

Int. Cl. 4 Co7D 403/12//A61K 31/415.

408925³



// (Co7D 403/12, 235:30, 233:46)

Int. Cl. 2: Co7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: BEECHAM HOUSE-GREAT WEST ROAD.-

BRENTFORD.-MIDDX.-TWS.-9BD.-INGLATERRA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENCIMIDAZOLIL -2- AMINOMIDAZOLINAS".

fb. Prioridad: Patente británica n.º 54498/71 del 24.11.71

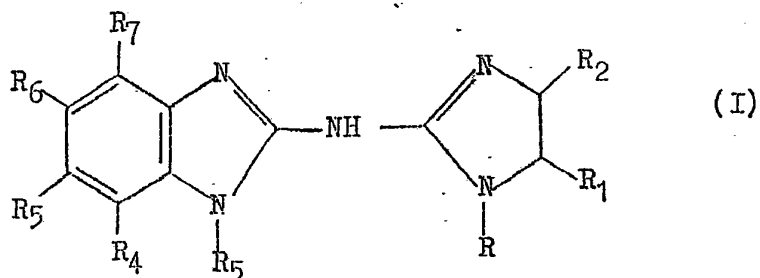
**POOR
QUALITY**



1 Esta invención se refiere a nuevas benzimidazolil-
2-aminoimidazolinas, a su preparación y a las composicio-
nes farmacéuticas que las contienen que son útiles como
5 agentes anti-hipertensores, analgésicos o anti-inflamato-
rios.

10 En la patente belga nº 754.832 se indica que va-
rias 2-aminoimidazolinas con un sustituyente heterocíclico
en el grupo 2-amino poseen actividad anti-hipertensora. En-
tre los compuestos descritos se encuentra la 2-benzotiazolo-
lil-2-aminoimidazolina. Ahora se ha descubierto que si el
átomo de azufre del grupo de benzotiazol es sustituido por
un grupo NH o ciertos derivados del mismo, evidentemente la
actividad anti-hipertensora es considerablemente aumentada.
Además, los compuestos resultantes también poseen actividad
15 anti-inflamatoria y analgésica.

Por consiguiente, esta invención proporciona com-
puestos de fórmula (I):



25 y sales y solvatos de los mismos, donde R es hidrógeno o
acilo inferior, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno o alquilo
inferior; R₃ es hidrógeno o hidrocarburo inferior; R₄, R₅,
R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, son seleccio-
nados cada uno de ellos entre halógeno, hidrógeno, nitró,
nitrilo, hidrocarburo alifático inferior, hidrocarburo ali-
fático inferior halogenado, ácido sulfónico, carboxilo es-
30 terificado inferior, ácido carboxílico, hidroxilo, hidroxil-



1 lo acilado inferior, amino, dialquil(inferior)amino, amino
acilado inferior o amino alquiloxicarbonilado inferior.

5 El término "inferior" en el sentido utilizado aquí
en relación con algún grupo, significa que el grupo contiene
de 1 a 7 átomos de carbono.

El término "acilo" en el sentido utilizado aquí
significa un grupo CO-R₃ donde R₃ es un grupo hidrocarburo
inferior.

10 Se observará que los compuestos de fórmula (I) pueden
existir en varias formas tautoméricas y que estas formas
son más numerosas cuando R₃ es hidrógeno. Todas estas
formas tautoméricas están incluidas dentro de los límites
de la invención. Análogamente, los compuestos donde R₁ y
15 R₂ son distintos de hidrógeno pueden existir en formas isoméricas
y estas formas están incluidas dentro de los límites
de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) son bases nitrogenadas
que forman sales de adición de ácido en la forma convencional.
Estas sales son sales de adición con monoácido y
diácido, como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,
níttrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico,
láctico, tartárico, benzoico, mandélico, sórbico,
25 metanosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico y otros ácidos
orgánicos e inorgánicos convencionales.

Si uno de los grupos R₄, R₅, R₆ o R₇ contiene un
grupo ácido, entonces pueden prepararse las sales metálicas,
amónicas y amónicas sustituidas.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar complejos
con los iones metálicos como el ión cúprico o los



408925³

1 iones de los metales de transición u otros iones convencio-
nalmente asociados a la formación de quelatos con compues-
tos polinitrogenados. En general, por cada ión metálico pre-
sente habrá uno o dos compuestos de fórmula (I). Estos complejos
5 son incluidos aquí dentro de la definición de sales. Estos
complejos son formados con la máxima facilidad a partir de
compuestos donde R y R₃ son ambos hidrógeno.

Las sales anteriores están incluidas dentro de los
límites de la invención y pueden ser utilizadas para alte-
10 rar las propiedades de solubilidad o adsorbabilidad de los
compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, el complejo forma-
do entre el ión cúprico y un compuesto de fórmula (I) en ge-
neral tiene una iniciación de la acción más lenta que los
compuestos iniciales.

15 Las sales preferidas de compuesto de fórmula (I)
son sales farmacéuticamente aceptables pero también están
incluidas dentro de la invención las sales no aceptables
farmacéuticamente ya que poseen utilidad como intermediarios
en la formación de las bases libres (I).

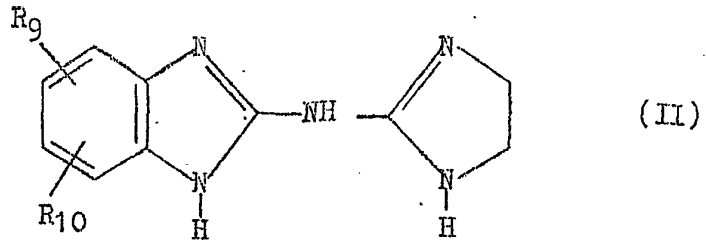
20 Los solvatos de los compuestos (I) son preferiblemen-
te hidratos. Estos hidratos contienen en general de 0,5 a
5 moléculas de agua por cada molécula de fórmula (I).

Preferiblemente dos o tres de los radicales R₄,
25 R₅, R₆ y R₇ son átomos de hidrógeno y el otro grupo o grupos
R₅, R₆, R₇ y R₄ son flúor, cloro, bromo, trifluormetilo,
hidroxilo, metoxilo, metilo, terc-butilo, nitro, amino, dime-
tilamino, acetamido, propoxicarbonilamino, ácido sulfónico
o acetoxi.

30 El grupo de compuestos de fórmula (I) especialmente



1 preferido, es el de fórmula (II):

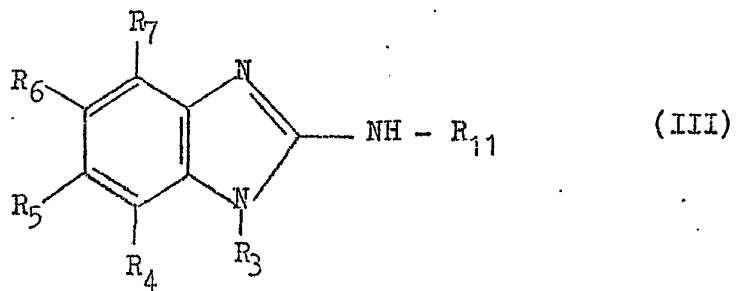


donde R₉ y R₁₀ son cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo hidroxilo, metoxilo, metilo, terc-butilo, o nitro.

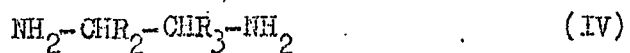
10 En el caso más adecuado, R₉ está unido a la posición 5 del anillo de bencimidazol y preferiblemente R₁₀ está unido a la posición 6 del anillo de bencimidazol.

15 Los compuestos preferidos de fórmula (II) son aquellos donde R₉ es un átomo de hidrógeno, cloro o bromo y R₁₀ es un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo nitro, metilo o metoxilo.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III):



donde R₁₁ es un grupo nitrilo o amidino, con una diamina de fórmula (IV):



y después, si se desea, variar los grupos R₄, R₅, R₆ y R₇ en forma conocida o acilar un átomo de nitrógeno del anillo

408925



1 de imidazolina.

Esta reacción puede ocurrir a temperaturas bajas, ambiente o elevadas, pero en general se consigue una reacción suficientemente rápida solamente a temperaturas elevadas, por ejemplo de 60 a 200°C y preferiblemente de 100 a 150°C.

Los disolventes adecuados para la reacción son los alcanoles de 3 a 6 átomos de carbono, v.g. alcohol n-amílico.

En general, los compuestos de fórmula (III) donde R_{11} es nitrilo reaccionan más fácilmente que aquéllos donde R_{11} es amidino; por ejemplo, la reacción entre un bencimidazol-carbamnitrilo de fórmula (III) y etilendiamina es sustancialmente completa en 4 horas a la temperatura de reflujo del alcohol n-amílico, mientras que la correspondiente reacción con un guanidinobencimidazol de fórmula (III) generalmente requiere 72 horas o más para completarse.

Los métodos adecuados de acilación de un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es hidrógeno, que resulta de la reacción de condensación, incluyen métodos como reacción con un ácido R_3CO-OH o un anhídrido, haluro, éster activado o un derivado similar del mismo. Estas reacciones transcurren en la forma convencional y preferiblemente utilizan un anhídrido, cloruro o bromuro de ácido. Estas reacciones se llevan a cabo generalmente en un disolvente, a temperaturas bajas o ambiente, opcionalmente en presencia de una base como, por ejemplo, piridina.

Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) pueden ser preparadas por tratamiento de la base libre con una solución acuosa de un ácido y separación del agua a presión reducida o por tratamiento con cloruro de hi-

408925



1 drógeno en solución no acuosa, por ejemplo cloruro de hidrógeno etanólico.

3 La base libre puede ser preparada a partir de una sal por tratamiento de una solución acuosa de la misma con una base como amoniaco o hidróxido sódico y después extracción de la base libre en un disolvente orgánico como acetato de etilo y a continuación separación del disolvente orgánico bajo presión reducida.

10 Los métodos adecuados de variación de los grupos R₄, R₅, R₆ y R₇, después de la condensación de los compuestos de fórmulas (III) y (IV), son cloración, bromación, sulfonación, desesterificación, nitración, hidroxilación, eterificación o acilación de un grupo hidroxilo, reducción de un grupo nitro, acilación o alcoxiacilación de un grupo amino, 15 desalquilación de un grupo éter, diazotación de un grupo amino seguido de reducción, fluoración, yodación, hidroxilación, eterificación y similares.

20 La posición del sustituyente electrofílico sigue el diagrama generalmente asociado al núcleo bencimidazolilo y es modificado por los sustituyentes ya presentes en la forma habitual.

