



memoria descriptiva

308785

CLASE DE REGISTRO

Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Dr. A. Wander A.G.
(sociedad suiza)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Bern (Suiza)
Monbijoustrasse, 115

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCIMIDAZOLONA".
=====

Inventor:

Fritz Hunziker, de nacionalidad suiza.

Prioridad

Solicitud patente suiza nº 1333/64 del 5 febrero 1.964
" " " " 5017/64 " 17 abril 1.964
" " " " 10002/64 " 30 julio 1.964

.....



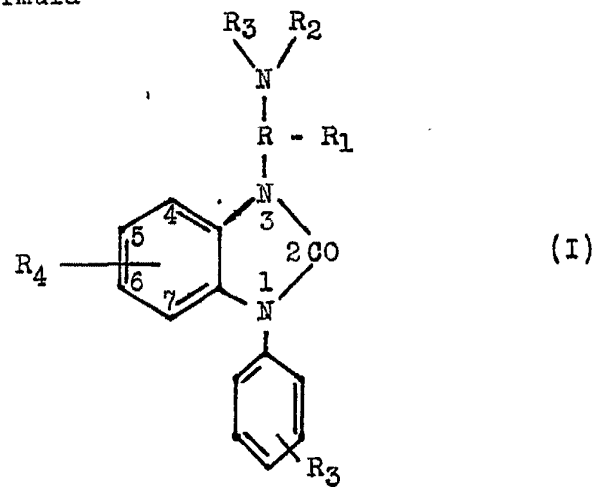
309785

1

5

El invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de nuevas bencimidazolonas (2-oxo-bencimidazolinas) sustituidas b3sicamente en un nitr3geno, de la f3rmula

10



15

20

25

as3 como de sales de adici3n de 3cido de las mismas. En la f3rmula I significa R un resto de alquilo recto o ramificado con 2 a 4 3tomos de C; R1 significa un 3tomo de hidr3geno o junto con R2, un resto de alquilo con 2 a 4 3tomos de C; R2 significa adem3s un resto de alquilo con 1 a 3 3tomos de C, o junto con R3, un resto de alquilo con 4 a 6 3tomos de C; R3 significa adem3s un 3tomo de hidr3geno o un resto de alquilo con 1 a 3 3tomos de C; R4 est3 en la posici3n 5- 6- y significa un 3tomo de hidr3geno, un 3tomo de hal3geno

30



308785

2

1 o un resto de alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de C; y
R₅ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o
un resto de alquilo con 1 a 3 átomos de C.

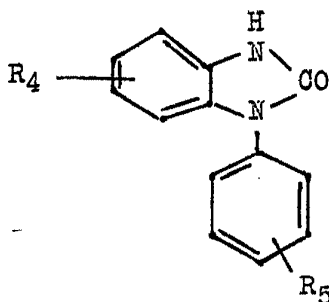
5 Los mencionados compuestos son materias farmacológicamente activas, cuyas propiedades permiten deducir su
utilidad como antidepresivos y anticonvulsivos. Mientras
que estas dos direcciones de acción se manifiestan en medi-
da análoga en algunos representantes del grupo de sustan-
cias, en otros está en primer plano una u otra de ambas di-
10 recciones de actividad. Así en los productos sustituidos en
la posición 5- y especialmente en la posición 6- está es-
pecialmente pronunciada la acción antidepresiva, en los com-
puestos sustituidos en el 1-resto de fenilo preferentemen-
te en la posición -p - está especialmente pronunciada la
15 acción anticonvulsiva. Como sustituyentes R₄ y R₅ se prefie-
ren átomos de halógenos, especialmente cloro. La cadena late-
ral básica en posición 3 es preferentemente un resto de
γ-dimetilaminopropilo, γ-dietilaminopropilo o γ--pirro-
20 lidin-1'-il-propilo. Como ejemplos para compuestos especial-
mente activos en la dirección anticonvulsiva puede mencio-
narse 1-p-clorofenilo-3- γ-dietilaminopropilo-bencimidazo-
lona y 1-p-clorofenil-3- γ-pirrolidin-1'-il-propil-bencimida-
25 zolona y sus sales de adición de ácido, y para los activos
en la dirección antidepresiva, 1-fenil-3- γ-dimetilamino-
propil-6-cloro-bencimidazolona y sus sales de adición de
ácido.

