

334632



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado 7386 - Panamá, PANAMA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN TETRAHIDROBENCIMIDAZOL."

Prioridad: Patente mejicana n.º 86.307 del 18-12-65

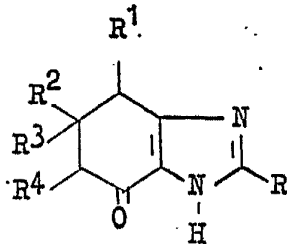
IG.

-1-



1 Este invento se refiere a nuevos tetrahidrobencimidazoles y a la preparación de los mismos.

Más particularmente, el presente invento se refiere a nuevos 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazoles de la siguiente fórmula:
5

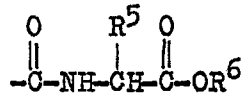


(A)

10

donde R representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico, un grupo carboalcoxi inferior o un grupo amido de fórmula

15

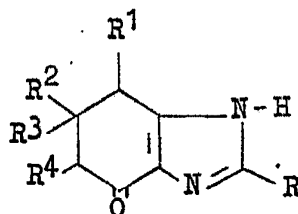


20

donde R⁵ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo carboalcoxi inferior y R⁶ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo y R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo con tal de que por lo menos dos de los radicales R¹, R², R³ y R⁴ sean hidrógeno y cuando uno de los radicales R¹ y R⁴ es distinto de hidrógeno, el otro sea hidrógeno.

25

Los nuevos tetrahidrobencimidazoles del presente invento también existen en la forma tautómera indicada en la siguiente fórmula:



(A')

30



1 -donde R, R¹, R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente.
Las Fórmulas A y A' representan formas tautómeras del mismo
compuesto. Para mayor claridad y para evitar una prolijidad
indebida, nos referiremos de aquí en adelante y en las Rei-
5 vindicaciones a los nuevos tetrahidrobencimidazoles del
presente invento con referencia a la Fórmula A. Debe enten-
derse que al referirnos a los compuestos de Fórmula A se in-
cluyen el tautómero de Fórmula A' y mezclas de A y A', no
excluyéndose éstas.

10 El término "grupo alquilo inferior", en el sentido uti-
lizado aquí, se refiere a un grupo alquilo o grupo cicloal-
quilo que contiene menos de 8 átomos de carbono, tales como
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo,
sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, n-pentilo,
15 isopentilo, hexilo, heptilo, cicloheptilo, ciclohexilo, iso-
hexilo y similares.

El término "grupo arilo", en el sentido utilizado aquí,
se refiere a un grupo arilo sustituido o sin sustituir, in-
cluidos aralquilo y alcarilo, conteniendo preferiblemente me-
20 nos de 10 átomos de carbono, tales como fenilo, bencilo, fe-
netilo, anisilo, tolilo, y similares, que pueden estar susti-
tuídos con uno o más sustituyentes, por ejemplo cloro, bromo,
flúor, nitro, un grupo amino disustituido, especialmente
dialquilamino y diarilamino, tal como dimetilamino, bis(2-
25 cloroetil)amino o difenilamino, un grupo ciano, un grupo hi-
droxilo libre o funcionalmente convertido entre los que se
encuentran los ésteres tales como acetoxi, propionoxi o ben-
zoiloxi y los éteres como metoxi, etoxi, fenoxi, un grupo
acilo tal como acetilo, propionilo o benzoilo, un grupo amido
30 monosustituido o disustituido tal como metilacetamido o di-

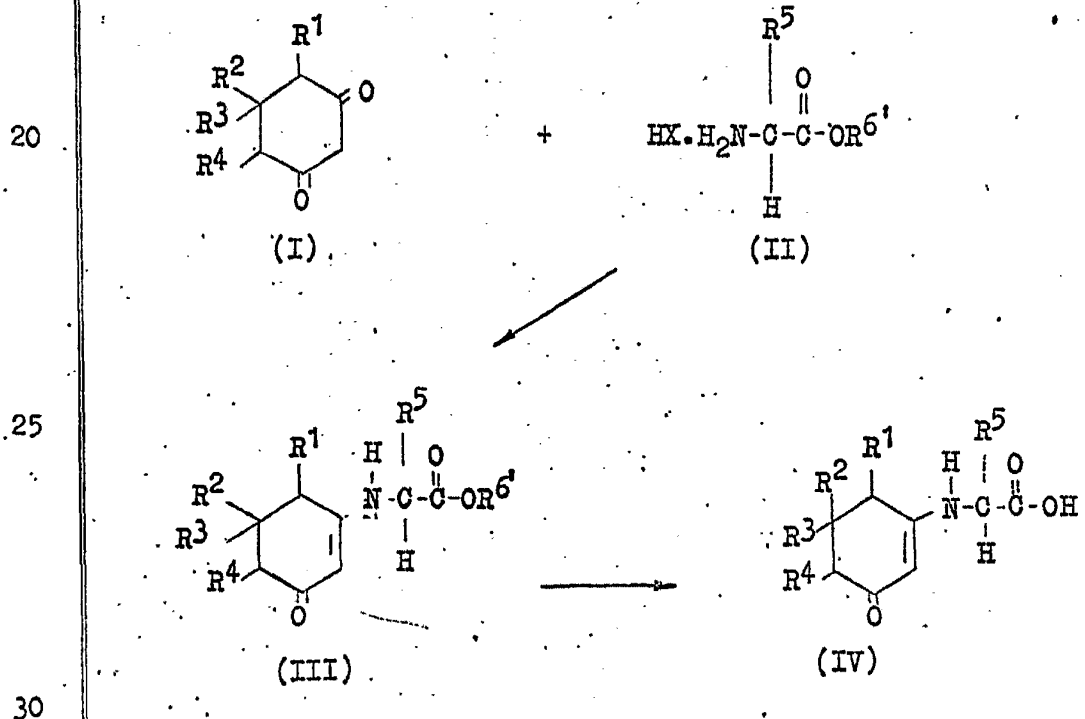


1 -metilacetamido, un grupo mercapto sustituido, especialmente un grupo alquilmercapto inferior como metilmercapto y etilmercapto o un grupo arilmercapto tal como bencilmercapto y similares.

5 La expresión "grupo heterocíclico monocíclico", en el sentido utilizado aquí, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico, preferiblemente de menos de 9 átomos de carbono, tal como piridilo, pirrolidilo, pirrilo, piranilo, furanilo, piperidilo, tienilo, oxipiridilo, pirimidilo y similares.

10 La expresión "grupo carboalcoxi inferior", en el sentido utilizado aquí, se refiere a un grupo carboalcoxi que contiene menos de 8 átomos de carbono, tal como carbometoxi, carboetoxi, carbobutoxi y similares.