25 La cloración y la bromación pueden tener lugar utilizando una solución del halógeno en ácido acético o empleando un hidrógeno halogenado concentrado en presencia de un agente oxidante como peróxido de hidrógeno. Una reacción a baja temperatura generalmente conduce a una mezcla de derivados monohalogenados y dihalogenados mientras que con frecuencia la reacción a alta temperatura conduce a una mezcla de derivados dihalogenados, trihalogenados y tetrahalogenados. 30 Aumentando más la cantidad de agente oxidante presente,



408925

1 suele aumentar el grado de sustitución.

La nitración puede efectuarse tratando el bencimida-
zol con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentra-
dos, a temperatura baja. Frecuentemente se consigue un ma-
5 yor rendimiento sustituyendo el ácido nítrico por un nítra-
to. La dinitración puede efectuarse a temperaturas de reac-
ción más altas pero también pueden resultar productos oxi-
dativos si se utilizan unas condiciones demasiado severas.

Estas reacciones y otras reacciones convencionales
10 de sustitución tienen lugar en la forma convencional, por
ejemplo bajo las condiciones indicadas en "Electrophil
Substitution in Benzenoid Compounds" por R. O. C. Norman y
R. Taylor, publicado por Elsevier (Londres, 1965) o las in-
dicadas en "A Textbook of Practical Organic Chemistry" por
15 Longmans (Londres, 1959).

La composición de la invención puede contener el com-
puesto de fórmula (I) como único agente farmacéuticamente
activo o, si se desea, pueden encontrarse presentes otros
agentes farmacéuticamente activos. Los otros agentes ade-
20 cuados son los diuréticos conocidos, agentes anti-hiperten-
siones conocidos y otros medicamentos conocidos por sus ven-
tajas cuando se administran a los sujetos con alta presión
sanguínea.

Una composición de la invención puede ser administra-
25 da por vía oral, parenteral o por supositorio, siendo pre-
ferida la vía oral.

Los preparados típicos para administración oral in-
cluyen tabletas, píldoras, cápsulas, sobres, gránulos, pol-
vos, goma de mascar, suspensiones, emulsiones y soluciones;
30 son preparados orales especialmente preferidos las tabletas



1 y cápsulas. Cuando sea apropiado y necesario, los prepara-
dos pueden contener diluyentes, agentes aglutinantes, agen-
tes dispersantes, agentes tensoactivos, agentes lubricantes,
materiales de revestimiento, agentes aromatizantes, agentes
5 colorantes, disolventes, agentes espesadores, agentes sus-
pensores, edulcorantes o cualquier otro aditivo farmacéuti-
camente aceptable, por ejemplo gelatina, lactosa, almidón,
talco, estearato magnésico, aceites hidrogenados, poligli-
coles y jarabes. Cuando los preparados son tabletas o cáp-
10 sulas y similares, pueden representar dosis unitarias pre-
viamente medidas pero en el caso de los gránulos, polvos,
suspensiones y similares, los preparados pueden ser presen-
tados como dosis unitarias previamente medidas o en envases
de dosis múltiples de los cuales puede sacarse la dosis uni-
15 taria apropiada.

La forma inyectable puede ser una solución, suspen-
sión, emulsión, acuosa o no acuosa, en un líquido farmacéu-
ticamente aceptable (por ejemplo agua esteril exenta de
pirógenos o aceites parenteralmente aceptables) o mezclas o
20 líquidos que pueden contener agentes bacteriostáticos, anti-
oxidantes u otros preservativos, reguladores de pH (pefe-
riblemente en el intervalo fisiológico de pH), solutos pa-
ra que la solución sea isotónica con la sangre, agentes es-
pesadores, agentes suspensores u otros aditivos farmacéuti-
25 camente aceptables. Estas formas se presentarán en dosis
unitarias como ampollas o dispositivos de inyección de un
solo uso o en formas de dosis múltiples como un frasco del
que puede sacarse la dosis apropiada o en forma sólida o
concentrada que puede ser utilizada para preparar rápida-
30 mente un preparado inyectable. Todos los preparados para

408925



1 inyección son preferiblemente esterilizados. Los suposito-
rios que contienen el compuesto también contendrán vehículos
adecuados (por ejemplo manteca de cacao o poliglicoles).

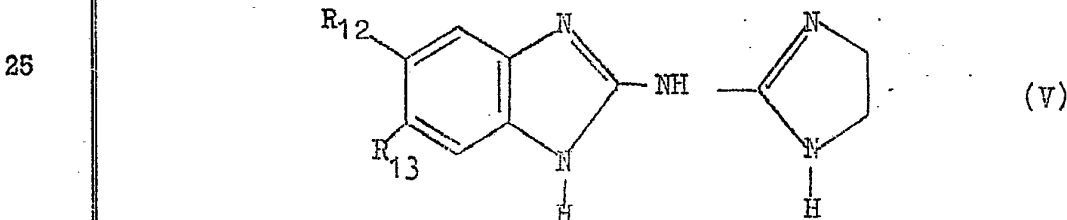
5 Preferiblemente las composiciones se presentan como
preparados de dosis unitaria como píldoras, tabletas, cápsulas y similares.

10 En relación con su actividad anti-hipertensora, se
ha encontrado que generalmente 0,1-2000 mg/día de agente
activo ejerce un efecto adecuado en un adulto de 70 kg,
siendo preferida una dosis de 1-500 mg/día. Para sujetos
más o menos pesados pueden utilizarse dosis proporcionales.

15 Adecuadamente, los requisitos diarios de ingrediente
activo de fórmula (I) son tomados en forma dividida, por
ejemplo en dos a cinco dosis, generalmente en tres o cuatro
dosis al día. Las formas de dosificación individuales pue-
den contener de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 0,25 a
250 mg.

20 Las gamas de dosificación citadas son algo amplias
debido al hecho de que los compuestos de fórmula (I) pre-
sentan considerables diferencias en actividad anti-hiper-
tensora por unidad de peso.

Por ejemplo, en general, los compuestos de fórmula
(V):

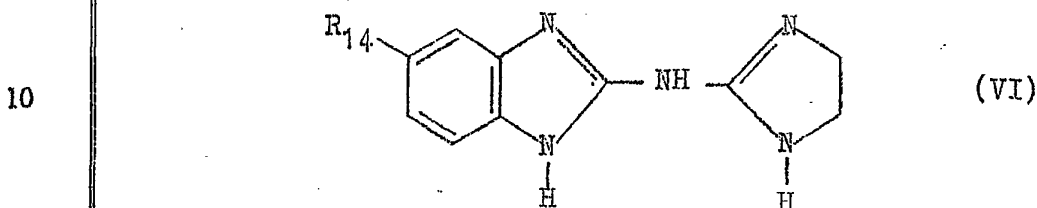


30 donde R₁₂ es un átomo de cloro o de bromo o un grupo meti-
lo o metoxilo y R₁₃ es un átomo de hidrógeno o cloro, suelen



1 poseer una actividad anti-hipertensora suficiente para ser
utilizados hacia la región inferior de los intervalos de do
sificación citados, por ejemplo de 0,1 a 500 mg/día para un
adulto de 70 kg.

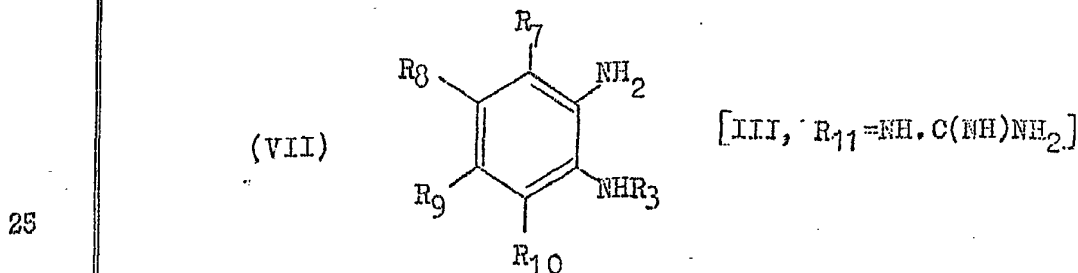
5 Los compuestos que requieren dosis más altas, por
ejemplo 20-2000 mg/día para un adulto de 70 kg, para produ-
cir un buen efecto anti-hipertensor son los de fórmula (VI)



donde R₁₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro.

15 Para que las composiciones de la invención ejerzan
sus efectos anti-inflamatorio y analgésico, habitualmente
son administradas a dosis comprendidas entre 5 y 200 mg/kg/
día, preferiblemente entre 20 y 100 mg/kg/día.

20 Las bencimidazolilguanidinas de fórmula (III) pueden
ser preparadas por reacción de dicianidamida
[NC-NH-C(NH)NH₂] con una fenildiamina de fórmula (VII):



en un ácido acuoso a temperatura elevada, por ejemplo ca-
lentando a reflujo durante 1-3 horas.

30 Los bencimidazolilcarbamonitrilos de fórmula (III)
pueden ser preparados por reacción de las bencimidazolilgua-
nidinas de fórmula (III) con ácido nitroso que puede ser



408925

1 generado in situ por métodos convencionales, tal como la
acción del ácido sobre un nitrito. Generalmente estas reac-
ciones se llevan a cabo en solución acuosa a temperatura
baja, por ejemplo a 0-5°C.

5 Como ocurre con los compuestos de fórmula (I) donde
R₄, R₅, R₆ y R₇ son átomos de hidrógeno, los compuestos de
fórmulas (VII) y (III) pueden ser clorados o bromados uti-
lizando el halógeno propiamente dicho u. opcionalmente gene-
rado in situ o con un halógeno radicalar o halógeno positi-
vo (como Cl⁺, Br⁺, Cl⁰ o Br⁰) generados in situ.

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la in-
vención. Las estructuras de los compuestos preparados fue-
ron comprobadas por métodos convencionales de espectroscopía
infrarroja, de resonancia magnética nuclear y ultravioleta
15 y análisis elemental. Las temperaturas se dan en gra-
dos centígrados en toda la memoria.

EJEMPLO 1

2-Guanidino-1-metilbencimidazol

20 Se calienta a reflujo durante 2½ horas una mezcla
de 10,80 g (0,005 moles) de dihidrocloruro de N-metil-o-fe-
nilendiamina y 9,30 g (0,11 moles) de cianoguanidina en
80 ml de agua. Se enfría la mezcla de reacción, se alcali-
niza con un exceso de hidróxido sódico al 40 % y el preci-
pitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al
25 vacío (7,19 g, p.f. 142-146°C). Este se disuelve en un ex-
ceso de ácido clorhídrico diluido y se evapora a vacío. El
hidrocloruro crudo se recristaliza en etanol/éter para dar
600 g (42 %) de dihidrocloruro de 2-guanidino-1-metilbenci-
midazol en forma de microcristales blanquecinos, p.f. 228-

30

408925



1 238°C.