308785



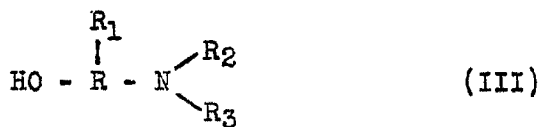
3

1 Se obtienen compuestos de la fórmula I cuando en
 5 bencimidazolonas de la fórmula:



(II)

10 en que R_4 y R_5 tienen el significado arriba mencionado, se
 15 introduce un resto básico de la fórmula $-R(R_1)-NR_2R_3$, en
 que R , R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado mencionado. La in-
 troducción del resto básico se efectúa de tal modo que se
 trata el compuesto de la fórmula II, adecuadamente en un di-
 solvente inerte como benzol, dioxano, dimetilformamida, di-
 metilsulfóxido o mezclas de los mismos, con el éster de un
 alcohol de la fórmula:



20 en que R , R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado anteriormente
 indicado, preferentemente a temperatura elevada y en caso
 necesario con acción precedente o simultánea de un medio de
 condensación. Entran en consideración como ésteres aquellos
 25 de los ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, ésteres
 de ácidos halogenohídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico
 o de ácido carbónico. Utilizando ésteres de ácido carbónico

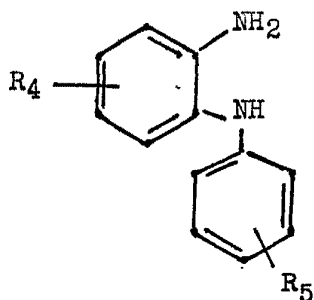
308785

30



4

1 en general puede renunciarse al medio de condensación, mien-
tras que en la utilización de los otros ésteres indicados,
tiene que trabajarse con aquellos medios de condensación.
Como medios de condensación resultan adecuados especialmen-
te metales de álcali, sus hidruros y amidas, así como otros
5 compuestos de metal álcali, por ejemplo, alcoholato sódico,
amida sódica, hidruro sódico, fenil-sodio, alquil-litio o
butilato-t-potásico. Las bencimidazolonas utilizadas en es-
ta reacción, de la fórmula II son accesibles, por ejem-
plo, por reacción de fenilendiaminas correspondientemente
10 sustituidas según la fórmula:



(IV)

15

en que R_4 y R_5 tienen el significado anteriormente mencio-
nado, con un derivado de ácido carbónico reaccionable, co-
mo fosgeno.

20

Quando en la fórmula I significa R_1 hidróge-
no, se obtienen las deseadas bencimidazolonas también quan-
do se hace reaccionar ésteres de alcoholes de la fórmula:

25

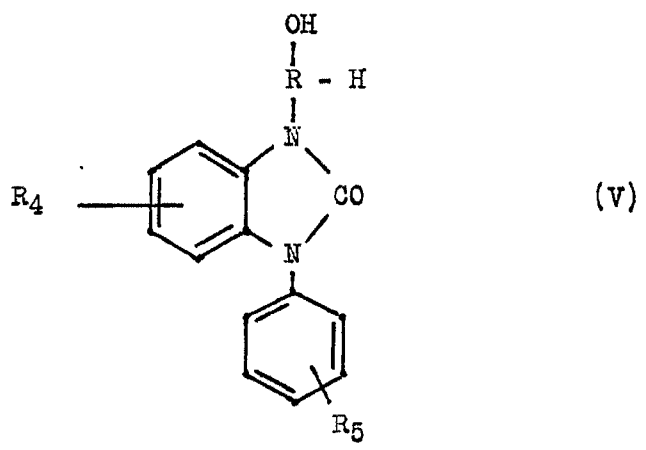
30



308785

5

1



5

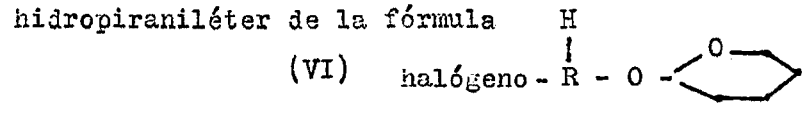
en que R, R₄ y R₅ tienen el significado anteriormente indicado, por ejemplo, ésteres de ácido halógeno-hídrico, ácido sulfúrico o de ácido sulfónico, con una amina de la fórmula HNR₂R₃, en que R₂ y R₃ tienen el significado arriba citado.

10

Se obtienen ésteres de alcoholes de la fórmula V por su parte, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con un diéster preferentemente mixto de un alquilenglicol conteniendo de 2 a 4 átomos de C, por ejemplo, con un clorobromoalcano, en caso necesario después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación. Por otra parte pueden tratarse también compuestos de la fórmula II previamente con un óxido de alquileo conteniendo de 2 a 4 átomos de C ó alquilenohidrina o con un alquilenohidrin-tetra-

15

20

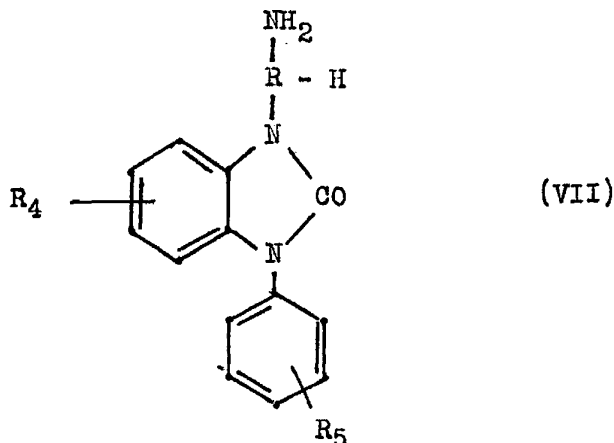


25

y después formar el éster deseado -en el último caso después de desprendimiento del grupo protector- por ejemplo, por reacción con un tionilhalogenuro o un ácido halogenohídrico.



1 Los productos según la fórmula I, en que R_1 es hidrógeno, se obtienen además por introducción de restos R_2 y R_3 en aminas primarias de la fórmula:



15 en que R , R_4 y R_5 poseen el significado antes citado, por ejemplo, haciendo reaccionar estos últimos con ésteres, especialmente ésteres de ácidos halogenohídricos, de alcoholes de las fórmulas $HO-R_2$, respectivamente $HO-R_2-R_3-OH$, o haciendo reaccionar las aminas primarias según el método de la alquilización reductiva, bien sea utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador, o empleando un medio de reducción, como ácido fórmico con correspondientes aldehídos. Las materias de partida de la fórmula, por su parte, se obtienen, por ejemplo, por reacción de ésteres de los alcoholes según la fórmula V con amoníaco o por reducción de nitrilos correspondientes.

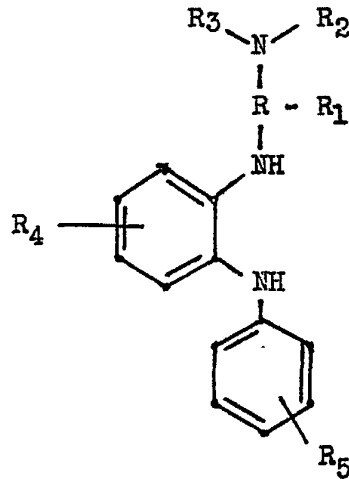
25 Se obtienen compuestos de la fórmula I además cuando se hace reaccionar o-fenilen-diaminderivados de la fórmula:



308785

7

1



5

10

15

20

25

en que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado anteriormente indicado, preferentemente en presencia de un disolvente inerte, con un derivado reaccionable del ácido carbónico, por ejemplo, fosgeno, dietilcarbonato, urea y semejantes, eventualmente después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación. Como medio disolvente y de condensación entran en consideración las materias anteriormente mencionadas para estos fines. Los materiales de partida de la fórmula VIII se obtienen, por ejemplo, por condensación del éster de un alcohol según la fórmula III con un derivado de fenilendiamina según la fórmula IV, cuando es necesario después de acción precedente o simultánea de un medio de condensación de la clase antes mencionada, eventualmente con acilización intermediaria por lo menos del aminogruppo primario.