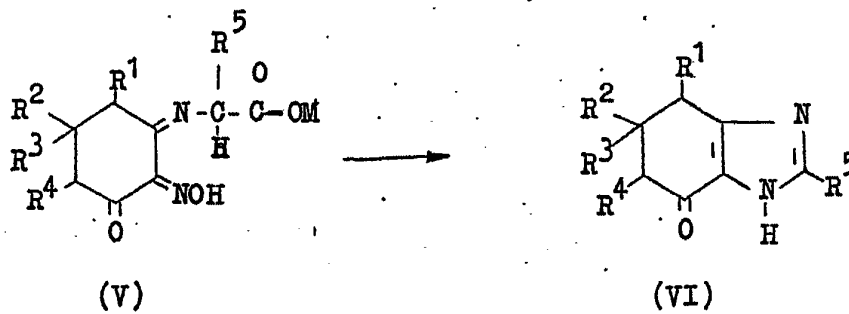
15 Los nuevos bencimidazoles del presente invento de la Fórmula A citada en los que el sustituyente en la posición 2 es distinto de un grupo amido pueden prepararse siguiendo el procedimiento que se ilustra a continuación.





1

5



10 En las fórmulas anteriores, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente, X representa un halógeno de número atómico superior a 9, preferiblemente cloro o bromo, M representa hidrógeno o un metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio y R^{6'} representa un grupo alquilo inferior, preferiblemente metilo o etilo, o un grupo arilo, preferible

15 mente bencilo.

Para llevar a la práctica el procedimiento ilustrado anteriormente, se condensa una 1,3-dicetona cíclica con un hidroháluro de éster de α-aminoácido II, en un disolvente orgánico, utilizando por lo menos alrededor de un equivalente en moles, y preferiblemente de 1 a 1,1 equivalentes aproximadamente de la dicetona I por mol del hidroháluro del éster de α-aminoácido II, en presencia de una cantidad de una base su-

20 ficiente para convertir la sal hidroháluro del grupo amino en un grupo amino libre, por ejemplo alrededor de un equivalente en moles de la base por mol del hidroháluro del éster de α-aminoácido citado. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C aproximadamente, y preferiblemente a la temperatura ambiente (unos 25°C), por períodos de tiempo comprendidos entre unas

25 6 horas y unas 48 horas o más. Entre los disolventes orgáni-

30



1 -cos inertes que pueden ser utilizados en esta reacción se
encuentran, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado como di-
cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o
clorobenceno, un alcohol inferior como metanol o etanol, un
5 hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno, un
éter, preferiblemente un éter cíclico como dioxano o tetra-
hidrofurano, o similares, así como mezclas de los mismos. En
tre las bases que pueden ser utilizadas para llevar a cabo
esta reacción se encuentran los hidróxidos de metales alcal-
10 linos y alcalino-térreos como hidróxido de litio, hidróxido
sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico o hidróxido
magnésico, óxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos
tal como óxido sódico, óxido potásico u óxido cálcico, sales
básicas de metales alcalinos y alcalino-térreos tales como car-
15 bonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico o car-
bonato cálcico, alcóxidos de metales alcalinos tales como me-
tóxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico o terc-butó-
xido potásico, alquilaminas inferiores (incluidas cicloal-
quilaminas) y arilaminas terciarias tales como trimetilamina,
20 trietilamina, piperidina, piridina o colidina y similares.

En la siguiente etapa de este procedimiento, el éster
de N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácido III así obtenido
se convierte en el correspondiente N-(cicloalqu-2-en-1-on-
3-il)- α -aminoácido IV. Esta conversión puede lograrse por
25 hidrólisis básica poniendo en contacto el éster III, por ejem-
plo, con una solución acuosa 5N de hidróxido sódico, a la
temperatura ambiente, durante varias horas o calentando a re-
flujo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
durante 1 a 6 horas aproximadamente para obtener el ácido
30 libre IV. Cuando el éster III es un éster bencílico, esta



1 - conversión puede realizarse por hidrogenolisis selectiva. La
hidrogenolisis puede llevarse a cabo disolviendo primero el
éster bencílico III del N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -amino
ácido en agua o en un disolvente orgánico, polar, inerte,
5 miscible con el agua, por ejemplo un alcohol inferior como
metanol, etanol, propanol, o isopropanol, un éter como dioxano
o tetrahidrofurano, un ácido hidrocarbonado, alifático,
inferior, monocarboxílico como ácido acético o ácido propiónico,
un sulfóxido hidrocarbonado, como dimetil sulfóxido,
10 un derivado dialquilamido como dimetilformamida o dimetilacetamida
o similares, o en una mezcla de dos o más de tales disolventes
orgánicos o de agua y uno o más de dichos disolventes orgánicos.
La solución resultante se hidrogena a continuación, a la temperatura
ambiente y presión atmosférica, en presencia de un catalizador de
15 hidrogenación, por ejemplo un elemento del Grupo VIII de la Tabla
Periódica, especialmente níquel, paladio o platino en cualquiera de sus
formas catalíticas tal como paladio al 5-20 % en carbón activo,
platino al 5-20 % en carbonato cálcico o negro de paladio finamente
20 dividido, negro de platino o níquel Raney, hasta que se ha
absorbido aproximadamente un mol de hidrógeno por mol de éster
bencílico del N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácido.
Cuando el disolvente empleado no es ácido, la reacción de
hidrogenolisis puede acelerarse mediante la adición de una
25 cantidad catalítica, por ejemplo algunas gotas, de un ácido tal
como clorhídrico, sulfúrico, acético, tricloroacético o similares.

El N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácido IV así
obtenido se convierte entonces en el correspondiente N-(α -
30 isonitrosocicloalcan-1-on-3-iliden)- α -aminoácido V (M es



1 -hidrógeno) o una sal de metal alcalino del mismo (V, M es un
metal alcalino). Esta reacción puede realizarse por trata-
miento con ácido nitroso o cloruro de nitrosilo. En el méto-
do primeramente mencionado, es decir el del ácido nitroso,
5 el N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácido se disuelve en
agua o en un disolvente orgánico inerte, miscible con el
agua, neutro o ácido, por ejemplo un alcohol inferior, éter,
ácido monocarboxílico hidrocarbonado alifático o sulfóxido
hidrocarbonado del tipo mencionado anteriormente, o en una
10 mezcla de dos o más de tales disolventes orgánicos o de agua
y uno o más de dichos disolventes orgánicos. A continuación
esta solución se trata, en ausencia de luz, con un equivalen-
te en moles aproximadamente de ácido nitroso o un nitrito de
metal alcalino tal como nitrito sódico o nitrito potásico,
15 a una temperatura comprendida entre unos -50°C y la tempera-
tura ambiente aproximadamente y preferiblemente a unos 0°C ,
durante un período de 10 minutos a 2 horas aproximadamente o
más, dando así el correspondiente N-(2-isonitrosocicloalcan-
1-on-3-iliden)- α -aminoácido o una sal de metal alcalino del
20 mismo.

Quando se utiliza ácido nitroso propiamente dicho o
ácido nitroso o un nitrito de metal alcalino en medio ácido,
el producto será el derivado de α -aminoácido libre, mientras
que si se utiliza un nitrito de metal alcalino en medio neu-
25 tro, el producto será la sal de metal alcalino correspondien-
te al nitrito de metal alcalino utilizado; en este último ca-
so, si se desea, el medio de reacción puede acidularse a con-
tinuación para dar el correspondiente derivado de α -aminoáci-
do libre.