Una solución del dihidrocloruro en agua se alcaliniza con un exceso de amoníaco diluido para dar 4,31 g de microcristales blanquecinos. Por recristalización en benceno/éter de petróleo (p.e. 40-60°C) se obtienen 4,19 g de 2-guanidino-1-metilbencimidazol en forma de microcristales blanquecinos, p.f. 178-179°C.

EJEMPLO 2

1-Bencil-2-guanidinobencimidazol

10 Se calientan a reflujo durante 6 horas 12,90 g (0,065 moles) de N-bencil-o-fenilendiamina y 6,0 g (0,071 moles) de cianoguanidina en 26,0 ml de ácido clorhídrico diluido 5 N (0,13 moles). La mezcla de reacción se alcaliniza con un exceso de hidróxido sódico al 40 % y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporan a vacío para dar 17,68 g de una mezcla semisólida. Esta mezcla se separa por elución de Kieselgel con acetato de etilo para dar microcristales blanquecinos que son recristalizados en metanol dando 4,45 g (26 %) de 1-bencil-2-guanidinobencimidazol como agujas de color pardo claro, p.f. 167°C.

EJEMPLO 3

2-Guanidino-5-nitrobencimidazol

25 Se calienta a reflujo durante 1½ horas una mezcla de 15,3 g (0,1 moles) de 4-nitro-o-fenilendiamina, 9,25 g (0,11 moles) de cianoguanidina y 40 ml (0,2 moles) de ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se enfría, se alcaliniza con hidróxido sódico diluido y se filtra. El sólido resultante se lava bien con unos 500 ml de agua, se seca a vacío y se hierve con etanol para dar 3,90 g (20 %) de 2-guanidino-5-nitrobencimidazol en forma de microcristales

30

408925²³



1 amarillo pálido, p.f. 305-307°C.

EJEMPLO 4

2-Guanidino-4-metilbencimidazol

5 Se calienta en un baño de vapor, durante una hora,
una mezcla de 12,45 g (0,102 moles) de 2,3-toluendiamina,
40,8 ml de HCl 5 N (0,204 moles) y 8,60 g (0,102 moles) de
cianoguanidina. Después la solución caliente se alcaliniza
con hidróxido sódico al 40 % y se deja enfriar. La goma re-
sultante que se separa se extrae con éter. Los extractos
10 etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico y se tra-
tan con cloruro de hidrógeno etéreo para dar 25,55 g de un
precipitado rosa, p.f. 213-222°C. Este producto crudo se re-
cristaliza en etanol/éter. Se obtiene una primera masa que
15 pesa 14,90 g (p.f. 236-238°C) y contiene algo de 2,3-toluen
diamina que no ha reaccionado pero una segunda masa de
5,00 g de microcristales incoloros, p.f. 249-250°C, crista-
liza como monohidrato de dihidrocloruro de 2-guanidino-4-
metilbencimidazol puro.

EJEMPLO 5

4,5-Dimetil-2-guanidinobencimidazol

20 Se calientan a reflujo durante 2 horas 6,80 g (0,05
moles) de 3,4-diamino-o-xileno y 4,20 g (0,05 moles) de cia-
noguanidina en 20 ml de ácido clorhídrico 5 N. La mezcla de
25 reacción caliente se alcaliniza con un exceso de hidróxido
sódico al 40 % y el precipitado resultante se filtra, se la-
va con agua y se seca. Por recristalización en etanol acuo-
so se obtienen 3,89 g (38 %) de 4,5-dimetil-2-guanidinoben-
cimimidazol en forma de microcristales pardos pálidos, p.f.
30 122-124°C.

408925 23



1 Se disuelven 0,5 g de la base libre en etanol y se
tratan con cloruro de hidrógeno etéreo para dar 0,53 g de
hemihidrato de dihidrocloruro de 4,5-dimetil-2-guanidinoben-
cimidazol como microcristales incoloros, p.f. 270-272°C.

5 EJEMPLO 6

Sal sódica de 2-bencimidazolilcarbamonitrilo

10 Se tratan 2,29 g (0,0145 moles) de 2-bencimidazolil-
carbamonitrilo [preparado en la forma descrita por G. Pelli-
zzari, Gazz. Chim. Ital., 51, 140 (1921)] con 0,58 g (0,0145
moles) de hidróxido sódico en 30 ml de agua y se evapora a
vacío. El sólido resultante se recristaliza en n-propanol/
éter de petróleo (p.e. 40-60°C) para dar 2,64 g de sal sódica
hidratada de 2-bencimidazolilcarbamonitrilo en forma de
microcristales incoloros, p.f. 320-321°C.

15 EJEMPLO 7

1-Metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

20 Se disuelven 2,50 g (0,0134 moles) de 2-guanidino-1-
metilbencimidazol en 50 ml de agua fría conteniendo 5 ml de
ácido clorhídrico concentrado. La solución se enfría a 0-5°C
y se trata poco a poco con 1,0 g de nitrito sódico. La solu-
ción se agita ocasionalmente y se deja en irio durante una
hora, durante cuyo tiempo el color se aclara y se desprende
nitrógeno. Se añaden después otros 0,50 g de nitrito sódico
y se separan 0,85 g (37 %) de 1-metil-2-bencimidazolilcarba-
monitrilo como microcristales incoloros, p.f. 227-228°C.

25 Precipitan nuevas cantidades de carbamonitrilo al per-
manecer en reposo.

EJEMPLO 8

5-Metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

30 Se disuelven 5,60 g (0,0296 moles) de 2-guanidino-5-



1 metilbencimidazol [preparado en la forma descrita por King
y colaboradores, J.Chem. Soc., 1366 (1948)], cuyo trabajo
describe otros diversos derivados de guanidinobencimidazol]
en 55 ml de agua fría conteniendo 10,50 ml de ácido clorhí-
5 drico concentrado. Por tratamiento con 3,15 g de nitrito só-
dico y elaboración en la forma descrita en el Ejemplo 7, se
obtienen 4,26 g (84 %) de 5-metil-2-bencimidazolilcarbamonit-
trilo como microcristales de color pardo claro, p.f. 340°C.

EJEMPLO 9

10 5-Cloro-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

Se disuelven 2,35 g (0,0081 moles) de dihidrocloruro
de 5-cloro-2-guanidinobencimidazol en 100 ml de agua fría
conteniendo 15,0 ml de ácido clorhídrico concentrado. Por
tratamiento con 3,0 g de nitrito sódico y elaboración como
15 se describe en el Ejemplo 7, se obtienen 1,12 g (76 %) de
5-cloro-2-bencimidazolilcarbamonitrilo como microcristales
incolores, p.f. que se deprime desde 278°C (de metanol acuoso).

EJEMPLO 10

20 5-Metoxi-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

Se disuelven 17,00 g (0,083 moles) de 5-metoxi-2-guanid-
dinobencimidazol en 350 ml de agua fría conteniendo 16 ml
de ácido clorhídrico concentrado. Por tratamiento con 32 g
de nitrito sódico y elaboración como se describe en el Ejem-
plo 7, se obtienen 10,27 g (66 %) de 5-metoxi-2-bencimidazo-
25 lilcarbamonitrilo como microcristales pardos crudos, p.f.
237-239°C.

EJEMPLO 11

30 5,6-Dimetil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

Se disuelven 29,0 g (0,143 moles) de 5,6-dimetil-2-
guanidinobencimidazol en 2 litros de agua fría conteniendo

408925



1 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Por tratamiento
con 20 g de nitrito sódico y elaboración como se describe
en el Ejemplo 7, se obtienen 23,66 g (88 %) de 5,6-dimetil-
2-bencimidazolilcarbamonitrilo en forma de microcristales
5 de color pardo pálido, p.f. >360°C (de metanol).

EJEMPLO 12

4-Metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

10 Se disuelven 18,15 g (0,069 moles) de dihidrocloro
de 2-guanidino-4-metilbencimidazol en 700 ml de agua
conteniendo 7,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Por
tratamiento con 9,8 g de nitrito sódico y elaboración como
se describe en el Ejemplo 7, se obtienen 6,25 g (53 %) de
4-metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo como microcristales
incoloros, p.f. 277-278°C (de etanol).

15

EJEMPLO 13

4,5-Dimetil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

20 Se disuelven 3,30 g (0,0159 moles) de 4,5-dimetil-
2-guanidinobencimidazol en 35 ml de agua fría conteniendo
10,8 ml de ácido clorhídrico 5 N. Por tratamiento con 2,57 g
de nitrito sódico y elaboración como se describe en el Ejem-
plo 7, se obtienen 0,39 g (14 %) de 4,5-dimetil-2-bencimi-
dazolilcarbamonitrilo como microcristales de color crema,
p.f. 247-249°C.

25

EJEMPLO 14

2-Bencimidazolilamino-2'-imidazolina

30 Se calientan a reflujo durante 3 horas 25,0 g
(0,158 moles) de 2-bencimidazolcarbamonitrilo y 28,20 g
(0,474 moles, es decir un exceso de tres veces) de etilen-
diamina en 200 ml de alcohol amílico. La mezcla de reacción
se enfría y el sólido resultante se filtra y se lava con una



1 pequeña cantidad de alcohol amílico frío para dar 12,85 g
(41 %) de 2-bencimidazolilamino-2'-imidazolina como micro-
cristales incoloros, p.f. 254-256°C. Las aguas madres se ca-
lientan a reflujo durante 2 horas más y después se enfrían.
5 La solución enfriada se evapora a presión reducida. El se-
misólido resultante se tritura con alcohol amílico frío y
el sólido se filtra para dar otros 2,92 g (9 %) de producto.

Se disuelven 10,84 g de la base libre anterior en
un ligero exceso de ácido clorhídrico diluido y se evapora
10 a presión reducida. El sólido resultante se recristaliza en
etanol/éter para dar 9,96 g de dihidrocloruro de 2-bencimi-
dazolilamino-2'-imidazolina como microcristales incoloros,
p.f. 262-264°C.