Finalmente se obtienen compuestos según la fórmula I, en que R₄ y/o R₅ significan un átomo de halógeno



1 intercambiando otro sustituyente situado en la respectiva
posición contra el átomo de halógeno deseado, por ejemplo,
por diazotización y subsiguiente reacción de Sandmeyer de
los correspondientes compuestos de amino, que por su parte
5 son accesibles por reducción de correspondientes nitro-com-
puestos.

Las bencimidazolonas según la fórmula I básica-
mente sustituidas, obtenidas según uno de los procedimientos
descritos, pueden obtenerse y emplearse tanto como bases li-
10 bres, como también en forma de sus sales de adición con áci-
dos adecuados como ácidos halogenohídricos, ácido sulfúrico,
ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxáli-
co, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido ma-
leínico o ácido toluolsulfónico.

15 EJEMPLO 1

7,5 g de 1-fenil-bencimidazolona (1-fenil-2-oxo-
bencimidazolona) en 50 ml de dioxano absoluto se cocieron
con 1,68 g de amida sódica pulverizada, durante 1 hora a re-
20 flujo. Después de adición de 5,4 g de β -dimetilaminoetil-
cloruro en 30 ml de benzol se calienta durante otras 16 ho-
ras hasta ebullición. Después de condensar la muestra de
reacción al vacío hasta sequedad, el residuo se distribuye
entre benzol y agua. Las partes básicas se extraen de la fa-
25 se de lipóide por extracción agotadora con ácido acético di-
luído. La base precipitada desde los extractos reunidos con
solución amoniacal concentrada se recibe en benzol. La solu-



1 ción benzólica se lava varias veces con agua, se seca sobre
sulfato sódico y se condensa hasta sequedad. Después de cla-
rificación en solución de benzol en arcilla de alúmina se
5 obtiene de benzol/petróleo y acetona/petróleo, 8,8 g
(88 % de la teoría) de 1-fenil-3- β -dimetilaminoetilbenci-
midazolona con el punto de fusión de 116-117°C.

EJEMPLO 2

6,1 g de 1-fenil-6-cloro-bencimidazolona se
cuelen con butilato-t de potasio (de 1,0 g de potasio) en
10 40 ml de t-butanol durante 10 minutos a reflujo. Después
de condensar la mezcla de reacción al vacío hasta sequedad
se añade al compuesto de potasio 40 ml de dimetilformamida
y se calienta con 4,8 g de 1-metil-3-clormetil-piperidina
recién destilada durante 18 horas a 50°C.

15 En la elaboración según el ejemplo 1, resul-
tan 3,4 g de un material neutro cristalino, que en su mayor
parte se compone de 1-fenil-6-cloro-bencimidazolona (mate-
rial de partida). Como base se obtiene 2,7 g de 1-fenil-
20 3-(1'-metil-piperidil-3')metil-6-cloro-bencimidazolona en
forma de agujas incoloras con el punto de fusión de 112-
114°C (desde éter/petróleo) lo que, teniendo en cuenta
2,8 g de material de partida puro recuperado, corresponde
a un rendimiento de 58 % de la teoría.

EJEMPLO 3

25 7,3 g de 1-fenil-6-cloro-bencimidazolona en
40 ml de dioxano absoluto se cuecen con butilato-t de pota-



1 sio (desde 1,2 g de potasio) en 30 ml de t-butanol durante
1 hora a reflujo y, después de adición de 5,7 g de trimeti-
leno-clorobromuro, se mantiene otras 7 horas a reflujo.