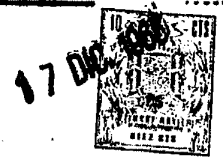
30 En ciertos casos, el derivado de α -aminoácido libre,



1 - por ejemplo N-(5,5-dimetil-2-isonitrosociclohexan-1-on-3-
iliden)-valina, precipita en medio ácido, generalmente en
forma de producto cristalino de color púrpura. En todos los
casos, sin embargo, el N-(2-isonitrosocicloalcan-1-on-3-
5 iliden)- α -aminoácido o una sal de metal alcalino del mismo
puede recuperarse simplemente secando y congelando la mez-
cla de reacción en la forma conocida.

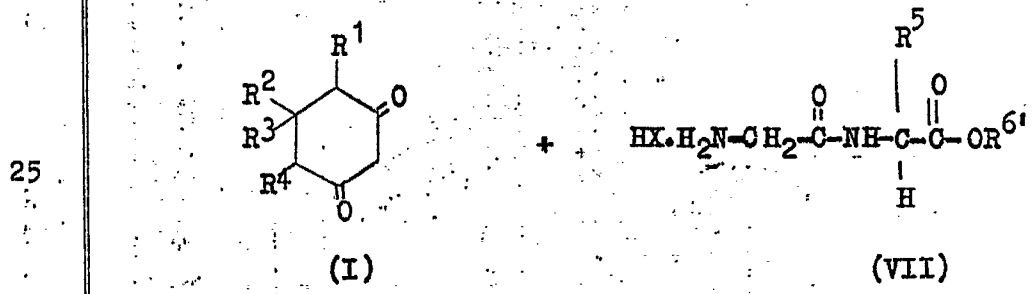
En el segundo método, es decir la reacción de cloruro
de nitrosilo con un N-(cicloalqu-2-en-1-on-3-il)- α -aminoáci-
10 do IV para obtener el derivado 2-isonitroso V, el compuesto
IV se disuelve en un disolvente orgánico adecuado tal como
piridina, colidina y similares, preferiblemente un disolven-
te básico o un disolvente neutro como dimetilacetamida o di-
metilformamida, preferiblemente en condiciones anhidras, y
15 después se introduce alrededor de un equivalente en moles o
más de cloruro de nitrosilo. Al llevar a cabo esta reacción,
se introduce en la solución una corriente de cloruro de ni-
trosilo, a una temperatura comprendida entre unos -20°C y
la temperatura ambiente, y a una presión aproximadamente
20 igual a la atmosférica. Puesto que el cloruro de nitrosilo
se encuentra en forma gaseosa en estas condiciones, el tiem-
po de reacción será tal que por lo menos se introduzca en
el medio de reacción alrededor de un equivalente en moles
de cloruro de nitrosilo. El tiempo de reacción varía gene-
25 ralmente entre unos 3 minutos y alrededor de 1 hora.

El 2-isonitroso-derivado V así obtenido se convierte a
continuación en el nuevo 1,3-imidazol sustituido VI. Esta
conversión puede llevarse a cabo disolviendo primero el
isonitroso-derivado en un disolvente orgánico inerte, por
30 ejemplo un alcohol inferior o un hidrocarburo aromático del

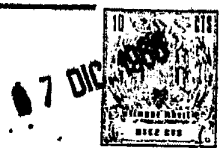


1 tipo mencionado anteriormente. A continuación, si el isoni-
trosó-derivado se encuentra en forma de sal de metal alcali-
no (V, M = metal alcalino), se añade aproximadamente un
equivalente en moles, por equivalente en moles de dicho iso-
5 nitroso-derivado, de un ácido fuerte, por ejemplo ácido
p-toluensulfónico, bencenosulfónico, clorhídrico, perclóri-
co o similares, para convertir dicho isonitroso-derivado en
la forma ácida libre. Después se calienta la solución a una
temperatura de por lo menos unos 40°C, es decir entre unos
10 40°C y unos 130°C, preferiblemente entre 70° y 100°C aproxi-
madamente, hasta que tiene lugar un definido cambio de co-
lor. Este tendrá lugar generalmente dentro de unos 15 minu-
tos a unas 3 horas e indica que la reacción es completa, es
decir que el N-(2-isonitrosocicloalcan-1-on-3-iliden)-α-
15 aminoácido V se ha convertido en el nuevo 1,3-imidazol sus-
tituido VI.

Los nuevos bencimidazoles del presente invento de Fó-
mula A, en los que el sustituyente R en la posición 2 es un
grupo amido, pueden prepararse siguiendo el procedimiento
20 ilustrado a continuación.



30



1 -ácido II en cualquiera de las condiciones de reacción norma-
les utilizadas en la combinación de aminoácidos para formar
péptidos, por ejemplo utilizando N,N'-diciclohexilcarbodi-
imida o similares en la forma descrita en Halpern et. al.,
5 Austral. J. Chem., Vol. 18, nº 3, (Marzo 1965), páginas 417-
421.

A continuación el éster de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-
il)-péptido VIII se hace reaccionar con ácido nitroso ó clo-
ruro de nitrosilo en la forma descrita anteriormente para
10 dar el isonitroso-derivado IX. Alternativamente, el éster de
N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)-péptido VIII puede desesterificar
se en la forma descrita anteriormente para dar el correspon-
diente N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)-péptido con un grupo car-
boxilo terminal libre antes de preparar el isonitroso-deriva-
15 do IX en cuyo caso R⁷ puede ser hidrógeno.

El isonitroso-derivado IX así obtenido se disuelve en-
tonces en un disolvente orgánico inerte y se calienta para
dar los nuevos 1,3-imidazoles sustituidos X. Esta reacción
se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito ante-
riormente para la conversión del isonitroso-derivado V en el
20 nuevo imidazol VI.

Una lista ilustrativa, pero de ninguna forma exhaustiva,
de las 1,3-dicetonas cíclicas (I) que pueden emplearse en la
preparación de los nuevos compuestos del presente invento
siguiendo los procedimientos anteriormente descritos es la
25 siguiente: 1,3-ciclohexanodiona, 4-metil-1,3-ciclohexanodio-
na, 5-metil-1,3-ciclohexanodiona, 4-etil-1,3-ciclohexanodio-
na, 4-propil-1,3-ciclohexanodiona, 5-propil-1,3-ciclohexano-
diona, 4-isopropil-1,3-ciclohexanodiona, 5-isopropil-1,3-
30 ciclohexanodiona, 6-isopropil-1,3-ciclohexanodiona, 5-amil-



1 -1,3-ciclohexanodiona, 5-(1-etilpropil)-1,3-ciclohexanodiona,
4-hexil-1,3-ciclohexanodiona, 4-ciclohexil-1,3-ciclohexano-
5 diona, 5-ciclohexil-1,3-ciclohexanodiona, 4-fenil-1,3-ciclo-
hexanodiona, 5-fenil-1,3-ciclohexanodiona, 4-bencil-1,3-ci-
5 clohexanodiona, 5-bencil-1,3-ciclohexanodiona, 5-fenetil-
1,3-ciclohexanodiona, 5-(p-hidroxifenil)-1,3-ciclohexanodiona,
4-(p-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiona, 5-(p-metoxifenil)-
1,3-ciclohexanodiona, 5-(o-anisil)-1,3-ciclohexanodiona,
5-(p-anisil)-1,3-ciclohexanodiona, 5-(o-clorofenil)-1,3-
10 ciclohexanodiona, 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 5,5-di-
etil-1,3-ciclohexanodiona, 5-etil-5-metil-1,3-ciclohexanodiona,
5-isohehil-5-metil-1,3-ciclohexanodiona, 4,5-difenil-1,3-
ciclohexanodiona y similares.