EJEMPLO 15

15

2-Bencimidazolilamino-2'-imidazolina

20

Se calientan a reflujo durante 90 horas 2,50 g
(0,0143 moles) de 2-guanidinobencimidazol y 2,64 g (0,0429
moles) de etilendiamina en 50 ml de alcohol amílico. La mez-
cla de reacción enfriada se evapora a presión reducida. El
aceite resultante se cristaliza con una pequeña cantidad de
alcohol amílico caliente y el sólido cristalino se filtra,
se lava con un poco de alcohol amílico frío y se seca a va-
cío para dar 0,73 g (25 %) de 2-bencimidazolilamino-2'-imida-
zolina, p.f. 254-256°C, idéntica a la preparada a través del
25 carbamonitrilo como se describe en el Ejemplo 14.

EJEMPLO 16

30

2-(1-Metil-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se calientan a reflujo durante 24 horas 1,80 g
(0,0105 moles) de 1-metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo
con un exceso de etilendiamina anhidra (5 ml) en 15 ml de

408925³



1 alcohol amílico. La solución se evapora a vacío y el aceite
 resultante se tritura con un poco de alcohol amílico. El pre-
 cipitado cristalino (1,24 g) se filtra y seca a vacío. El
 5 producto crudo se disuelve en un exceso de ácido clorhídrico
 diluido y se evapora a vacío. El sólido resultante se recris-
 taliza dos veces en etanol/éter para dar 0,65 g (22 %) de hi-
 drocloruro de 2'-(1-metil-2-bencimidazolil)amino-2'-imida-
 zolina como microcristales de color pardo pálido, p.f. 306°
 (desc.).

10

EJEMPLO 17

2-(4-Metil-2-bencimidazolil)amino-2'-imidazolina

15

Se calientan a reflujo durante 4 horas 467 g
 (0,0272 moles) de 4-metilbencimidazol-2-carbamnitrilo y
 4,90 g (0,0816 moles) de etilendiamina en 100 ml de alcohol
 amílico. La solución enfriada se evapora a sequedad bajo
 presión reducida. La goma residual se tritura con éter, se
 decanta el éter y la goma residual se disuelve en etanol.
 Por tratamiento de esta solución etanólica con cloruro de hi-
 20 drógeno etéreo se obtienen 6,58 g de un precipitado incolo-
 ro, p.f. 204-206°C. Por recristalización en etanol/éter se
 obtienen 5,28 g de dihidrocloruro de 2-(4-metil-2-bencimida-
 zolil)amino-2-imidazolina en forma de microcristales incolo-
 ros, p.f. 218-225°C.

25

El dihidrocloruro se disuelve en agua y la solu-
 ción se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40 %
 para dar un precipitado decolorado, que se filtra y lava con
 agua. Por recristalización en benceno se obtiene la base li-
 bre en forma de microcristales de color tostado, p.f. 230-
 240°C.

30



408925²²³

1

EJEMPLO 18

2-(5-Bromobencimidazolil)amino-2'-imidazolina

5

10

15

Se disuelven 2,01 g (0,01 moles) de 2-(bencimidazolil)amino-2'-imidazolina en 15 ml de ácido acético glacial conteniendo un cristal de cloruro férrico. La solución agitada se enfría en un baño de hielo y se añaden gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 26 ml de una solución al 6,3 % en peso/volumen de bromo en ácido acético (equivalente a 0,01 moles de Br₂). Una vez terminada la adición, la solución se agita durante 15 minutos más y después se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40 %. Los 2,43 g de precipitado resultante (p.f. 264-266° C) se filtran y lavan con agua. Por recristalización en dimetilformamida acuosa se obtienen 1,19 g de 2-(5-bromobencimidazolil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros, p.f. 277-279° C.

20

La base libre se disuelve en ácido clorhídrico 5 N y la solución se evapora a sequedad bajo presión reducida para dar el dihidrocloruro como microcristales incoloros, p.f. 234-236° C (de etanol/éter).

EJEMPLO 19

Acido 2-(2-imidazolinilamino)bencimidazol-5-sulfónico

25

30

Se tratan con precaución 5,00 g de 2-bencimidazolilamino-2-imidazolina con 20 ml de ácido sulfúrico fumante. La solución resultante se agita y calienta a 100° C durante 1½ horas. Después de enfriar, la solución se vierte en 500 ml de agua de hielo. Entonces se añade carbonato cálcico sólido hasta un pH de 6,5. La suspensión blanca se lleva a ebullición y el sulfato cálcico se filtra de la solución caliente. El filtrado se concentra a presión reducida, se lleva a nueva ebullición y se filtra para separar trazas de materia

4-3-23



1 insoluble. El filtrado se acidula con ácido acético glacial
 y se deja en reposo. Al enfriar se separan 3,98 g de un sólido
 cristalino. Por recristalización en agua hirviendo se
 5 obtienen 1,16 g de ácido 2-(2-imidazolin-2-ilamino)bencimidazol-5-sulfónico como microcristales incoloros, p.f. >360°C.

EJEMPLO 20

2-(5-Clorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se calientan a reflujo durante 4 horas 4,50 g
 (0,0234 moles) de 5-cloro-2-bencimidazolilcarbamonitrilo y
 10 4,20 g (0,0702 moles) de etilendiamina (en exceso) en 25 ml
 de alcohol amílico. La mezcla de reacción enfriada se evapora
 a presión reducida y el aceite residual se tritura con
 10 ml de alcohol amílico caliente. Al permanecer en reposo
 15 cristaliza un precipitado de color tostado, que se filtra,
 se lava con un poco de alcohol amílico frío y se seca a
 vacío para dar 2,70 g (49 %) de 2-(5-clorobencimidazolil)-
 amino-2-imidazolina, p.f. 287-289°C.

La base libre se disuelve en etanol, se filtra para
 20 separar trazas de materia insoluble y se trata con cloruro
 de hidrógeno etéreo para dar 2,47 g del dihidrocloruro
 como microcristales incoloros, p.f. 241-242°C (de etanol/éter).

EJEMPLO 21

2-(5-Metilbencimidazolil)amino-2'-imidazolina

25 Se calientan a reflujo durante 4 horas 3,00 g
 (0,0165 moles) de 5-metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo
 y 5,00 g (0,0825 moles) de etilendiamina. La mezcla de
 reacción enfriada se evapora a presión reducida y el semi-
 30 sólido residual cristaliza de 10 ml de alcohol amílico.
 Los cristales pardos se filtran, se lavan con un poco de

408925₂₃



1 alcohol amílico frío y se secan a vacío para dar 1,75 g
(50 %) de 2-(5-metilbencimidazolil)amino-2-imidazolina,
p.f. 264-266°C.

5 La base libre se disuelve en un ligero exceso de
ácido clorhídrico 5 N, se evapora a sequedad bajo presión
reducida y finalmente se recristaliza dos veces en etanol/
éter para dar el dihidrocloruro, como microcristales incolo-
ros, p.f. 214-215°C (después de secar a 120°C durante 5 ho-
ras a vacío).

10

EJEMPLO 22

2-(5-Metoxibencimidazolil)amino-2'-imidazolina

15 Se calientan a reflujo durante 4 horas 1,88 g
(0,01 moles) de 5-metoxi-2-bencimidazolilcarbamonitrilo y
4 ml de etilendiamina en 45 ml de alcohol amílico. La mez-
cla de reacción se evapora a presión reducida y el aceite
resultante se cristaliza en 5 ml de alcohol amílico para
dar 0,90 g (39 %) de 2-(5-metoxibencimidazolil)amino-2-im-
dazolina como microcristales incoloros, p.f. 234-237°C.

20

Esta base libre se disuelve en un ligero exceso de
ácido clorhídrico 5 N, se evapora a sequedad bajo presión
reducida y se recristaliza dos veces en etanol/éter para
dar 0,65 g (21 %) del dihidrocloruro como microcristales
incoloros, p.f. 205-207°C.

25

EJEMPLO 23

2-(1-Bencilbencimidazolil)amino-2-imidazolina

30

Se disuelven 3,65 g (0,0143 moles) de 2-(1-bencil-
bencimidazolil)guanidina en 600 ml de agua conteniendo
5,5 ml de ácido clorhídrico 5 N. La solución se enfría a
0-5°C y se trata poco a poco con 1,0 g de nitrito sódico,
cada hora durante 3 horas. Después de otras 4 horas, la mez-

408925³



1 cla de reacción se filtra y los microcristales así obteni-
dos se calientan a reflujo en 15 ml de alcohol amílico con
3 ml de etilendiamina, durante 6 horas. La mezcla de reac-
5 ción enfriada se evapora a sequedad. Los sólidos resul-
tantes se cristalizan en alcohol amílico y después se re-
cristaliza en etanol para dar 1,0 g de 2-(1-bencilbencimi-
dazolil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros,
p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 24

10 2-(5-Nitrobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se añaden cuidadosamente 10,96 g (0,055 moles) de
2-bencimidazolilamino-2-imidazolina a 62 ml de ácido sulfú-
rico concentrado, enfriado a -5°C. Se añaden gota a gota y
agitando 5,5 g de nitrito potásico en 3,4 ml de ácido sul-
15 fúrico concentrado, manteniendo la temperatura a 0°C. Des-
pués de la adición, la mezcla de reacción se deja calentar
a la temperatura ambiente durante la noche y después se
vierte sobre 250 g de agua de hielo con agitación. Los cris-
tales resultantes de color amarillo pálido se filtran, se
20 lavan con agua y se recristalizan en dimetilformamida acuo-
sa para dar 15,81 g de trihidrato de 2-(5-nitrobencimidazo-
linil)amino-2-imidazolina como microcristales amarillos,
p.f. 257-259°C.

EJEMPLO 25

25 2-(5-Aminobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se mezclan y calientan a reflujo en un baño de agua
2,46 g de 2-(5-nitrobencimidazolil)amino-2-imidazolina, 40 ml
de metanol acuoso al 5 % y 10 ml de hidróxido sódico al 40%.
Se añaden gota a gota 200 ml de una solución saturada recién
30 preparada de ditionito sódico hasta que la mezcla de reac-

408925



1 ción se vuelve incolora. El metanol en exceso se separa a
presión reducida, se alcaliniza a pH 14 con solución de
hidróxido sódico y se extrae exhaustivamente con acetato de
etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre
5 sulfato magnésico, se filtran y evaporan a presión reducida
para dar 1,28 g (59 %) de 2-(5-aminobencimidazolil)amino-2'-
imidazolina como microcristales de color pardo claro, p.f.
285°C.

10 La base libre se disuelve en ácido clorhídrico di-
luído, se filtra y evapora a sequedad bajo presión reducida.
El sólido resultante se reocrystaliza en etanol/éter para dar
el dihidrocloruro como microcristales blanquecinos, p.f.
282-284°C.

