

270510



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

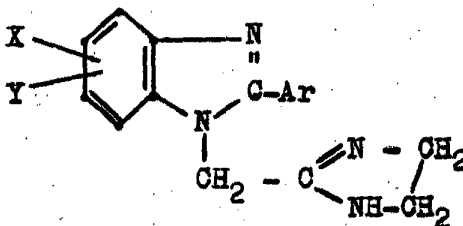
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de benzimidazol, así como a los compuestos obtenibles por este procedimiento, dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

Se ha descubierto, de manera sorprendente, que los derivados de benzimidazol de la fórmula general

5.



10.



270510

en la que

5. Ar significa un radical fenilo, eventualmente substituído por átomos de halógeno, el grupo nitro, el radical trifluorometilo, radicales de alquilo inferior y/o radicales de alcoxi inferior, o un radical naftilo, y

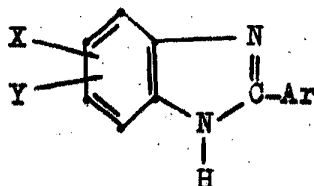
10. X e Y significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, un átomo de cloro o el radical metilo, presentan valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos preparables según este invento ejercen acciones estimulantes sobre la musculatura lisa y en particular poseen actividad contractora del útero.

15. En los compuestos de la fórmula general I, Ar está materializado, por ejemplo, por el radical fenilo, p-fluoro-fenilo, m-cloro-fenilo, p-cloro-fenilo, p-bromo-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, m-nitro-fenilo, p-nitro-fenilo, m-metil-fenilo, p-metil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, p-isopropil-fenilo, o-metoxi-fenilo, p-metoxi-fenilo, p-etoxi-fenilo, p-n-propoxi-fenilo, m-trifluorometil-fenilo, p-trifluorometil-fenilo o beta-naftilo.

20.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto alcalino-metálico de un benzimidazol de la fórmula general

25.



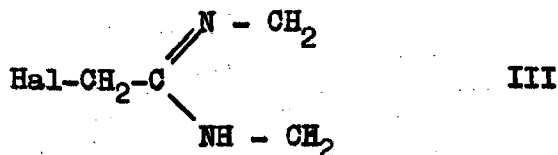
II

en la que X, Y y Ar tienen el significado indicado antes, con

27051



un compuesto de la fórmula general



5. en la que

Hal significa un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo.

10. La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico y en caliente, por ejemplo en tolueno o en otro hidrocarburo de la serie bencénica a su temperatura de ebullición. La transformación de los benzimidazoles de la fórmula general II en sus compuestos alcalinometálicos se efectúa convenientemente inmediatamente antes de la ulterior reacción, por ejemplo por tratamiento con amidas sódica,

15. hidruro lítico, amida potásica, sodio o potasio.

Se conocen ya materiales de partida de la fórmula general II y otros pueden prepararse de manera análoga. También son conocidos materiales de partida de la fórmula

20. general III, que, por ejemplo, pueden obtenerse por condensación de alfa-cloro-acetonitrilo o alfa-bromo acetonitrilo con etilendiamina.

Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido mandélico o el ácido ftálico, los compuestos de la fórmula

25. general I preparables según este invento forman sales de las

30. que una parte tiene fácil solubilidad en agua.

0510



El ejemplo que sigue tiene por objeto aclarar con mayor detalle la preparación según el invento de los nuevos compuestos. En él, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

5.

E J E M P L O

a) Se disuelven 32 partes de o-fenilendiamina en 95 volúmenes de etanol y se instilan lentamente, a 0°, 36 partes de aldehído de p-toluido. A continuación se trata la mezcla con 90 partes de nitrobenceno y se calienta hasta ebullición con destilación azeotrópica del etanol y del agua formada. Cuando la mezcla reaccional ha alcanzado el punto de ebullición del nitrobenceno, se la mantiene 15 minutos todavía a esta temperatura. Luego se la enfría y se la trata con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico etanólico absoluto. Los cristales precipitados del clorhidrato de 2-(p-tolil)-benzimidazol se separan por succión y se lavan con un poco de etanol absoluto. Se suspende en agua el clorhidrato, se trata la suspensión con solución concentrada de carbonato sódico y se aspira la base precipitada. Se lava ésta con agua y se la cristaliza del etanol. Punto de fusión, 276-278°.