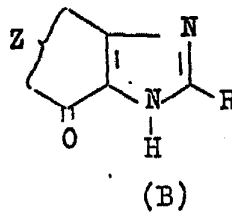
Entre los hidroháluros de éster de α -aminoácido (II)
15 típicos que pueden condensarse con las 1,3-ciclohexanodionas
(I) se encuentran los hidroháluros, preferiblemente los hi-
drocloruros o hidrobromuros de los ésteres, preferiblemente
el éster bencílico, de los siguientes compuestos: glicina,
alanina, 2-etilglicina, valina, isoleucina, leucina, 2-pen-
20 tilglicina, 2-hexilglicina, 2-heptilglicina, 2-ciclopropil-
glicina, 2-metilciclopropilglicina, 2-ciclobutilglicina,
2-ciclopentilglicina, 2-ciclohexilglicina, 2-fenilglicina,
fenilalanina, tirosina, 2-(2-fenetil)-glicina, 2-(p-tolil)-
glicina, 2-(p-clorofenil)-glicina, 2-(o-clorofenil)-glicina,
25 2-(p-nitrofenil)-glicina, 2-(m-clorofenil)-glicina, norvali-
na, norleucina, 2-(m-nitrofenil)-glicina, 2-(m-cianofenil)-
glicina, 2-(o-hidroxifenil)-glicina, 2-(m-hidroxifenil)-gli-
cina, 2-(p-hidroxifenil)-glicina, 2-(3-hidroxi-p-tolil)-
glicina, 2-(p-metoxifenil)-glicina, 2-(m-[bis(2-cloroetil)-
30 amino]fenil)-glicina, 2-(p-[bis(2-cloroetil)amino]fenil)-



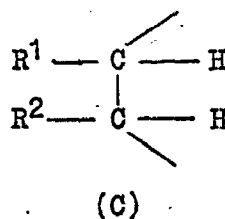
1 -glicina, 2-(5-acetamido-o-tolil)-glicina, 2-carboxifenilgli-
cina, 2-(3-carboxi-4-hidroxifenil)-glicina, 2-benzoilglici-
na, 2-piperidilglicina, 2-piridilglicina, 2-tienilglicina,
2-furilglicina, 2-(2,4-diclorofenil)-glicina, 2-(3,4-dicloro-
5 fenil)-glicina, 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-glicina y simi-
lares.

Entre los hidrohaleuros de éster péptido VII típicos
que se utilizan para preparar los nuevos compuestos del pre-
sente invento de Fórmula X se encuentran los hidrohaleuros,
10 preferiblemente el hidrocloreuro o hidrobromuro, de los éste-
res, preferiblemente el éster bencílico, de los siguientes
compuestos: glicilglicina, glicilalanina, glicilvalina,
glicilfenilalanina, gliciltirosina, glicil-leucina, glicil-
isoleucina y similares, incluyendo las formas D y L y mez-
15 clas de éstas.

Aunque la presente invención ha sido descrita con par-
ticular referencia a la preparación de los nuevos 4,5,6,7-
tetrahidrobencimidazoles de Fórmula A, también es aplicable
a la preparación de 1,3-imidazoles sustituidos de la siguien-
20 te fórmula parcial:

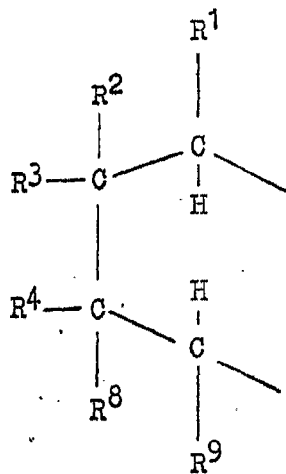


25 donde R es el definido anteriormente y Z representa una por-
ción de fórmula estructural parcial:





1



(D)

5

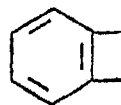
10

donde cada uno de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical arilo, con tal de que en un compuesto de Fórmula B que contenga la porción C, por lo menos uno de los radicales R^1 y R^2 sea hidrógeno y además con tal de que en un compuesto de Fórmula B que contenga la porción D, por lo menos tres de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 y R^9 sean hidrógenos y cuando uno de los radicales R^1 y R^9 es distinto de hidrógeno, el otro sea hidrógeno.

15

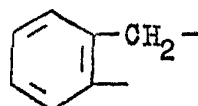
20

El símbolo Z también puede representar un grupo ortofenileno sustituido o no sustituido



o grupo ortobencileno.

25



30

Los compuestos de Fórmula B pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito aquí para la preparación de los 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazoles utilizando en lugar de la 1,3-ciclohexanodiona (I) sustituida o no sustituida, la



1 1,3-dicetona cíclica apropiada, por ejemplo 1,3-ciclopentano-
diona, 4-propil-1,3-ciclopentanodiona, 1,3-cicloheptanodiona,
4-fenil-1,3-cicloheptanodiona, 1,3-indandiona y similares.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención son va-
liosos agentes terapéuticos que poseen actividad hipotensora
y anti-inflamatoria. Son útiles para reducir la presión san-
guínea en casos de hipertensión y de tensión normal. Además,
poseen acción sedante. Son útiles para el tratamiento de la
10 hipertensión en animales, por ejemplo caballos, ganado vacu-
no, perros o gatos, producida por la edad avanzada o por via-
jes, exposiciones u otras condiciones de tensión. Pueden ser
administrados por vía oral o por inyección, junto con uno o
más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un nivel de
dosificación comprendido entre unos 20 mg y unos 80 mg por
15 kilogramo de peso del cuerpo y por día. No obstante, también
pueden utilizarse dosis inferiores o superiores al intervalo
citado, lo que depende de factores tales como grado y grave-
dad del estado, respuesta al tratamiento inicial y similares.
Los compuestos de este invento pueden ser administrados tópi-
camente para el tratamiento de estados inflamatorios.
20

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no son li-
mitativos de la misma.

EJEMPLO I

25 Sobre una solución de un equivalente en moles de dimedo-
na (5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona) en 20 cc de cloroformo
se añade 1 g de hidrobromuro del éster bencílico de la glicina
(hidrobromuro de aminoacetato de bencilo) y la suspensión
resultante se neutraliza por adición de un equivalente en mo-
les de trietilamina anhidra, dando así una solución transpa-
30 rente. Esta solución se deja en reposo a la temperatura am-



1 -biente durante la noche y después se evapora a sequedad. El
 residuo se tritura con benceno caliente, se filtra y a con-
 5 tinuación se cromatografía sobre alúmina, utilizando benceno
 como eluyente. Con esto se obtiene un aceite amarillento
 que después se cristaliza en benceno dando éster bencílico
 de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicina dimedonil-
 glicina o N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)aminoacetato
 de bencilo.