EJEMPLO 26

15 2-(5-Aminobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 12,80 g de 2-(5-nitrobencimidazolil)ami-
no-2-imidazolina en 200 ml de dimetilformamida anhidra y se
hidrogena a 50 psi (3,5 kg/cm²) y a la temperatura ambiente
durante 48 horas sobre 500 mg de paladio al 5 % en carbón.

20 La mezcla de reacción filtrada se evapora a presión
reducida para dar 9,87 g de 2-(5-aminobencimidazolil)amino-
2-imidazolina caracterizada como el dihidrocloruro (7,60 g),
p.f. 285°C.

25 Se obtiene la base libre (p.f. 285°C) alcalinizando
con solución de hidróxido sódico y extrayendo exhaustivamen-
te con acetato de etilo.

EJEMPLO 27

2-(5-hidroxibencimidazolil)amino-2-imidazolina

30 Se calientan a reflujo durante 4 horas 2,55 g (0,011
moles) de 2-(5-metoxibencimidazolil)amino-2-imidazolina (pre



1 parada como se describe en el Ejemplo 22), 60 ml de anhídri-
do acético y 50 ml de bromuro de hidrógeno al 48 %. La mez-
cla se enfría y se evapora a presión reducida. El sólido pe-
gajoso resultante se disuelve en agua y la solución filtra-
5 da se neutraliza con bicarbonato sódico. Esta solución acuo-
sa se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados
se evaporan a presión reducida para dar 0,87 g de un sólido
pardo claro, p.f. 254-258°C. Por recristalización en etanol
se obtienen solamente 0,16 g de monohidrato de 2-(5-hidroxi-
10 bencimidazolil)amino-2-imidazolina como microcristales de
color pardo pálido, p.f. 319°C (desc.).

EJEMPLO 28

2-(5-Hidroxibencimidazolil)amino-2-imidazolina

15 Se disuelven 2,50 g (0,0116 moles) de 2-(5-aminoben-
cimidazolil)amino-2-imidazolina en 50 ml de una mezcla fría
40:30 de ácido sulfúrico concentrado y agua y se diazota con
una solución fría de nitrito sódico en agua (se utiliza un
exceso del 10 %). Se añade una espátula de urea cuando se
20 ha agregado todo el nitrito sódico.

Los 210 ml de ácido sulfúrico restantes se calientan
a 130-140°C y sobre los mismos se añade lentamente, a lo lan-
go de un periodo de 10 minutos, la mezcla de reacción de
diazonio. La temperatura se deja ascender a 170-180°C hasta
25 que unas pequeñas muestras dejan de presentar color púrpura
cuando se agregan a una solución amoniacal de β-naftol. La
mezcla de reacción se vierte en un volumen igual de agua
fría y después se neutraliza a pH 6 utilizando un gran volu-
men de hidróxido sódico al 40 %. La mezcla se evapora a pre-
30 sión reducida hasta pequeño volumen (unos 150 ml) y se ex-

408925³



1 trae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combina-
dos se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan
a vacío para dar 0,92 g (37 %) de 2-(5-hidroxibencimidazo-
lilamino)-2-imidazolina impura.

5 EJEMPLO 29

2-(5-Hidroxibencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 2,50 g (0,01 moles) de 2-bencimidazo-
lilamino-2-imidazolina en 25 ml. de ácido trifluoracético.
Se añaden 4,50 g de trifluoracetato de talio (ligero exce-
10 so) en 25 ml de ácido trifluoracético a la temperatura am-
biente y la mezcla se deja en reposo durante la noche a es-
ta misma temperatura. La mezcla de reacción se trata con
un equivalente aproximadamente de tetraacetato de plomo en
ácido trifluoracético y se agita a la temperatura ambiente
15 durante 10 a 25 minutos. Se añade un equivalente de trifenil
fosfina y el exceso de ácido trifluoracético se separa por
evaporación a presión reducida para dar un semisólido pardo.
Se añade ácido clorhídrico 6 N que precipita los cloruros
de Pb_{II} y Tl_I. Después la suspensión se filtra a través de
20 Kieselguhr y se evapora a presión reducida para dar 3,05 g
de un sólido pardo. Este sólido se calienta con 40 ml de
hidróxido sódico diluído al 10 %, se acidula con ácido clor
hídrico diluído y finalmente se neutraliza con bicarbonato
sódico. Esta solución acuosa se extrae con acetato de etilo.
25 Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato
magnésico, se filtran y evaporan a vacío para dar 0,52 g
de una mezcla sólida verde pálida. Por extracción con hi-
dróxido sódico, acidulación del extracto básico combinado
y re-extracción con acetato de etilo se obtienen 0,10 g de
30 2-(5-hidroxibencimidazolil)amino-2-imidazolina como micro-



408925²³

1 cristales de color verde pálido, p.f. 320°C.

EJEMPLO 30

2-(5,6-Diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

5 Se disuelven 27,4 g (0,10 moles) de dihidrocloruro
de 2-(bencimidazolil)amino-2-imidazolina (preparado en la
forma descrita en el Ejemplo 14) en 300 ml de ácido clorhí-
drico concentrado. La solución se agita y calienta a 80°C.
Se añaden gota a gota 68 ml de una solución al 15 % de peró-
xido de hidrógeno sobre la solución agitada, manteniendo
10 la temperatura a 80°C. Pronto se deposita un precipitado
cristalino incoloro. Terminada la adición, se filtra la
solución en caliente y el precipitado se lava con agua y
seca. Se encuentra que esta primera cosecha cristalina
(22,8 g), p.f. 275-285°C, es una mezcla de productos clora-
dos. Una segunda cosecha de cristales se deposita del fil-
trado al enfriar y se recoge, se lava con agua y seca. Es-
ta segunda cosecha (4,26 g), p.f. 278-281°C, resulta ser el
15 producto 5,6-diclorado sustancialmente puro. La primera co-
secha se recrystaliza en dimetilformamida acuosa. La prime-
ra (2,28 g), p.f. 297-298°C y la segunda (6,42 g), p.f.
20 282°C, cosechas de esta recrystalización se desprecian pero
la tercera (11,60 g), p.f. 252-262°C, resulta ser principal-
mente producto 5,6-diclorado. Ambas masas de producto 5,6-
diclorado son combinadas y recrystalizadas en agua hirvien-
do para dar monohidrocloruro de 2-(5,6-diclorobencimidazolil)-
2-imidazolina (9,83 g, 29 %) como microcristales incoloros,
25 p.f. 279-281°C.

EJEMPLO 31

2-(4,5,6-Triclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

30 En un experimento idéntico al del Ejemplo 31, dura

408925₂₃



1 te la adición de la solución de peróxido de hidrógeno la
temperatura asciende a 100°C. Por cristalización fracciona
da de una mezcla compleja de productos clorados se obtiene
un pequeño rendimiento de 2-(4,5,6-triclorobencimidazolil)-
5 amino-2-imidazolina como base libre, p.f. 324-326°C, además
del ya caracterizado monohidrocloruro de 2-(5,6-dicloroben-
cimidazolil)amino-2-imidazolina, p.f. 279-281°C.

EJEMPLO 32

2-(5,6-Dibromobencimidazolil)amino-2-imidazolina

10 Se disuelven 2,01 g (0,01 moles) de 2-bencimidazo-
lilamino-2-imidazolina en 15 ml de ácido acético conteni-
endo un cristal de cloruro férrico. La solución agitada se
enfria en un baño de hielo y se añaden de una sola vez 52 ml
de una solución al 6,3 % en peso/volumen de bromo en ácido
15 acético (equivalentes a 0,02 moles de Br₂). La solución re-
sultante se agita durante 10 minutos más para producir un
precipitado amarillo. Se retira el baño de hielo, la mezcla
se diluye con agua y se lleva a ebullición haciendo que el
precipitado se disuelva de nuevo. La solución transparente
20 se alcaliniza en caliente con hidróxido sódico al 40 %. Se
filtran los 3,15 g de precipitado gris resultante, se lavan
con agua y se secan a vacío. Por recristalización en dime-
tilformamida acuosa se obtienen 2,48 g de 2-(5,6-dibromoben-
cimidazolil)amino-2-imidazolina como microcristales incolo-
ros, p.f. 261-267°C.

25 La base libre se disuelve en una mezcla de ácido
clorhídrico 5 N y dimetilformamida y la solución se evapo-
ra a sequedad bajo presión reducida para dar el monohidro-
cloruro como cristales incoloros, p.f. 298-304°C.

30



EJEMPLO 33

408925

23

2-(2-Bencimidazolil)amino-2-(4-metilimidazolina)

Se calientan a reflujo durante 5 horas 10,0 g (0,063 moles) de 2-bencimidazolilcarbamonitrilo y 22 ml (19,2 g, 0,189 moles) de 1,2-diaminopropano en 100 ml de alcohol amílico. La mezcla de reacción se evapora a vacío y el aceite resultante se tritura con un poco de alcohol amílico. El precipitado cristalino se filtra, se lava con alcohol amílico y se seca (7,37 g). Por recristalización en alcohol amílico se obtienen 3,54 g (26 %) de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-(4-metilimidazolina) como microcristales blanquecinos, p.f. 180-182°C.

EJEMPLO 34

2-(2-Bencimidazolil)amino-2-(1-acetil)imidazolina

Se calientan en un baño de agua durante 2 horas 2,01 g (0,01 moles) de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina y 1,02 g (0,01 moles) de anhídrido acético en 15ml de dimetilformamida y después se deja en reposo durante la noche. Por dilución hasta 100 ml con agua se obtienen 1,59 g de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-(1-acetilimidazolina) como microcristales incoloros, p.f. 260-262°C.

EJEMPLO 35

Complejo de cobre de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

Una solución de 1,0 g de pentahidrato de sulfato cúprico en 4 ml de agua se agrega a una solución de 2,01 g (0,01 moles) de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en 20 ml de agua conteniendo 4 ml de ácido sulfúrico 5 N a 80°C. La solución verde se enfría y diluye con un volumen igual de etanol para dar un precipitado gelatinoso que se filtra y se ca a vacío a 80°C dando 1,1 g de cristales de color verde pálido.



1 lido con la composición Cu (C₁₀H₁₁N₅·2H₂O)SO₄.

