierto ahora que los bencimidazoles de la
fórmula general



40 en donde significan: R₁ alquilo, R₂ y R₃ el grupo atómico
-CH₂-CH₂-OH ó R₂ el grupo atómico -CH₂-CH₂-OH y R₃ hidrógeno,
ó R₂ y R₃ juntamente con N el resto de morfolina, y en donde



24 OCT 1958

45

R₄ representa de preferencia al hidrógeno o al grupo nitro, son valiosos productos terapéuticos que tienen propiedades antiflogísticas y analgésicas. Estos bencimidazoles se aplican convenientemente bajo la forma de sus sales con ácidos biológicamente tolerables. Los mismos forman los monoclóridatos que, como soluciones acuosas al 10% acusan valores pH entre 3 y 4.

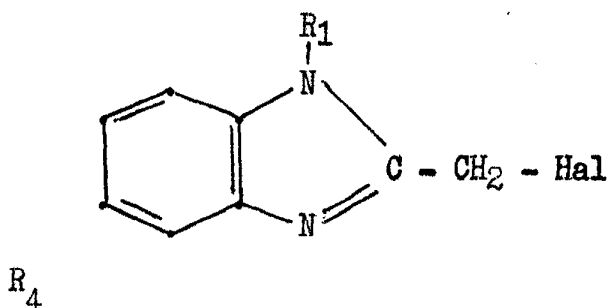
50

La preparación de 1-[-β-hidroxietyl]-2-[-N,N-bis-(β-hidroxietyl)-aminometil]-bencimidazol ha sido descrita oportunamente (C. 1958 12 962); sin embargo, el presente invento no se extiende a la preparación de combinaciones en las que R₁ significa un alquilo sustituido por grupos hidroxil.

55

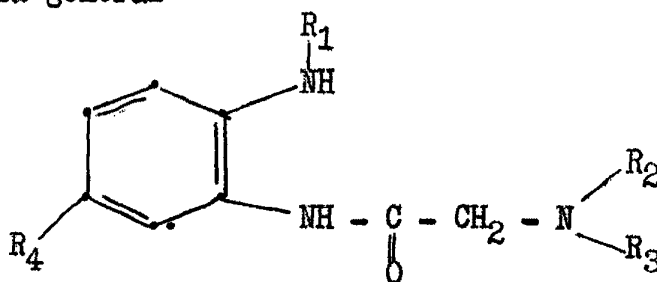
Los nuevos productos terapéuticos se preparan según el invento con arreglo a métodos en sí ya conocidos. Así, a los 2-halogenmetilbencimidazoles de la fórmula general

60



en donde R₁ y R₄ tienen el significado anteriormente apuntado, se les puede hacer reaccionar con etanolamina, dietanolamina o morfolina, o también someter a las combinaciones de la fórmula general

65





252876

240

70 en donde R_1 hasta R_4 tienen asimismo el significado citado más arriba a la reacción en sí ya conocida de cierre de anillo para llegar al bencimidazol.

75 Los 2-halogenometilbencimidazoles que sirven de producto de partida, son accesibles, por ejemplo, por cocción con hidrácido acético a partir de fenilendiaminas correspondientemente sustituidas en el anillo de fenileno y en un grupo amino, para la preparación de los productos de partida para la reacción de cierre de anillo se puede introducir primero en fenilendiaminas correspondientemente sustituidas el resto de hidrácido acético mediante la reacción con un solo grupo amino de la fenilendiamina y sustituir después el halógeno por el grupo amino sustituido. No obstante, los productos de partida para la reacción de cierre de anillo se pueden obtener también de otra manera conocida.

85 Como otros materiales de partida se necesitan las o-fenilendiaminas N-monoalcoholadas no sustituidas en el anillo, así como las correspondientemente sustituidas. La preparación de estas materias se lleva a cabo según métodos en sí ya conocidos, por ejemplo, mediante la reducción del grupo nitro en las correspondientes o-nitroanilinas. (M.A. Philipps, Journ. of the chem.Soc. of London, 1929, pag. 2824; Brady, Day y Reynolds, Journ. of the chem.Soc. of London, 1929 pag. 2265; Hempel, Journ.f.prakt. Chemie 27 (1939), pag. 199, (1941) pag 164; H.Hippchen, Chemische Berichte 80, pag. 268 (1947).