5 Después de condensación de la mezcla de reacción
al vacío, el residuo se distribuye entre el éter y agua, se-
parando por filtrado algo de sustancia, que en ambas fases
es insoluble. La solución de éter lavada con agua, al evapo-
rar al vacío da un residuo de 6,4 g de una resina de color
castaño. Este se cuece con 5,0 g de dimetilamina en 20 ml
10 de dioxano durante 18 horas en el tubo de inclusión. Per
elaboración usual se obtiene 4,9 g de 1-fenil-3- γ -dime-
tilaminopropil-bencimidazolona con el punto de ebullición
de 163°C/0,03 Torr. Su hidrocioruro forma desde acetona/
metanol/éter cristales con el punto de fusión de 188-191°C.

15 EJEMPLO 4

6,3 g de 1-fenil-3- γ -aminopropil-6-cloro-ben-
cimidazolona se calientan con 10 ml de ácido fórmico al 90
% y 5 ml de formaldehído al 35 % durante 15 horas a 100°C.
20 La mezcla de reacción, después de adición de 2 ml de ácido
clorhídrico al 38 % se condensa al vacío hasta sequedad y
el residuo se deseca. Por recristalización del residuo des-
de metanol/acetona/éter utilizando carbón activo, se obtiene
6,1 g de 1-fenil-3- γ -dimetil-aminopropil-6-cloro-bencimi-
25 dazolona-hidrocioruro con punto de fusión de 180-182°C.

EJEMPLO 5

12,3 g de N₁-fenil-N₂-(β -dimetilamino)etil-



308785

1 -o-fenilendiamina se calientan con 4 g de urea durante 15 horas pasando por encima de nitrógeno, a 200°C. De las partes básicas separadas, análogamente al ejemplo 1, se obtiene 1-fenil-3- β -dimetilaminoetil-bencimidazolona idéntica al producto del ejemplo 1.

5 EJEMPLO 6

8,7 g de 1-p-aminofenil-3- γ -pirrolidin-1'-il-propil-bencimidazolona se disuelven en 100 ml de 1-n de ácido clorhídrico y a 0°C se diazotiza con una solución de 1,9 g de nitrito sódico en 10 ml de agua. La solución de diazonio en el plazo de 10 minutos se añade a una solución de protocloruro de cobre agitada a 80°C, que se había preparado de manera usual a partir de 5,3 g de sulfato de cobre y 5,3 g de sal común en 25 ml de agua, introduciendo 15 gas de bióxido sulfúrico, y la temperatura se mantiene hasta 30 minutos después de cesar el desarrollo de gas. Después del enfriamiento se ajusta la mezcla de reacción, para que sea alcalina, con lejía sódica, se recibe la base precipitada en éter, se lava la fase de éter con lejía sódica diluída y agua y se elabora de la manera usual. El residuo se recibe en solución de petroléter y se clarifica 20 en óxido de aluminio, después de lo cual se le obtiene, desde petroléter frío, en forma cristalina. Se obtiene así 5,6 25 g de 1-p-clorofenil-3- γ -pirrolidin-1'-il-propil-bencimidazolona con el punto de fusión de 54-56°C.

Por un procedimiento igual que en los ejemplos



308785

1 precedentes se obtiene además, por ejemplo, los productos
enumerados en la siguiente tabla. En la tabla son R, R₁,
R₂, R₃, R₄ y R₅ los correspondientes grupos según la fórmula
la I con el significado antes indicado. En la columna de la
derecha se han indicado entre paréntesis los disolventes,
5 respectivamente las mezclas de disolventes, desde los cuales
se efectuó la cristalización; en ello significan: A_c = ace-
tona, Ae = éter, Me = metanol, Pe = petroléter, y Pn = pen-
tano.