EJEMPLO 36

2-(5,6-Dimetilbencimidazolil)amino-2-imidazolina

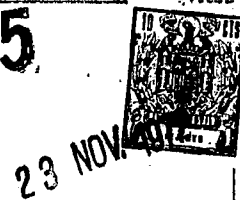
5 Se calientan a reflujo durante 4 horas 10,0 g
 (0,054 moles) de 5,6-dimetilbencimidazolilcarbamonitrilo con
 un exceso de etilendiamina (11 ml) en 100 ml de alcohol amfí-
 lico. La mezcla de reacción enfriada se evapora a presión
 reducida y el aceite resultante se tritura con un poco de
 alcohol amfílico. El precipitado cristalino se filtra, se la-
 10 va con un poco de alcohol amfílico y se seca a vacío dando
 6,26 g (51 %) de 2-(5,6-dimetilbencimidazolil)amino-2-imida-
 zolina como microcristales incoloros, p.f. 266°C.

15 La base libre se disuelve en ácido clorhídrico 5 N
 y la solución se evapora a presión reducida. Mediante dos
 20 recristalizaciones del sólido resultante en etanol/éter se
 obtiene el hemihidrato de dihidrocloruro como microcristales
 incoloros, p.f. 266°C (después de secar durante 5 horas a
 vacío a 55°C).

EJEMPLOS 37-39

20 Los siguientes compuestos se preparan de forma aná-
loga a la descrita en el Ejemplo 2.

<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento, %</u>	<u>Descripción</u>	<u>p.f.</u>
2-Guanidino-4,6-diclorobencimidazol	41	microcristales de color pardo claro	264-5°C
25 2-Guanidino-5-terobutilbencimidazol	43	cristales de color pardo claro	226-8°C
(Como sal HCl monohidratada)	--	microcristales incoloros	180-182°C
2-Guanidino-5,6-diclorobencimidazol como hemihidrato de dihidrocloruro	10	microcristales de color rosa	305-30°C



1

EJEMPLO 40

2-Guanidino-5-benciloxibencimidazol

Se prepara 4-benciloxi-2-nitroacetanilida por reacción de una mezcla de ácido nítrico y ácido acético sobre 4-benciloxiacetanilida. La hidrólisis de la amida en metanol a reflujo conteniendo algo de metóxido sódico da 4-benciloxi-2-nitroanilina (p.f. 139-141°C) que se reduce utilizando una solución a ebullición de ditionito sódico en hidróxido potásico hidrometanólico para dar por separación unos microcristales blanquecinos de 4-benciloxi-o-fenildiamina (p.f. 64°C), que, por tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, dan unos microcristales de color rosa del dihidrocloruro (p.f. 200-202°C). Por reacción del dihidrocloruro de 4-benciloxi-o-fenildiamina y cianoguanidoyodo como en el Ejemplo 2, se obtienen 12,89 g de un producto mixto cuando se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 40 %. Por tratamiento con cloroformo se obtienen 7,54 g de un residuo insoluble, p.f. 204-209°C que se recristaliza en metanol acuoso para dar 457 g de 2-guanidino-5-benciloxibencimidazol en forma de microcristales de color pardo claro, p.f. 224-227°C.

5

10

15

20

EJEMPLO 41

5-terc-butil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo

Por reacción de 2-guanidino-5-terc-butilbencimidazol y ácido nitroso como se describe en el Ejemplo 10, se obtiene 5-terc-butil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo (26 %) como microcristales de color pardo claro, p.f. 277°C (de metanol).

25

EJEMPLO 42

2-(5-Acetilaminobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 0,48 g (0,0022 moles) de 2-(5-aminobencimidazolil)amino-2-imidazolina y 0,0022 moles de anhídrido acético en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción enfriada se evapora a vacío y

30



1 el sólido resultante se disuelve en metanol. Por tratamien-
to con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, seguido de acets-
to de etilo, se obtienen 0,33 g de microcristales pardos.
Por recristalización en metanol/acetato de etilo se obtienen
5 con escasa recuperación 50 mg de 2-(5-acetilamino-2-bencimi-
dazolil)amino-2-imidazolina ligeramente higroscópica, como
microcristales incoloros, p.f. 294°C (con contracción).

EJEMPLOS 43 y 44

10 A partir de los correspondientes carbamonitrilos,
en la forma descrita en el Ejemplo 17, se preparan 2-(5-terc-
butil-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina (rendimiento
30 % de base libre, como microcristales incoloros, p.f. 278-
280°C de etanol acuoso; sal hidrocioruro p.f. 202-208°C) y
15 2-(4,5-dimetil-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina (rendi-
miento 30 % de la sal hidrocioruro como microcristales inco-
loros, p. f. 199-204°C).

EJEMPLO 45

2-(5,6-Dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

20 Se calientan a reflujo durante 21 horas 150 mg del
hemihidrato de dihidrocioruro de 2-(5,6-dicloro-2-bencimida-
zolil)guanidina y 60 mg de etilendiamina en 3 ml de alcohol
amílico. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a vacío
dando una goma parda. Esta se tritura con agua para dar 170 mg
de cristales de color naranja, p.f. 224-227°C. El espectro
25 de resonancia magnética nuclear indica que se trata de una
mezcla 4:1 de la guanidina y la imidazolina. Una solución de
la base libre en etanol, cuando se trata con cloruro de hi-
drógeno etanólico, da una mezcla de los hidrocioruros. El
espectro de resonancia magnética nuclear indica que se trata
30 de una mezcla aproximadamente 3:1 de material de partida y

408925 23



1 2-(5,6-dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en for-
ma de hidrocioruros. La cristalización fraccionada da una
muestra de producto puro idéntico a una muestra auténtica
preparada por cloración de 2-bencimidazolilamino-2-imidazo-
5 lina.

EJEMPLO 46

2-(5,6-Dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 13,7 g (0,05 moles) de dihidrocioruro
de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en 100 ml de áci-
10 do clorhídrico concentrado y 100 ml de agua. La solución se
agita y calienta a 70°C. Se añaden gota a gota, a lo largo
de 10 minutos, 27 ml de una solución al 10 % de peróxido de
hidrógeno, produciendo la precipitación de un sólido blan-
co. Después se añaden 100 ml de agua para enfriar la mezcla
15 de reacción a 60°C. Se agregan otros 10,5 ml de peróxido de
hidrógeno al 10 % (en total un 10 % en exceso). La mezcla de
reacción se calienta a 80°C durante 15 minutos y se filtra
en caliente para dar un sólido que funde a 265-272°C. El
filtrado se enfría para dar más sólido, p.f. 285-292°C. Fi-
20 nalmente por evaporación de las aguas madres a vacío se ob-
tiene una tercera cantidad. Los tres sólidos se combinan y
recristalizan dos veces en agua dando 7,86 g (53 %) de hi-
drocioruro de 2-(5,6-dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imida-
zolina, como microcristales incoloros, p.f. 279-281°C.

EJEMPLO 47

2-(4,5,6-Tricloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina y 2-
(4,5,6,7-tetracloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 27,4 g (0,10 moles) de dihidrocioruro
de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en 300 ml de áci-
30 do clorhídrico concentrado. La solución se agita y calienta

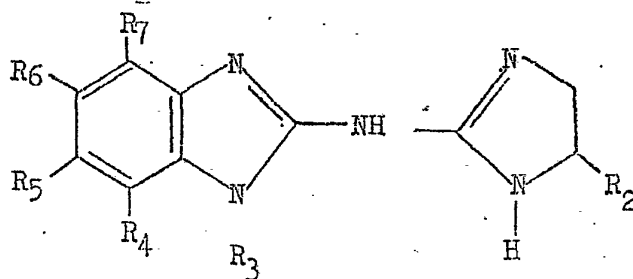


1 a 80°C. A la solución agitada se añaden gota a gota 68 ml
 de una solución al 15 % de peróxido de hidrógeno y se deja
 ascender la temperatura hasta 100°C produciendo la precipitación de
 31,26g de un sólido blanco por recristalización fraccionada en dimetilformamida y
 5 agua para dar predominantemente 2-(4,5,6,7-tetracloro-2-bencimidazolil)
 amino-2-imidazolina como microcristales incoloros, p.f. .
 310°C, junto con un menor rendimiento de 2-(4,5,6-tricloro-
 2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina como microcristales in
 coloros, p.f. 324-326°C, además de monohidrócloruro de 2-
 10 (5,6-dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina, p.f.
 279-281°C.

EJEMPLO 48

FARMA COLOGIA

15 a. Por el método de Green y colaboradores [Amer. J.
 Physiol., 170, 94 (1952)] se induce una hipertensión meta-
 cortacoide. Todos los compuestos se suspenden en metilcelu-
 losa y se administran por vía oral a ratas hipertensas meta-
 corticoides a una dosis de 100 mg/kg. La presión sanguínea
 se mide indirectamente en ratas conscientes cohibidas por el
 20 método de Friedman y colaboradores [Proc. Soc. Exper. Biol.
 Med., 70, 670 (1949)]. Para los compuestos de fórmula:



se obtuvieron los siguientes resultados:

30

408925



1

Compuesto

% de descenso en la presión sanguínea sistólica al cabo de 4 horas

R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	R ₂		
H	H	H	H	H	α	21
CH ₃	H	H	H	H	α	10
H	H	CH ₃	H	H	α	25
H	H	CH ₃ O	H	H	α	35
H	H	Cl	H	H	α	37
C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	H		6
H	H	NO ₂	H	H		11
H	H	H	H	CH ₃		13
H	H	NH ₂	H	H	α	11
H	CH ₃	CH ₃	H	H	α	6
H	H	H	CH ₃	H	α	19
H	H	Br	H	H	α	22
H	Cl	Cl	H	H	α	35
H	Br	Br	H	H	α	23
H	H	SO ₃ H	H	H		6
H	Cl	Cl	Cl	H		16
H	H	OH	H	H		13

10

15

20

α = Ensayado como hidrocloreuro

~~α~~ = Ensayado como dihidrocloreuro.

b. Utilizando los métodos de ensayo descritos en a, se determinaron las siguientes respuestas dosis/tiempo:

25

30

408925

23



1

5

10

15

20

25

30

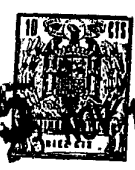
Compuesto	100 mg/kg			10 mg/kg		
	4 horas	6 horas	24 horas	4 horas	6 horas	24 horas
Dihidrocloruro de 2-(2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina	21	32	2	12	14	11
Hidrocloruro de 2-(5-bromo-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina	22	36	26	23	19	7
Dihidrocloruro de 2-(5-metoxi-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina	35	36	12	19	12	13
Hidrocloruro de 2-(5,6-dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina	35	43	24	36	33	14

c. Utilizando los métodos de ensayo descritos en a, se obtuvo la siguiente información adicional sobre el hidroclo-
 ruro de 2-(5,6-dicloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazo-
 lina:

Dosis en mg/kg	% de descenso después del número de horas		
	4	6	24
100	35	43	24
10	36	33	14
3	22	21	19
0,3	17	30	22
0,1	14	12	12

d. Los siguientes agentes anti-hipertensores que no son compuestos de esta invención fueron sometidos a ensayo por los métodos de a:

408925 1972



	Compuesto	Dosis (mg/kg)	% de descenso de pués del número de horas		
			4	6	24
1					
5	2-Acetilamino-5,6-dimetilbencimidazol.HCl	100	6	14	5
	2-(2-Benzotiazolil)amino-2-imidazolina.HCl. $\frac{1}{2}$ H ₂ O	100	8	NE	4
	L-metildopa	100	29	28	9
	L-metildopa	30	16	9	-4
	Guanetidina	100	34	30	31
10	Guanetidina	10	10	14	5
	Reserpina	3	32	37	23
	Reserpina	0,3	11	9	8
	Clonidina	0,1	13	NE	-4
	Clonidina	0,01	5	NE	-8

15 NE significa que no se realizó ningún ensayo.

Los compuestos de la invención no presentan efectos secundarios como la actividad prensora algunas veces asociada a la guanetidina (1-guanidino-2-heptametilenoetano), los efectos vasoconstrictores periféricos algunas veces asociados a la clonidina (2,6-diclorofenil-2-aminoimidazolina), los efectos tranquilizantes y depresivos algunas veces asociados a la reserpina o la somnolencia y diarrea algunas veces asociadas a la L-metildopa.