10 A continuación se repite este procedimiento en todos
 sus detalles con la siguiente excepción. El hidrobromuro del
 éster bencílico de glicina se sustituye por los hidroháluros
 de ésteres de aminoácidos indicados en la Columna I a conti-
 nuación, que se condensan con las 1,3-dicetonas cíclicas de
 15 la Columna II. En cada caso se obtiene el éster de N-(ciclo-
 hex-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácido de la Columna III.

	I	II	III
	hidrobromuro de éster etílico de glicina	dimedona	éster etílico de N-(5,5-di- metilciclohex-2-en-1-on-3-il) glicina
20	hidrobromuro de éster bencílico de glicina	5,5-dietil- 1,3-ciclohe xanodiona	éster bencílico de N-(5,5- dietilciclohex-2-en-1-on-3- il)glicina
	hidrobromuro de éster bencílico de DL-alanina	1,3-ciclohe xanodiona	éster bencílico de N-(ciclo- hex-2-en-1-on-3-il)DL-alani- na
25	hidrobromuro de éster bencílico de DL-alanina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5- dimetilciclohex-2-en-1-on- 3-il)DL-alanina

30



	I	II	III
1	hidrobromuro de éster bencílico de DL-alanina	4,5-difenil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(4,5-difenilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-alanina
5	hidrocloruro de éster bencílico de D-alanina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)D-alanina
	hidrocloruro de éster bencílico de L-alanina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)L-alanina
10	hidrobromuro de éster bencílico de 2-etilglicina	5-isopropil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(5-isopropilciclohex-2-en-1-on-3-il)-2-etilglicina
	hidrobromuro de éster bencílico de DL-valina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina
15	hidrobromuro de éster bencílico de DL-valina	4,5-difenil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(4,5-difenilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina
20	hidrobromuro de éster bencílico de DL-valina	4-ciclohexil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(4-ciclohexilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina
	hidrobromuro de éster nitrofenílico de DL-valina	dimedona	éster nitrofenílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina
25	hidrocloruro de éster metílico de D-valina	dimedona	éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)D-valina



	I	II	III
1	hidrobromuro de éster bencílico de L-valina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)L-valina
5	hidrocloruro de éster metílico de DL-norvalina	4-amil-1,3-ciclohexano-diona	éster metílico de N-(4-amil-ciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-norvalina
10	hidrocloruro de éster etílico de D-norvalina	5-ciclohexil-1,3-ciclohexano-diona	éster etílico de N-(5-ciclohexilciclohexan-2-en-1-on-3-il)D-norvalina
15	hidrocloruro de éster metílico de L-leucina	dimedona	éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)L-leucina
15	hidrocloruro de éster metílico de D-leucina	dimedona	éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)D-leucina
20	hidrobromuro de éster bencílico de DL-norleucina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-norleucina
20	hidrobromuro de éster bencílico de DL-isoleucina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-isoleucina
25	hidrobromuro de éster metílico de 2-ciclohexil glicina	1,3-ciclohexanodiona	éster metílico de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)-2-ciclohexilglicina
30	hidrocloruro de éster etílico de 2-(p-clorofenil)glicina	4-fenil-1,3-ciclohexano-diona	éster etílico de N-(4-fenil-ciclohex-2-en-1-on-3-il)-2-(p-clorofenil)glicina



	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
1	hidrocloruro de éster bencílico de 2-(p-nitrofenil)glicina	4-bencil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(4-bencilciclohex-2-en-1-on-3-il)-2-(p-nitrofenil)glicina
5	hidrocloruro de éster etílico de DL-fenilalanina	dimedona	éster etílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il) DL-fenilalanina
10	hidrobromuro de éster bencílico de DL-fenilalanina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il) DL-fenilalanina
15	hidrobromuro de éster bencílico de DL-fenilalanina	5-fenil-1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(5-fenilciclohex-2-en-1-on-3-il) DL-fenilalanina
20	hidrobromuro de éster metílico de L-fenilalanina	dimedona	éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il) L-fenilalanina
25	hidrocloruro de éster bencílico de D-tirosina	dimedona	éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il) D-tirosina
25	hidrocloruro de éster bencílico de L-tirosina	1,3-ciclohexanodiona	éster bencílico de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il) L-tirosina

EJEMPLO II

Una suspensión de 0,5 g de catalizador de hidrogenación de paladio en carbón al 5 % en 50 cc de metanol se hidrogena durante 30 minutos a la temperatura ambiente y pre-



1 - sión atmosférica. A continuación se añade a la suspensión
una solución de 2 g de éster bencílico de N-(5,5-dimetiloi-
clohex-2-en-1-on-3-il)glicina en 200 cc de metanol y la mez-
5 cla de reacción resultante se hidrogena a la temperatura am-
biente y presión atmosférica, con agitación, hasta que se
ha absorbido un equivalente en moles de hidrógeno. En este
momento se interrumpe la reacción separando el catalizador
por filtración y el filtrado resultante se evapora después
10 a sequedad. Por recristalización del residuo resultante en
agua se obtiene N-(5,5-dimetiloiiclohex-2-en-1-on-3-il)glici-
na.

Repetiendo este procedimiento en todos sus detalles
excepto en que se sustituye el éster bencílico de N-(5,5-
15 dimetiloiiclohex-2-en-1-on-3-il)glicina por los restantes és-
teres bencílicos de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)- α -aminoáci-
dos indicados en la Columna III dada anteriormente, se ob-
tienen los correspondientes N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)- α -
aminoácidos libres.

EJEMPLO III

20 Una solución de 0,3 g de éster etílico de N-(5,5-di-
metiloiiclohex-2-en-1-on-3-il)glicina en 5 ml de solución
acuosa 5N de hidróxido sódico se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este pe-
riodo de reacción, la solución se acidula a pH 4 con ácido
25 clorhídrico diluido y después se pasa a través de una colum-
na de resina cambiadora de ión Dowex 50 W (perlas de polies-
tireno sulfonado) en forma ácida y se eluye con piridina al
5 %. Por evaporación del eluato resultante seguida de re-
cristalización en agua se obtiene N-(5,5-dimetiloiiclohex-
30 2-en-1-on-3-il)glicina.



1 Repitiendo este procedimiento en todos sus detalles
 excepto en que se sustituye el éster etílico de N-(5,5-di-
 metilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicina por:
 éster nitrofenílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-
5 il)DL-valina,
 éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)
 D-valina,
 éster metílico de N-(4-amilciclohex-2-en-1-on-3-il) DL-nor
 valina,
10 éster etílico de N-(5-ciclohexilciclohex-2-en-1-on-3-il)
 D-norvalina,
 éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)
 L-leucina,
 éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)
15 D-leucina,
 éster metílico de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)2-pentilglici-
 na,
 éster metílico de N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)2-ciclohexil-
 glicina,
20 éster etílico de N-(4-fenilciclohex-2-en-1-on-3-il) 2-(p-
 clorofenil)glicina,
 éster etílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-
 fenilalanino, y
 éster metílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)L-
25 fenilalanina, respectivamente, se obtienen los correspondien-
 tes N-(ciclohex-2-en-1-on-3-il)- α -aminoácidos libres.