10

15

Sigue la tabla

20

25

30



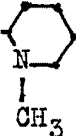


308785

13

1

T A B L A

=====


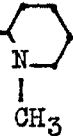
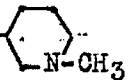



5	Ejemplo	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -R-N \begin{array}{l} / R_2 \\ \backslash R_3 \end{array} \end{array}$	R ₄	R ₅	Punto de fusión (Smp.) respectivamente Punto de ebullición (Sdp.)
10	7	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	Hidrocloruro: Smp. 153-155°C (Me/Ae)
	8	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	Base: Smp. 127-128°C (Ae/Pe)
	9	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	Base: Smp. 104-105°C (Ae/Pe)
	10	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	6-Cl	H	Base: Smp. 111-112°C (Ac/Pe)
15	11	-(CH ₂) ₂ 	6-Cl	H	Base: Sdp. 210°C/0,05 Torr.
	12	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	p-Cl	Base: Smp. 114-115°C (Ae/Pe)
	13	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	p-Cl	Base: Sdp. 176-177°C/0,01 Torr. Hidrocloruro: Smp. 232-236°C (Me/Ae)
20	14	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	5-CH ₃	H	Base: Smp. 75-76°C (Pn)
	15	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	6-Cl	H	Hidrocloruro: Smp. 184-185°C (Me/Ae)
	16	-(CH ₂) ₃ -N 	6-Cl	H	Base: Smp. 75-76°C (Ac/Pe)
25	17	-(CH ₂) ₃ -N 	6-Cl	H	Base: Smp. 97-99°C (Ac/Pe)

308785

30 EN 1966



14

1	18	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-CH}_3$	6-Cl	H	Base: Smp. 88-90°C (Ac/Pe)
	19	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-Cl	Base: Smp. 52-54°C (Pn)
	20	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	6-Cl	p-Cl	Base: Smp. 102-103°C (Ac/Pe)
	21	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$ 	H	p-Cl	Base: Smp. 102-103°C (Ac/Pe)
5	22	$-(\text{CH}_2)_2$ 	H	p-Cl	Base: Smp. 127-129°C (Ac/Pe)
	23	$-\text{CH}_2$ 	H	p-Cl	Hidrocloruro: Smp. desde 217°C (destruido) (Me/Ac/Ae)
10	24	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-CH ₃	Base: Smp. 51-52°C (Pe)
	25	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$ 	H	p-CH ₃	Base: Smp. 85-87°C (Ac/Pe)
	26	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-Br	Hidrocloruro: Smp; 198-199°C (Me/Ae)
15	27	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-F	Base: Smp. 39,5-41°C (Pe)
	28	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	H	p-F	Hidrocloruro: Smp. 200-202°C (Me/Ae)
	29	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	o-Cl	Base: Sdp. 186°C/0,05 Torr.
	30	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$ 	H	o-Cl	Hidrocloruro: Smp. 174-178°C (Me/Ae)
20	31	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	m-Cl	Base: Smp. 48-52°C (Pe)
	32	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$ 	H	m-Cl	Base: Smp. 75-77°C (Ac/Pe)

.....

25



308785

1

5

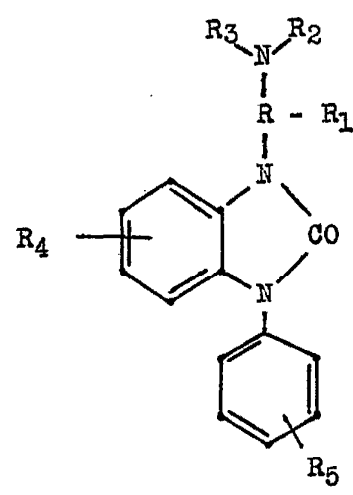
N O T A
.....