10.

15.

20.

25.

30.

b) 6 partes de 2-(p-tolil)-benzimidazol se disuelven en 200 volúmenes de tolueno y se tratan con una suspensión de 1,5 partes de amida sódica en tolueno. Se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 18 horas, luego se la enfría a 50°, se añade la solución bencénica de la base obtenida a partir de 7 partes de clorhidrato de 2-clorometilimidazolina y se calienta el conjunto durante 2 horas a 50-60° y seguidamente durante 2 horas más hasta ebullición, en reflujo. Después del enfriamiento,



270540

se trata con agua la mezcla reaccional y se extraen de la fase bencénica las porciones básicas por sacudimiento por tres veces con ácido acético 2-n. Se alcalinizan los extractos ácidos y se recristalizan de acetato de etilo los cristales preéipitados. El 1-imidazolinil-(2')-metil-2-(p-tolil)-benzimidazol así obtenido funde a 198-199°.

De manera análoga se obtiene, empleando 32 partes de benzaldehído en a), el 1-2'-imidazolinil-(2')-metil-2-fenil-benzimidazol, de punto de fusión 175°, y empleando 42,4 partes de p-cloro-benzaldehído en a), el 1-2'-imidazolinil-(2')-metil-2-(p-cloro-fenil)-bencimidazol.

Empleando 43 partes de 4-cloro-fenilendiamina-(1,2) o 36 partes de 3,4-diamino-tolueno o 46 partes de 6-cloro-3,4-diamino-tolueno en a), se obtienen, de manera análoga, el 1-2'-imidazolinil-(2')-metil-2-(p-tolil)-6-cloro-benzimidazol o -6-cloro-benzimidazol, o bien -5-metil-benzimidazol o -6-metil-benzimidazol o bien -5-cloro-6-metil-benzimidazol o -5-metil-6-cloro-benzimidazol.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

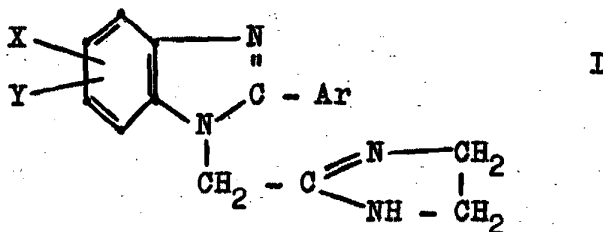


N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza Nº 10456/60 del 15 de septiembre de 1960:

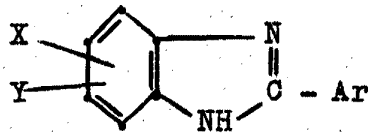
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzimidazol de la fórmula general

10.



en la que

15. Ar significa un radical fenilo, eventualmente substituído por átomos de halógeno, el grupo nitro, el radical trifluorometilo, radicales de alquilo inferior y/o radicales de alcoxi inferior, o bien un radical naftilo, y
20. X e Y significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, un átomo de cloro o el radical metilo, así como de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto alcalino-metálico de un benzimidazol de la fórmula
25. general

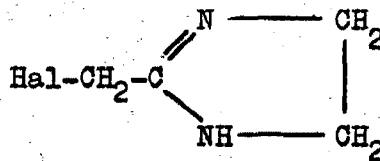


II

5.

con un compuesto de la fórmula general

270510



III

10.

en la que Hal significa un átomo de halógeno.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzimidazol.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de septiembre de 1961.

J.R. GEIGY A.G.

20.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.