EJEMPLO IV

 Una suspensión de 150 mg [0,71 mmoles (milimoles)] de
 N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicina en 1 ml de
30 agua se enfría a 0°C con agitación. A continuación se aña-



1 - den 0,49 g (0,71 mmoles) de nitrito sódico sobre la suspen-
sión agitada y se continua agitando a 0°C hasta que se ob-
tiene una solución homogénea de color rojo purpúreo. Esta
solución se liofiliza entonces para dar sal sódica de N-
5 (2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-iliden)glicina.

Repetiendo este procedimiento en todos sus detalles
excepto en que se sustituye la N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-
1-on-3-il)glicina por los restantes N-(ciclohex-2-en-1-on-
3-il)- α -aminoácidos libres preparados en la forma descrita
10 en los Ejemplos II y III, se obtienen respectivamente las
correspondientes sales sódicas de N-(2-isonitrosociclohexan-
1-on-3-iliden)- α -aminoácidos, a saber,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
3-iliden)glicina,
15 sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dietilciclohexan-1-on-
3-iliden)glicina,
sal sódica de N-(2-isonitrosociclohexan-1-on-3-iliden)DL-
alanina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
20 3-iliden)DL-alanina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-4,5-difenilciclohexan-1-on-
3-iliden)DL-alanina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
3-iliden)D-alanina,
25 sal sódica de N-(2-isonitroso-5-isopropilciclohexan-1-on-
3-iliden)-2-etilglicina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
3-iliden)DL-valina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-4,5-difenilciclohexan-1-on-
30 3-iliden)DL-valina,



17

- 1 sal sódica de N-(2-isonitroso-4-ciclohexilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-valina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)L-alanina,
- 5 sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-valina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)D-valina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
- 10 3-iliden)L-valina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-4-amilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-norvalina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5-ciclohexilciclohexan-1-on-3-iliden)D-norvalina,
- 15 sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)L-leucina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)D-leucina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
- 20 3-iliden)DL-norleucina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-isoleucina,
sal sódica de N-(2-isonitrosociclohexan-1-on-3-iliden)2-ciclohexilglicina,
- 25 sal sódica de N-(2-isonitroso-4-fenilciclohexan-1-on-3-iliden)-2-(p-clorofenil)glicina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-4-bencilciclohexan-1-on-3-iliden)-2-(p-nitrofenil)glicina,
sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-
- 30 3-iliden)DL-fenilalanina,



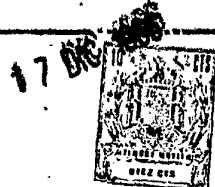
- 1 - sal sódica de N-(2-isonitroso-5-fenilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-fenilalanina,
- sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)l-fenilalanina,
- 5 sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)D-tirosina y
- sal sódica de N-(2-isonitrosociclohexan-1-on-3-iliden)l-tirosina.

EJEMPLO V

- 10 Una suspensión de 1 g (0,0041 moles) de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina en 5 ml de agua se enfría a 0°C con agitación. A continuación se añaden 0,283 g (0,0041 moles) de nitrito sódico sobre la suspensión agitada y se continúa agitando a 0°C hasta que se obtiene una solución
- 15 homogénea de color púrpura oscuro. Esta solución se filtra y después se acidula con un exceso de ácido acético. Al raspar las paredes de la vasija que contiene la solución acidulada, aparecen cristales de color púrpura. Estos cristales se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña
- 20 cantidad de agua fría y después se secan al aire, dando así N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-valina.

EJEMPLO VI

- 25 Una suspensión de 50 mg (0,174 mmoles) de N-(5-fenilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina [preparada condensando hidrobromuro de éster bencílico de DL-valina con 5-fenilciclohexano-1,3-diona en la forma descrita anteriormente en el Ejemplo I y sometiendo después el éster bencílico de N-(5-fenilciclohex-2-en-1-on-3-il)DL-valina resultante a
- 30 hidrogenólisis en la forma descrita en el anterior Ejemplo



1 - II] y 33 mg (0,174 mmoles) de ácido p-toluensulfónico mono-
hidrato en 3 ml de agua fría, se enfría a 0°C con agitación.
A continuación se añaden 17 mg (0,25 mmoles) de nitrito só-
dico sobre la suspensión agitada y se continúa agitando a
5 0°C durante 2 horas. La N-(2-isonitroso-5-fenilciclohexan-
1-on-3-iliden)DL-valina de color púrpura que cristaliza en
la mezcla de reacción se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca.

EJEMPLO VII

10 Una solución de 186 mg (0,71 mmoles) de sal sódica
de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)gli-
cina en 10 ml de etanol se mezcla con 135 mg (0,71 mmoles)
de ácido p-toluensulfónico monohidrato y la mezcla de reac-
ción resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos.
15 A continuación se separa el etanol por destilación y el re-
siduo oleoso que queda se disuelve en acetato de etilo y se
lava con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y
después con agua. La solución orgánica se seca entonces so-
bre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a presión
20 reducida. El residuo resultante, disuelto en 2 ml de cloro-
formo, se cromatografía en 20 g de alúmina neutra para dar,
por elución con cloroformo, un aceite amarillo. Este acei-
te se cristaliza después en éter dietílico/hexano, dando
así 5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol.

25 Repitiendo este procedimiento en todos sus detalles
pero con la excepción de que la sal sódica de N-(2-isonitro-
so-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)glicina se sustituye
por las restantes sales sódicas de N-(2-isonitrosociclohex-
1-on-3-iliden)- α -aminoácidos preparadas en la forma descri-
30 ta en el anterior Ejemplo IV, se obtienen respectivamente



- 1 los correspondientes 1,3-imidazoles tautómeros, a saber,
5,5-dietil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
7-oxo-2,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol, [prepa-
rado a partir de las sales sódicas de N-(2-isonitroso-5,5-
5 dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-alanina, D-alanina y L-
alanina],
4,5-difenil-2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
2-etil-5-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
5,5-dimetil-2-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol
10 [preparado a partir de las sales sódicas de N-(2-isonitroso-
5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-valina, D-valina y
L-valina],
4,5-difenil-2-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
4-ciclohexil-2-isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
15 4-amil-7-oxo-2-propil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
5-ciclohexil-7-oxo-2-propil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
5,5-dimetil-2-(2'-metilpropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenci-
midazol [preparado a partir de las sales sódicas de N-(2-iso-
nitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)D-leucina y L-
20 leucina],
2-butil-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
5,5-dimetil-2-(1'-metilpropil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenci-
midazol,
2-ciclohexil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
25 2-(p-clorofenil)-4-fenil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
4-bencil-2-(p-nitrofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimi-
dazol,
2-bencil-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol
[preparado a partir de las sales sódicas de N-(2-isonitroso-
30 5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-fenilalanina y L-fe-



- 1 -nilalanina],
2-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
2-bencil-7-oxo-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
2-bencil-7-oxo-4-propil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
5 5,5-dimetil-2-(p-hidroxibencil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-
bencimidazol,
2-(p-hidroxibencil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol,
2-carboximetil-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimi-
dazol,
10 4-bencil-2-carboximetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimida-
zol,
2-carboximetil-5,5-dietil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimida-
zol y
2-(2'-carboxietil)-5-propil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenci-
15 midazol.