95 Las sustancias elaborables según el invento tienen propiedades extraordinariamente antiflogísticas, y de paso se han evidenciado también como sustancias de propiedades análgésicas. Se distinguen, además por su escasa toxicidad y por la ausencia de efectos secundarios perjudiciales o indeseables. El

- 5 - 252876



24 OCT

100

organismo las reabsorbe perfectamente. Otra ventaja más de este nuevo medicamento estriba en la buena solubilidad en agua de sus sales de asición ácidas, en cuya forma son convenientemente aplicados, siempre y cuando que los ácidos utilizados sean tolerables.

Ejemplo 1.

1-metil-2-morfolinometilbencimidazol

105

Sobre 4,6 g de N-metil-o-fenilendiamin-dihidroclo-
ruro se vierten 50 cm³ de ácido clorhídrico 4n y, después,
se mezclan con 3,9 g de ácido monocloracético. La mezcla
reaccionante se hierve durante tres horas en reflujo y se la
deja enfriar. Al sedimento se le enfría ahora en el baño de
enfriamiento de hielo y cloruro sódico y, agitando al mismo
tiempo, se le neutraliza con bicarbonato sódico. La base que
se precipita es aspirada, lavada con agua y se la seca en el
desecador pasando por potasa cáustica y pentóxido fosfórico
Rendimiento 4,6 g, punto de fusión 91-94°. El 1-metil-2-cloro-
metil-bencimidazol obtenido de esta manera puede ser recrista-
lizado a partir de ligroina (punto de ebullición 70 - 100)
punto de fusión 93-95° C.

110

115

120

125

Sobre 4,6 g de 1-metil-2-clorometil-bencimidazol se
vierten 50 cm³ de benzol y se agregan 4,9 g de morfolina.
Al sedimento se le deja reposar durante la noche a temperatu-
ra ambiente al abrigo de la humedad. Después se le aspira del
hidrocloruro de morfolina precipitado, se lava el filtrado con
agua neutral y se le seca a través de sulfato sódico calcinado.
A la solución tratada de esta manera se la trata a sequedad
al vacío y el residuo se tritura con pentano con lo cual se



130 produce la cristalización. Rendimiento 4,2 g. El 1-metil-2-morfolino-metil-bencimidazol puede ser recristalizado a partir de ciclohexano, y seguidamente se lleva a cabo un tratamiento con carbón descolorante. El secado se realiza en la estufa al vacío a 40° C. Rendimiento 3,1 g. punto de fusión 84-87° C.

135 Para traspasar la base al monohidrocloreto se disuelven 2,32 g de la base en 10 cm³ de ácido clorhídrico 1n. Se puede efectuar un tratamiento con carbón descolorante. Acto seguido se procede a evaporar la solución en el desecador al vacío a través de potasa cáustica y de pentóxido fosfórico. El punto de fusión del 1-metil-2-morfolinometilbencimidazolhidrocloreto oscila alrededor de 235 - 238° C.

Ejemplo 2

140 1-metil-2-dietanolaminometilbencimidazol

145 1,2 g de 1-metil-2-clorometilbencimidazol se hacen reaccionar en 15 cm³ de cloroformo anhidro y libre de alcohol con 1,5 g de dietanolamina. Al sedimento se le agita al abrigo de humedad durante 48 horas a temperatura ambiente, se le traspasa entonces a un embudo de agitación y se le lava con agua a neutralidad. La solución de cloroformo se seca entonces a través de sulfato sódico calcinado y, acto seguido se la concentra al vacío por evaporación. El residuo se cristaliza. Rendimiento 1,3 g. El 1-metil-2-dietanolaminometilbencimidazol se
150 recristaliza a partir de acetona y se le seca a 70° C en la estufa al vacío. Rendimiento 1,1 g, punto de fusión 121 - 123° C. El monohidrocloreto funde a 146 - 149° C.



252876

24.000

Ejemplo 3.