25 e. El efecto de los compuestos de la invención sobre la presión sanguínea de ratas normotensas conscientes fué determinado registrando de forma directa la presión sanguínea en animales no cohibidos mediante un catéter existente [Weeks y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 104, 646 (1960)].

30 Los cuatro compuestos ensayados fueron administrados por vía oral y los efectos anotados al cabo de 1, 3 y 6 horas.

408925

23



1

Los compuestos fueron 5-metil-, 5-cloro- y 5-nitro. No se observó ningún cambio significativo en la presión sanguínea de ninguna de las ratas utilizadas en el ensayo, indicando que los compuestos estudiados no ejercían ningún efecto sobre la presión sanguínea de los animales normotensos.

5

10

f. Cuando se ensayaron en ratones para determinar la actividad sobre el sistema nervioso central por métodos comunes, unas dosis orales de 100 mg/kg de 2-(5,6-diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina no presentaron ningún efecto sobre la actividad observable, en ensayos de potenciación por hexobarbitona, ensayos de convulsión por shock antieléctrico o ensayos de agresividad inducidos por la anticlonidina.

15

20

g. Cuando se administró por vía intravenosa en dosis crecientes a unos perros y gatos normotensos anestesiados, no pudo observarse ningún efecto específico directo con la 2-(5,6-diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina en especial ningún efecto de bloqueo sobre el sistema nervioso autónomo.

25

Cuando se probó bajo estas condiciones 1 µg/kg de clonidina, produjo un aumento de la presión sanguínea que a 30 µg/kg fué pronunciado y bastante prolongado, seguido de una hipotensión prolongada. En las mismas condiciones, la infusión de L-metildopa a razón de 20 mg/kg y más produjo una hipotensión prolongada y la guanetidina a una dosis de 1 mg/kg y más produjo una hipertensión pronunciada acompañada de bloqueo de la función de los nervios simpáticos.

30

h. Cuando se determina la actividad anti-inflamatoria

408925



1 por inhibición del edema provocado por inyección de carrage-
nina en la pata de la rata (Winter y colaboradores, J. Pharm.
Exp. Ther., 141, 369 (1963)), a una dosis de 100 mg/kg por
vía oral, la 2-(5-cloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina
5 produjo una inhibición del 31 % del edema y el correspondien-
te compuesto 5-nitro produjo una inhibición del 37 % (frente
al 44 % de inhibición producida por la indometacina, actual-
mente muy utilizada pero que forma úlceras).

10 1. La actividad analgésica de la 2-(5-nitro-2-bencimi-
dazolil)amino-2-imidazolina fué demostrada por su capacidad
para inhibir el 50 % de las convulsiones inducidas por fenil-
quinona cuando se administró subcutáneamente a ratones a una
dosis de 50 mg/kg por el método de ensayo de Siegmend y cola-
boradores, Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. 95, 729-731 (1957).

15

EJEMPLO 49

2-(5,6-Diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se tratan 3,1 g (0,01 moles) de dihidrocloruro de 2-
(5-cloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en 25 ml de
ácido clorhídrico concentrado con 3,4 ml de peróxido de hi-
20 drógeno al 10 %, después se calienta a 80°C, se mantiene a
esta temperatura durante 15 minutos y luego se deja enfriar
a la temperatura ambiente. Por recristalización del precipi-
tado resultante en agua se obtienen 0,46 g (15 %) de hidroclo-
ruro de 2-(5,6-diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina,
25 p.f. 279-281°C.

25

EJEMPLO 50

2-(5-Metil-6-cloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

Se disuelven 5,16 g de 2-(5-metil-2-bencimidazolil)ami-
no-2-imidazolina en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y
30 25 ml de agua. A la solución agitada se añaden gota a gota

30

408923



1 8,5 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 12 % y
la mezcla se calienta a 85°C durante 20 minutos y después
se deja enfriar. Una primera masa de 1,31 g de cristales
incolores, p.f. 271-276°C, es filtrada resultando ser una
5 mezcla de productos diclorados y triclorados. Las sucesivas
masas cristalinas (1,81 g y 2,07 g) se combinan y recrista-
lizan en etanol/éter para dar 3,0 g (65 %) de hidrocioruro
de 2-(5-metil-6-cloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina
como microcristales incolores, p.f. 232-234°C.

10 Por cristalización fraccionada de la primera masa
de cristales se obtienen pequeñas cantidades de 2-(5-metil-
4,6,7-tricloro-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina y mono
hidrocioruro de 2-(5-metil-4,6-dicloro-2-bencimidazolil)-
amino-2-imidazolina.

15

EJEMPLO 51

5-Flúor-2-guanidinobencimidazol

Se hacen reaccionar 10,40 g de 4-flúor-o-fenilendia-
mina con 6,95 g de cianoguanidina de forma análoga a la
descrita en el Ejemplo 3, para dar 11,61 g de un precipita-
do cristalino pardo que, por cristalización en agua, da
20 9,17 g de 5-flúor-2-guanidinobencimidazol, p.f. 217-218°C,
en forma de agujas pardas.

EJEMPLO 52

5-Fluorobencimidazol-2-carbamonitrilo

25

Se disuelven 4,64 g de 5-flúor-2-guanidinobencimida-
zol en una mezcla de 20 ml de agua fría y 14,20 ml de áci-
do clorhídrico 5 N. Por tratamiento con 1,64 g de nitrito
sódico como en el Ejemplo 7 se produce la precipitación
gradual de un sólido pardo que se separa por filtración.
30 Por tratamiento del filtrado con 1,00 g de nitrito sódico,

408925



1 después de 16 horas se obtienen otros 1,46 g de sólido par-
do. Los sólidos combinados se recristalizan en dimetilforma
2 mida acuosa para dar 2,55 g (61 %) de microcristales de co-
lor tostado de 5-fluorbencimidazol-2-carbamonitrilo, p.f.
5 277-286°C.

EJEMPLO 53

2-(5-fluorbencimidazolil)amino-2-imidazolina

10 Se calientan a reflujo durante 4 horas 3,70 g de
5-fluorbencimidazol-2-carbamonitrilo, 3,78 g de etilendia-
mina y 60 ml de alcohol amílico. Después de enfriar, por
evaporación a sequedad en vacío se obtiene un aceite oscu-
ro que, cuando se tritura con agua caliente, da un sólido
pardo. Por recristalización en dimetilformamida acuosa se
15 obtienen 1,49 g (33 %) de 2-(5-flúor-2-bencimidazolil)ami-
no-2-imidazolina como microcristales pardos, p.f. 238-240°C
caracterizada como hidrocioruro, p.f. 238-241°C.

EJEMPLO 54

5-Trifluormetil-2-guanidinobencimidazol

20 Se hacen reaccionar 25,46 g de 4-trifluormetil-o-fe-
nilendiamina y 12,40 g de cianoguanidina de forma análoga
a la del Ejemplo 2 para dar 5-trifluormetil-2-guanidinoben-
cimidadazol en forma de goma sólida roja que, cuando se di-
suelve en ácido clorhídrico 5 N y se evapora a sequedad,
25 da 25,01 g del dihidrocioruro como sólido pardo, p.f. 206-
209°C.

EJEMPLO 55

5-Trifluormetil-2-bencimidazolil carbamonitrilo

30 Por tratamiento de 18,89 g de dihidrocioruro de 5-
trifluormetil-2-guanidinobencimidazol con nitrito sódico en



408923

1 forma similar a la descrita en el Ejemplo 52, se obtiene el
 producto deseado en estado impuro. Por cromatografía en co-
 5 luma sobre gel de sílice, empleando una mezcla de metanol
 y cloroformo como eluyente, se obtienen 3,80 g de 5-trifluor-
 5 metil-2-bencimidazolilcarbamonitrilo como polvo amarillo. Por
 recristalización en dimetilformamida acuosa se obtienen unos
 microcristales crema, p.f. 237-240°C (desc.).

EJEMPLO 56

2-(5-Trifluormetil-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

10 Se hacen reaccionar 1,91 g de 5-trifluormetil-2-ben-
 cidazolilcarbamonitrilo con 1,52 g de etilendiamina de
 forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15 para dar 0,63 g
 de 2-(5-trifluormetil-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina
 como microcristales de color tostado, p.f. 212-214°C.

15

EJEMPLO 57

2-(5,6-Diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

20 Se disuelven 1,50 g de 5,6-dicloro-2-guanidinobenci-
 midazol en 10 ml de alcohol amílico y se calienta a reflujo
 con 1,1 g de etilendiamina durante 5 días. La mezcla de
 reacción se evapora a sequedad en vacío para dar 1,55 g de
 un sólido pardo. El sólido se lleva a ebullición en agua y
 se filtra. Por dos veces más se tratan de forma similar los
 25 0,92 g de materia insoluble y después se recristaliza en
 metanol acuoso para dar 0,15 g (10 %) de 2-(5,6-dicloro-2-
 bencimidazolil)amino-2-imidazolina.