EJEMPLO VIII

Una suspensión de 0,9 g de N-(2-isonitroso-5,5-dime-
tilciclohexan-1-on-3-iliden)DI-valina en 20 ml de benceno
se calienta a reflujo durante 1 hora en cuyo momento se ob-
20 tiene una solución homogénea. A continuación esta solución
se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo resul-
tante se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre
50 g de alúmina neutra. El producto eluido con cloroformo
se cristaliza en acetato de etilo, dando así 5,5-dimetil-2-
25 isopropil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol, idéntico a
los compuestos preparados a partir de las sales sódicas de
N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)DI-vali-
na, D-valina y L-valina en la forma descrita en el Ejemplo
VII.



1

EJEMPLO IX

5

10

Se disuelve la N-(2-isonitroso-5-fenilciclohexan-1-on-3-iliden)DL-valina, preparada en la forma descrita en el Ejemplo VI, en 20 ml de etanol absoluto y después se calienta a reflujo durante 15 minutos, en cuyo momento la solución es de color amarillo. A continuación se elimina el etanol por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre sílice. Por elución con cloroformo/metanol al 5 % se obtienen cristales incoloros de 2-isopropil-7-oxo-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol.

EJEMPLO X

15

20

25

Se añaden 0,1 moles de N,N'-d ciclohexilcarbodi-imida sobre una mezcla de 0,1 moles de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicina, 0,1 moles de hidrobromuro del éster bencílico de DL-valina y 100 cc de piridina y la mezcla de reacción resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este periodo de reacción, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado resultante se enfría a 0°C, se ajusta a pH 6 mediante adición de solución acuosa de ácido clorhídrico y después se extrae con cloroformo. El extracto así obtenido se lava con agua, después con una solución acuosa al 3 % de bicarbonato sódico y de nuevo con agua, se seca a continuación sobre sulfato sódico anhidro, se concentra hasta pequeño volumen a presión reducida y se diluye con éter de petróleo. El precipitado resultante se recoge por filtración y se recristaliza en etanol, dando así éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicil-DL-valina.

30

Repitiendo este procedimiento en todos sus detalles



1 - excepto en que se sustituye el hidrobromuro del éster ben-
cílico de DL-valina por hidrobromuro de éster bencílico de
DL-β-fenilalanina, se obtiene el éster bencílico de N-(5,5-
dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicil-DL-β-fenilalanina.

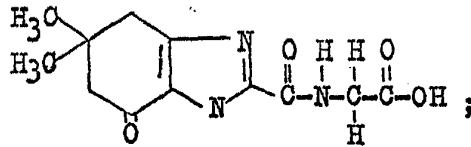
5 EJEMPLO XI

Tratando el éster bencílico de N-(5,5-dimetilciclo-
hex-2-en-1-on-3-il)glicilglicina y el éster bencílico de
N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)glicil-DL-alanina
[Halpern et al., Nature, 202, nº 4932 (9 de Mayo de 1964),
10 páginas 592 y 593], respectivamente, con hidrógeno en meta-
nol en presencia de un catalizador de hidrogenación de pala-
dio en carbón al 5%, previamente hidrogenado, en la forma
descrita en el Ejemplo II, se obtienen los correspondientes
derivados N-(5,5-dimetilciclohex-2-en-1-on-3-il)péptidos li-
15 bres. Estos derivados péptidos libres, junto con los éste-
res péptidos esterificados preparados en la forma descrita
en el Ejemplo X, se hacen reaccionar a continuación con ni-
trito sódico en agua en la forma descrita en el Ejemplo IV,
dando así la sal sódica de N-(2-isonitroso-5,5-dimetilciclo-
20 hexan-1-on-3-iliden)glicilglicina, sal sódica de N-(2-isoni-
troso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)glicil-DL-alanina,
éster bencílico de N-(2-isonitroso-5,5-dimetil-ciclohexan-
1-on-3-iliden)glicil-DL-valina y éster bencílico de N-(2-
isonitroso-5,5-dimetilciclohexan-1-on-3-iliden)glicil-DL-β-
25 fenilalanina, respectivamente.

Finalmente, las sales sódicas de derivados isonitroso
y los ésteres bencílicos de derivados isonitroso así obteni-
dos se tratan en la forma descrita en los Ejemplos VII y
VIII anteriores, respectivamente, dando 2-[N-(carboximetil)
30 amido] -5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol que

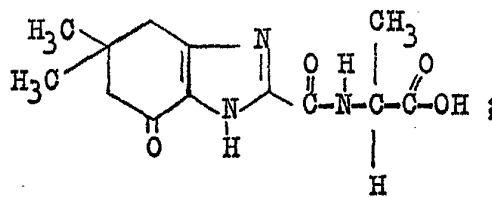


1 - puede ser representado por la fórmula estructural



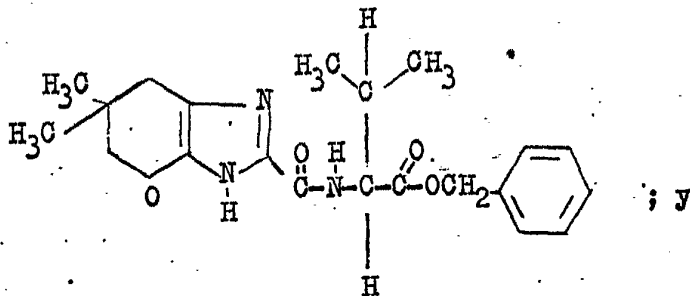
5

2-[N-[(1'-carboxi)etil] amido]-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol que puede ser representado por la fórmula estructural



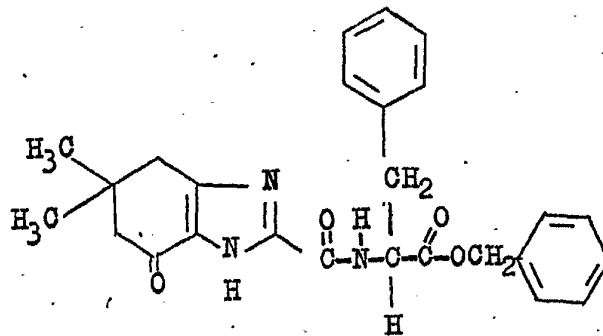
10

2-[N-[(1'-carbobenzoxi-2'-metil)propil] amido]-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol que puede ser representado por la fórmula



20

2-[N-[(1'-carbobenzoxi)-β-feniletil] amido]-5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol que puede ser representa do por la fórmula estructural