1n-propil-2-dietanolaminometilbencimidazol

155 35 g de N-n-propil-o-fenilendiamina se mezclan con
25 g de ácido monocloracético y 320 cm³ de ácido clorhídrico
4n y se hierven durante 3 horas en reflujo. Después del enfria-
160 miento, se neutraliza el sedimento, agitandolo y enfriandolo
simultáneamente, mediante la adición de bicarbonato. De ahí
resulta un aceite al que se le recoge en éter. El secado de la
solución se lleva a cabo a través de sulfato sódico calcinado.
A continuación se concentra la solución por evaporación de
éter. Ahora se procede a precipitar el 1n-propil-2-clormetilben-
165 cidazolhidrócloruro mediante la adición de ácido clorhídrico
etéreo, en cuyo caso la sal se separa con carácter de aceite.
Al aceite se le lava con éter con decantación simultánea, y acto
seguido se le frota con acetona, produciéndose entonces la crás-
talización. Después del secado en el desecador a través de po-
tasa cáustica y de pentóxido fosfórico, el hidrocioruro funde
170 a 167 - 169° C.

4 g 1n-propil-2-clormetilbencimidazolhidrocioruro se
mezclan con 20 cm³ de alcohol absoluto y 7,1 g de dietanolamina,
se hierven durante 2,5 horas en reflujo y se concentran al vacío.
Al residuo se le trata con agua y éter, con lo cual se forma
175 un precipitado cristalino que es aspirado a través de un filtro
de vidrio. Al 1n-propil-2-dietanolaminometilbencimidazol se le
lava con agua y éter y se le seca a 70° C al vacío. Punto de
fusión 114 - 115,5° C. Al monohidrocioruro se le prepara por
reacción con la cantidad calculada de ácido clorhídrico acuoso.
180 La solución acuosa es evaporada al vacío a través de potasa cáus-
tica y de pentóxido fosfórico. El secado de la sal se realiza al
vacío a 60° C. Punto de fusión 124 - 127° C.



252876

Ejemplo 4

1n-dodecil-2-morfolinometilbencimidazol

185 29 g N-dodecil-o-fenilendiamina se hierven en reflujo
durante 3 horas con 110 cm³ de ácido clorhídrico 5n y 15,2 g de
ácido monocloracético. El sedimento se coloca en un baño de en-
friamiento con lo que el 1-dodecil-2-clormetilbencimidazolhidro-
cloruro recristaliza por precipitación. Se obtiene un rendimien-
190 to bruto de aproximadamente el 85% del teórico. El hidrocloreuro
se recoge en metanol y se trata la solución con carbon descolo-
rante y por adición de éter absoluto se prepipita el hidroclo-
ruro. Punto de fusión 136 - 139^o C.

195 6 g de 1-dodecil-2-clormetilbencimidazolhidrocloreuro
se suspenden en 50 cm³ de benzol y se hacen reaccionar con 4,7
g de morfolina. Al sedimento se le deja reposar después durante
la noche a temperatura ambiente al abrigo de la humedad, y des-
pués se le traspasa con agua y benzol a un embudo de decanta-
ción. La solución de benzol se lava con agua a neutralidad, se
200 seca a través de carbonato potásico y se la trata a sequedad al
vacío. Se obtiene en forma de aceite 4,8 g de 1-dodecil-2-morfo-
linometilbencimidazol. El monohidrocloreuro funde a 145 - 146^o C.

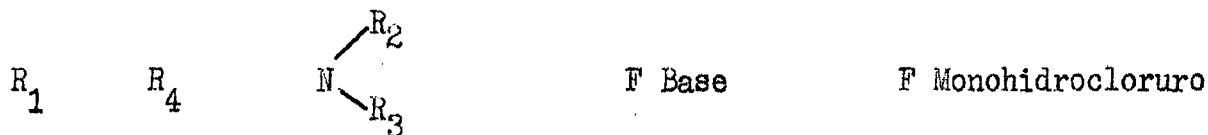
Según el invento se pueden obtener después, por ejem-
plo,



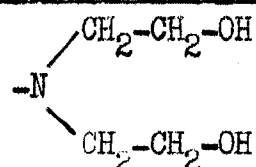




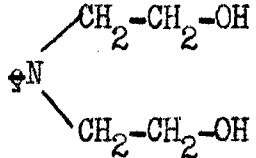
252876

2400

205



210

C_2H_5	H		F 123-125 ^o	F 92-95 ^o
C_2H_5	H		-	F 173-174 ^o
$i-C_3H_7$	H		-	F 184-186 ^o
$n-C_4H_9$	H		F 48-50 ^o	F 141-144 ^o
CH_3	NO_2		F 204-206 ^o	F 245-247 ^o
CH_3	NO_2		F 137-138 ^o	F 187-190 ^o