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de bencimidazolona, de la fórmula:

15



20

en que significan R alquileno recto o ramificado con 2 a 4 átomos de C, R₁ hidrógeno o junto con R₂, alquileno con 2 a 4 átomos de C, R₂ además alquilo con 1 a 3 átomos de C, o junto con R₃, alquileno con 4 a 6 átomos de C, R₃ además hidrógeno o alquilo con 1 a 3 átomos de C, R₄ hidrógeno o halógeno situado en posiciones 5 o 6, o alquilo con 1 a 3 átomos de C, y R₅ hidrógeno, halógeno o alquilo con 1 a 3 átomos de C, así como de sales de adición de ácido de los

25

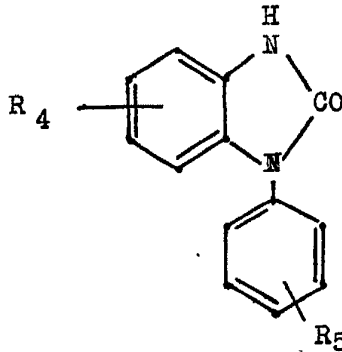


308785

1 mismos, caracterizado porque:

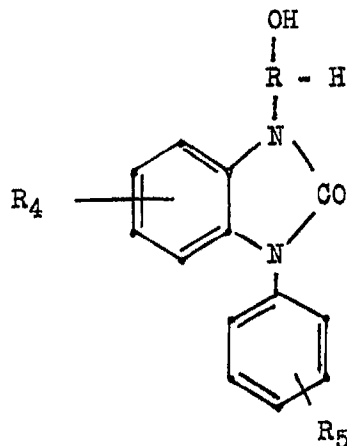
a) o bien se introduce en bencimidazolonas

de la fórmula:



10 en que R_4 y R_5 tienen el significado arriba mencionado, un resto básico de la fórmula $-R(R_1)-NR_2$, en que R , R_1 , R_2 , y R_3 tienen el significado citado, o bien

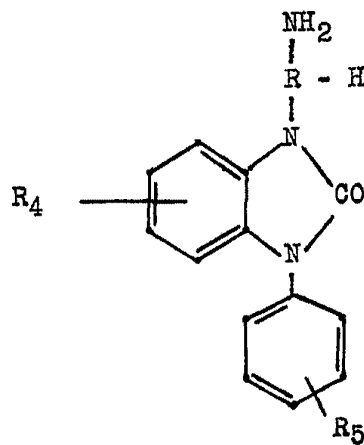
15 b) para la preparación de productos, en los que R_1 significa hidrógeno, se hace reaccionar ésteres de alcoholes de la fórmula:



25 en que R , R_4 y R_5 tienen el significado anteriormente indicado, con una amina de la fórmula HNR_2R_3 , en que R_2 y R_3 tienen el significado indicado, o bien

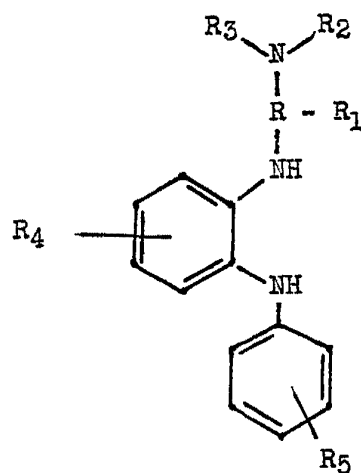


1 c) para la preparación de productos, en los
 que R_1 significa hidrógeno, se introducen restos R_2 y R_3
 con el significado anteriormente indicado, en aminas prima-
 rias de la fórmula:



en que R , R_4 y R_5 tienen el significado indicado, o bien

15 d) se hace reaccionar derivados sustitui-
 dos de o-fenilendiamina de la fórmula:



en que R , R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 tienen el significado antes indi-



308785

1 cado, con un derivado reaccionable de ácido carbónico, o
finalmente

5 e) para la preparación de productos, en
los que R_4 y/o R_5 significan halógeno, se intercambia con-
tra halógeno otros sustituyentes situados en la correspon-
diente posición,

después de lo cual se aísla el producto de reacción como
base libre o en forma de una sal de adición con un ácido
inorgánico u orgánico.

10 2.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de bencimidazolona.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, que consta de diez y ocho
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

15

Madrid,

30 ENE. 1963

CARLOS REYES

20

25