25

Parte de la base libre se disuelve en ácido clorhí-
 drico 5 N y la solución se evapora a sequedad bajo presión
 reducida para dar el hidrocioruro, p.f. 279-281°C. Una pe-
 30 queña parte del hidrocioruro (13 mg) se disuelve en unos

30

408925

23



1 5 ml de agua hirviendo y se trata con una gota de solución
de hidróxido sódico al 40 % hasta que la solución se encuen
tra a pH 14. Las agujas incoloras resultantes se separan
por filtración y se lavan con agua para dar 10 mg de la ba
5 se libre, p.f. 293-294°C.

EJEMPLO 58

4,6-Dicloro-2-guanidinobencimidazol

Se hacen reaccionar 5,20 g de 3,5-dicloro-o-fenilen-
diamina con cianoguanidina en la forma descrita en el Ejem
10 plo 52, para dar 4,78 g de un sólido pardo que, por recris-
talización en etanol acuoso, da 3,09 g de 4,6-dicloro-2-gua-
nidinobencimidazol en forma de microcristales de color par-
do claro, p.f. 264-265°C.

EJEMPLO 59

2-(4,6-Diclorobencimidazolil)amino-2-imidazolina

15 Se hacen reaccionar 2,24 g de 4,6-dicloro-2-guanidi-
nobencimidazol con 2,38 ml de etilendiamina en la forma des-
crita en el Ejemplo 57, para producir un sólido pardo. Por
recristalización en dimetilformamida acuosa se obtienen
20 1,00 g de 2-(4,6-diclorobencimidazolil)amino-2-imidazol como
microcristales pardos, p.f. 237-242°C.

EJEMPLO 60

2-(5-Metil-6-bromo-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

25 Se disuelven 6,42 g de 2-(5-metil-2-bencimidazolil)-
amino-2-imidazolina en 45 ml de ácido acético conteniendo
un cristal de cloruro férrico. A esta solución se agrega
gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 78 ml de una solu-
ción de bromo en ácido acético (al 6,3 % en peso/volumen).
30 La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos más y
después se filtra para dar 3,70 g de cristales blanquecinos.



408925

23

1
5
10
15
20
25
30

p.f. 278-280°C que, por recristalización en etanol/éter dan 5,93 g (68 %) de hidrobromuro de 2-(5-metil-6-bromo-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en forma de microcristales blanquecinos, p.f. 270-274°C.

EJEMPLO 61

2-(5-Isopropoxycarbonilamino-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina

A 1,51 g de dihidrocloruro de 2-(5-amino-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en 25 ml de etanol anhidro se añaden 2,2 g de carbonato potásico anhidro seguido de 0,56 g de cloroformiato de isopropilo. La mezcla se calienta suavemente a reflujo durante una hora, se enfría, se filtra y evapora a vacío para dar 1,50 g de un sólido pardo que, por recristalización en metanol/éter, da 700 mg de 2-(5-isopropoxycarbonilamino-2-bencimidazolil)amino-2-imidazolina en forma de microcristales pardos, p.f. 274°C.

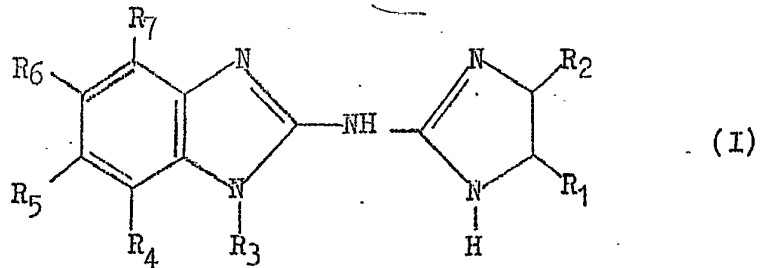
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



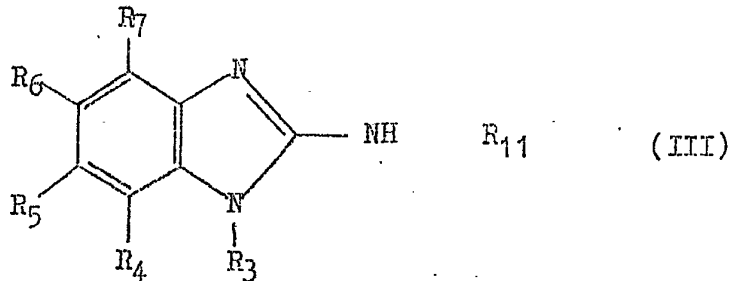
408925

REIVINDICACIONES

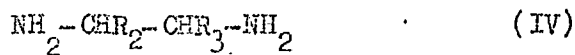
1. Un procedimiento para la preparación de nuevas -
bencimidazolil -2- aminoimidazolinas de fórmula(I):



10 y sales y solvatos del mismo, donde R es hidrógeno o acilo inferior; R₁ y R₂ son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior; R₃ es hidrógeno o un hidrocarburo inferior; R₄, R₅, R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados cada uno entre halógeno, hidrógeno, nitro, nitrilo, hidrocarburo alifático inferior, hidrocarburo alifático inferior halogenado, ácido sulfónico, carboxilo esterificado inferior, ácido carboxílico, hidroxilo, hidroxilo acilado inferior, amino, dialquil(inferior)amino, amino acilado inferior, amino alquil(inferior)oxicarbonilado o un grupo hidroxilo hidrogenatado inferior, cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III):



20 donde R₁₁ es un grupo nitrilo o un grupo amidino, con una diamina de fórmula (IV):



30 y después, si se desea, variación de los grupos R₄, R₅, R₆ y R₇ de forma conocida o acilación de un átomo de nitrógeno

M.C.

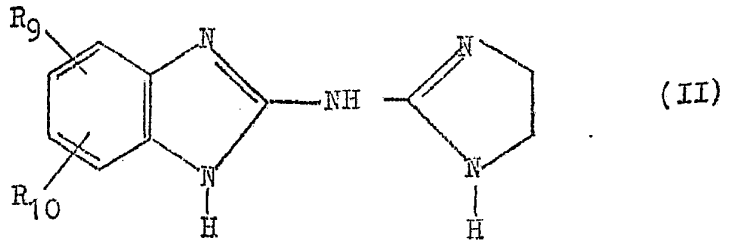
408925



1 del anillo de imidazolina.

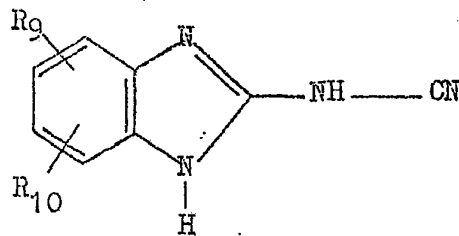
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (II):

5



10 donde R_9 y R_{10} son cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo metoxilo, metilo, tero-butilo o nitro, o una sal o hidrato del mismo, cuyo procedimiento comprende la reacción de etilendiamina con un compuesto de fórmula

15

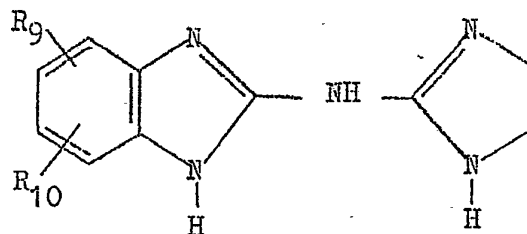


y después, si se desea, bromación, cloración o nitración del compuesto resultante.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (II):

25



30

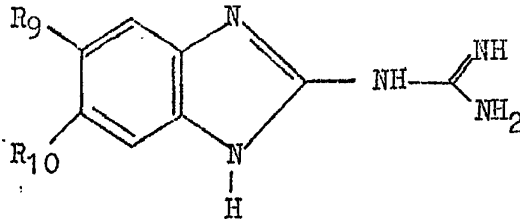
donde R_9 y R_{10} son cada uno un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo metoxilo, metilo, terc-butilo o nitro, o una sal o hidrato del mismo, cuyo procedimiento comprende la reacción de etilendiamina con un compuesto de fórmula:

mce

408925



1

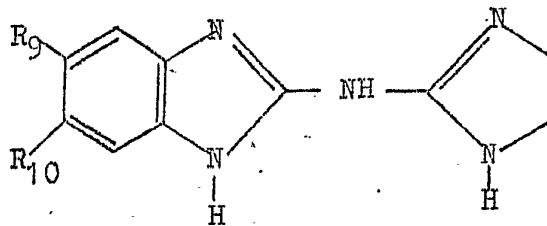


5

y después, si se desea, bromación, cloración o nitración del compuesto resultante.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

10



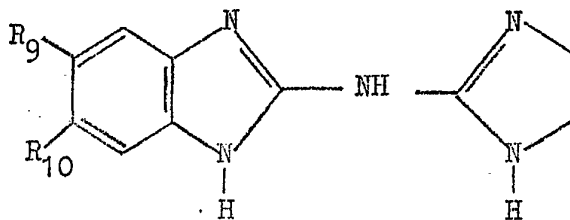
15

y las sales e hidratos del mismo, donde R₉ es un átomo de hidrógeno, bromo o cloro o un grupo metilo, tero-butilo, nitro o metoxilo y R₁₀ es un átomo de cloro o bromo, cuyo procedimiento comprende la halogenación del compuesto correspondiente donde R₁₀ es un átomo de hidrógeno.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, para la preparación de un compuesto de fórmula:

25



30

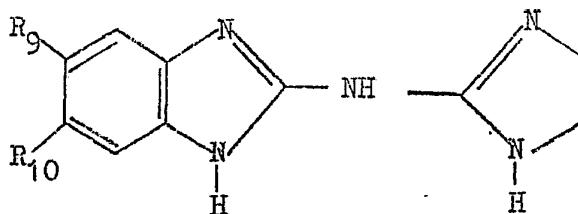
y sales e hidratos del mismo, donde R₉ es un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo metilo y R₁₀ es un átomo de cloro, cuyo procedimiento comprende la cloración del correspondiente compuesto donde R₁₀ es un átomo de hidrógeno.

amc



1972

1 6. Un procedimiento según la Reivindicación 4 para
la preparación de un compuesto de fórmula:



10 y sales e hidratos del mismo, donde R_9 es un átomo de hidrógeno o cloro y R_{10} es un átomo de bromo, cuyo procedimiento comprende la bromación del correspondiente compuesto donde R_{10} es un átomo de bromo.

15 7. 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 NUEVAS BENCIMIDAZOLIL -2- AMINOIMIDAZOLINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y ocho páginas mecanografiadas.

20 Madrid, 23 de noviembre 1972

BERNARDO UNGRIA

25

30