215



252876

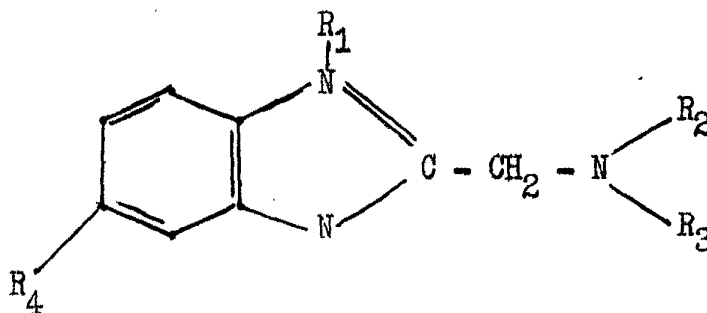
. . . N O T A . . .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

220

1.- Procedimiento para la preparación de bencimidazoles sustituidos como productos terapéuticos de gran valor con propiedades antiflogísticas y analgésicas de la fórmula general

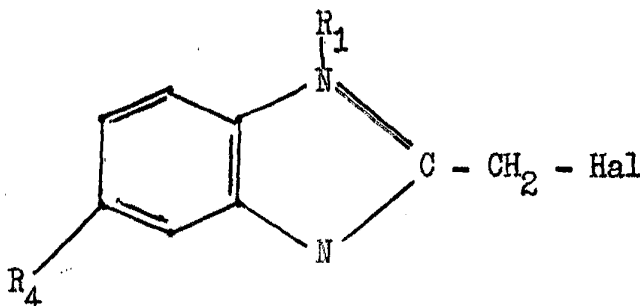
225



230

en donde significan: R_1 alquilo, R_2 y R_3 el grupo atómico $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ o R_2 el grupo atómico $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y R_3 hidrógeno o R_2 y R_3 juntamente con N, el resto de morfolina y en donde R_4 representa al hidrógeno o al grupo nitro, caracterizado porque a los 2-halogenmetilbencimidazoles de la fórmula general

235



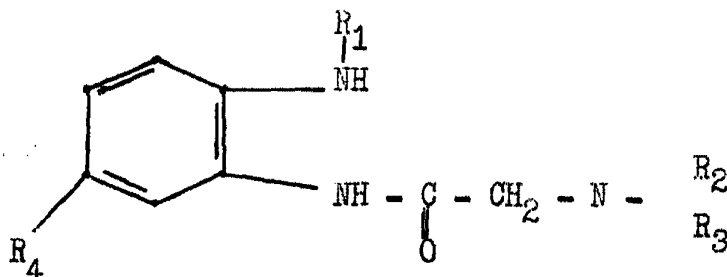
240

en donde R_1 y R_4 tienen el significado anteriormente apuntado se les hace reaccionar con etanolamina, dietanolamina o morfolina o porque a las combinaciones de la fórmula general



252876

245

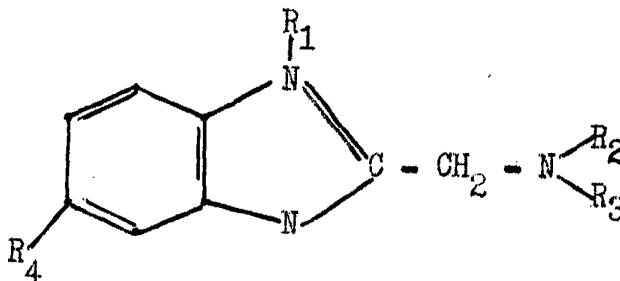


en donde R_1 hasta R_4 tienen asimismo el significado indicado más arriba, se las somete a la reacción en sí ya conocida de cierre de anillo para llegar al bencimidazol.

250

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por emplearse combinaciones de la fórmula general

255



en donde significan: R_1 alquilo R_2 y R_3 el grupo atómico $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ o R_2 el grupo atómico $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ y R_3 hidrógeno, o R_2 y R_3 juntamente con N, el resto de morfolina, y en donde R_4 es el hidrógeno o el grupo nitro, y sus sales de adición ácidas.

260

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

265

Madrid, 24 OCT. 1959

Carlo Juncos