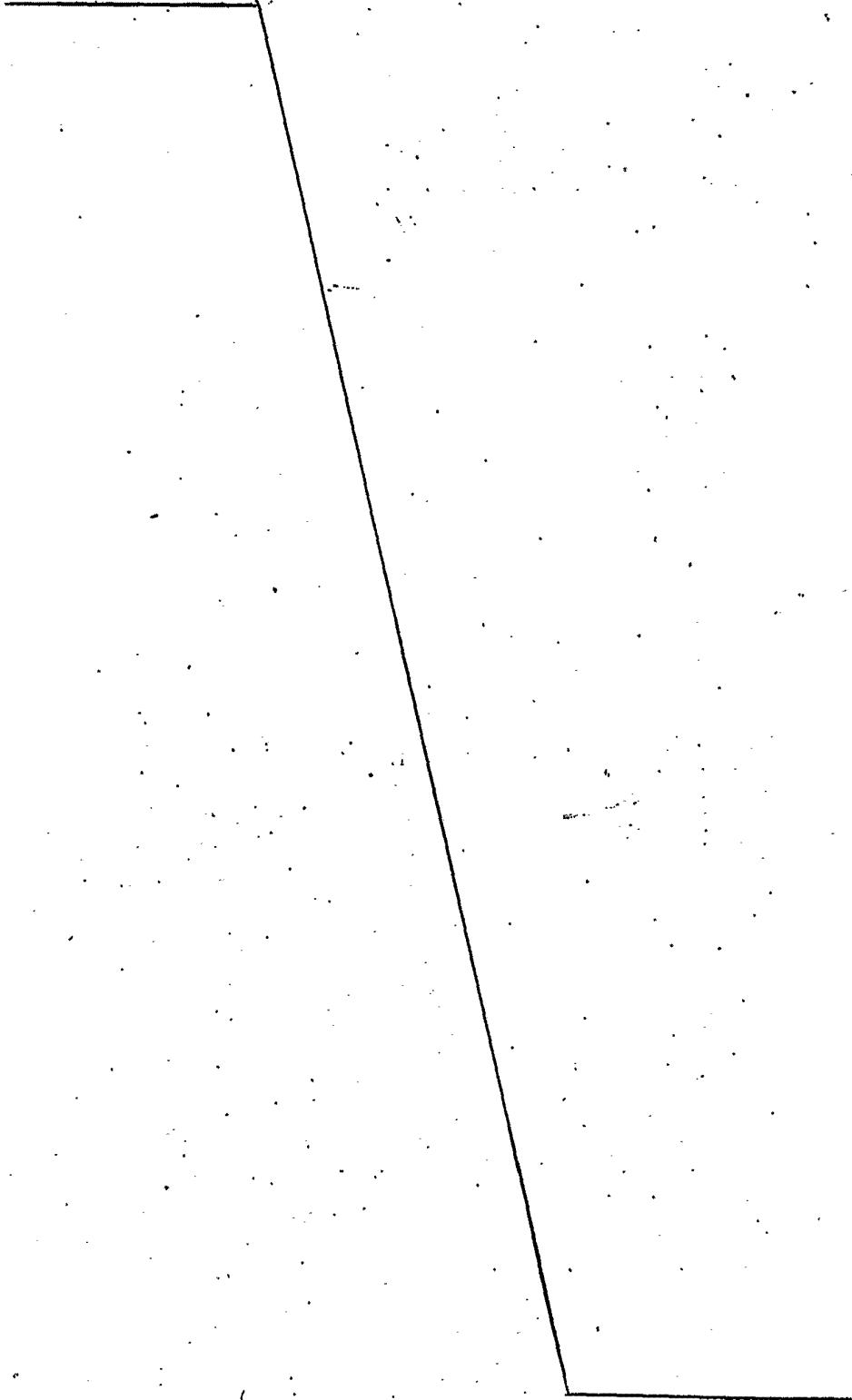


25

30



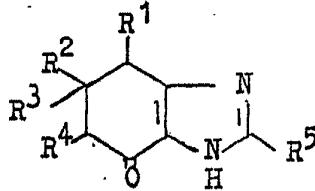
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



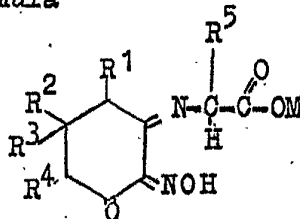


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un tetra-hidrobencimidazol de fórmula



donde R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo arilo, con tal de que por lo menos dos de los radicales R¹, R², R³ y R⁴ sean hidrógeno y que cuando uno de los radicales R¹ o R⁴ es distinto de hidrógeno, el otro sea hidrógeno y R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico y un grupo carboalcoxi inferior; cuyo procedimiento consiste en calentar un derivado de N-(2-isonitrosociclohexan-1-on-3-iliden)- α -aminoácido de fórmula



donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente y M está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y un metal alcalino, disuelto en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de unos 40°C por lo menos, con tal de que, cuando M es un metal alcalino, dicho derivado isonitroso se caliente en el disolvente orgánico inerte citado en presencia de un equivalente en moles aproximadamente, por lo menos, por mol de dicho derivado isonitroso, de

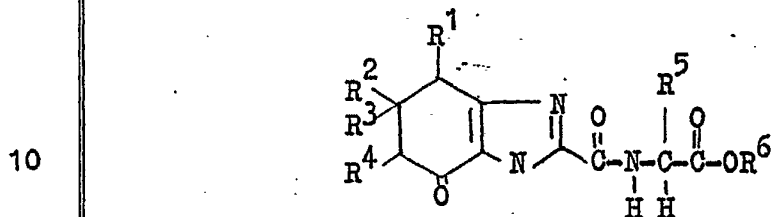


1 un ácido fuerte.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual M es sodio.

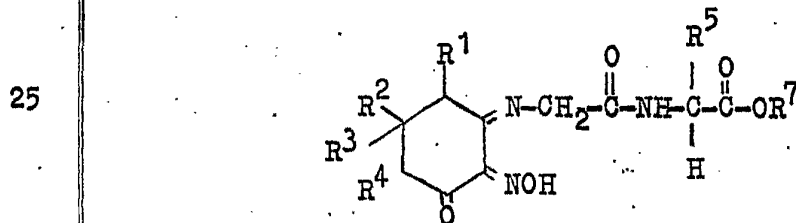
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el cual M es potasio.

4. Un procedimiento para la preparación de un tetra-hidrobencimidazol de fórmula



15 donde R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo arilo, con tal de que por lo menos dos de los radicales R¹, R², R³ y R⁴ sean hidrógeno y que cuando uno de los radicales R¹ y R⁴ sea distinto de hidrógeno, el otro sea hidrógeno; R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico monocíclico y un grupo carbo-

20 alcoxi inferior y R⁶ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo arilo; cuyo procedimiento consiste en calentar un compuesto isonitroso de fórmula



30 donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente y R⁷ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo y un metal alcali



17 D

1 -no, disuelto en un disolvente orgánico inerte, a una tempera-
tura de unos 40°C por lo menos, con tal de que, cuando R⁷ es
un metal alcalino, dicho compuesto isonitroso se caliente en
el citado disolvente en presencia de un equivalente en mo-
5 les aproximadamente, por lo menos, por mol de dicho compues-
to isonitroso, de un ácido fuerte.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el
cual R⁷ es bencilo.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el
cual R⁷ es sodio.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el
cual R⁷ es potasio.

15 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TETRAHIDROBENCIMI-
DAZOL".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de treinta y cinco pá-
ginas mecanografiadas.

20 Madrid, 17 Diciembre 1.966

BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30