

442931

Case BE/8616

Int. Cl.: C07D//A61K

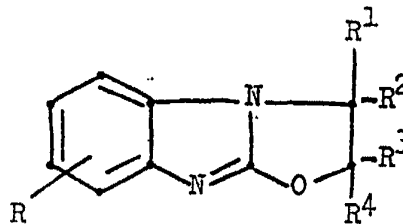
P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 2H,3H-BENCIMIDAZO-
-(1,2-b)-OXAZOLES", a favor de la firma italiana
ITALCHEMI S.p.A. ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO, residen-
te en Corso Porta Vittoria 31, MILAN (Italia)

CONCEDIDA
MEMORIA DESCRIPTIVA 18 ABR. 1977.

La presente invención se refiere a la síntesis
de derivados de 2H,3H-bencimidazo(1,2-b)-oxazol de la fór-
mula general (I)

5.



(I)

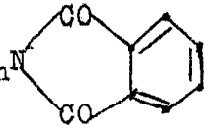
10.

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ que pueden ser iguales o di-
ferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un
grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo (CH₂)_n-halogeno,
un grupo (CH₂)_n-COOR⁵, un grupo (CH₂)_n-CHO, un grupo



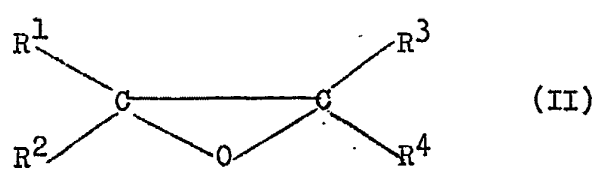
25 NOV. 1975

(CH₂)_n-COR⁵, un grupo (CH₂)_n-N(R⁵)₂, un grupo (CH₂)_n-OH, un grupo (CH₂)_n-NO₂, un grupo (CH₂)_nO-R⁵, un grupo (CH₂)_n-CON

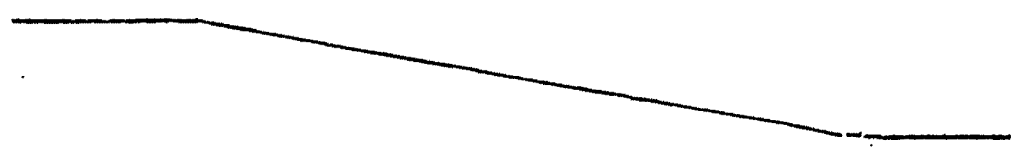
(R⁵)₂, un grupo (CH₂)_n-CN, un grupo (CH₂)_nN 

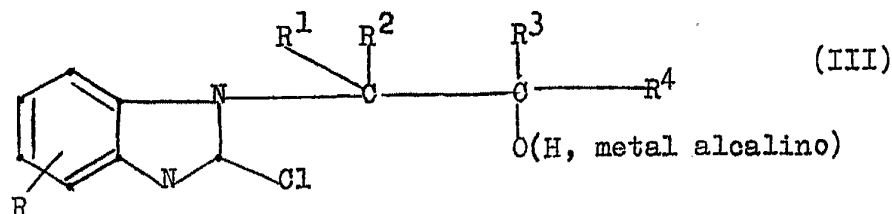
- 5. R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de bajo peso molecular o un grupo arilo, N(R⁵)₂ también puede representar un núcleo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener otro hétéro-átomo; por ejemplo, N(R⁵)₂ puede representar un grupo de pirrolidina, piperidina o morfolina, mientras que n representa 0, 1, 2 ó 3.

Se obtienen estos productos haciendo reaccionar una sal alcalina de 2-clorobencimidazol (o sus derivados, teniendo R el significado indicado anteriormente) con compuestos de fórmula general (II)



- 20. en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados ya mencionados. Se efectúa la reacción mezclando los dos reactivos a una temperatura comprendida entre los 0 y 100° y dejándolos en contacto durante algunas horas. Se puede utilizar contingentemente un disolvente orgánico para diluir la mezcla reaccional. En el transcurso de la reacción se forma un producto intermedio de fórmula general (III)



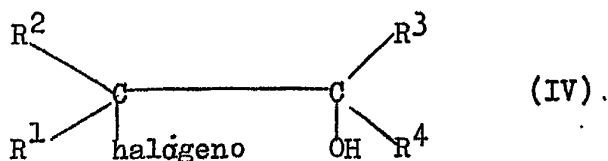


5. en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados mencionados antes.

Seguidamente este producto intermedio se transforma en productos de fórmula general (I).

10. En ciertos casos se aíslan estos productos intermedios y se transforman en productos correspondientes de fórmula general (I) mediante ebullición con hidróxidos o alcoholatos alcalinos en solución acuosa o alcohólica.

15. A título de variante, se puede hacer reaccionar una sal alcalina de 2-clorobencimidazol con compuestos de fórmula general (IV)

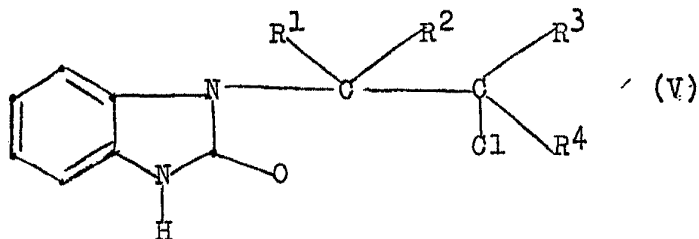


20. en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados mencionados.
- Se obtienen los productos de fórmula general (III) con rendimiento muy escasos y después pueden ser transformados en compuestos de fórmula general (I) por ebullición con hidróxidos o alcoholatos alcalino en solución acuosa o alcohólica.
- 25.

Mediante ebullición con ácido clorhídrico concentrado, los productos de fórmula general (I) se trans-

25 NOV. 1951

forman en productos de fórmula general (V) :



5.

a partir de los cuales se pueden obtener nuevamente los productos de fórmula general (I) por ebullición con un álcali.

10.

Los productos de fórmula general (I) tienen la propiedad de inhibir la beta-lactamasa producida por numerosos gérmenes resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. Efectivamente, el empleo prolongado de estos antibióticos ha dado lugar a la selección de gérmenes resistentes a dichos antibióticos. Su resistencia se explica por la producción de enzimas (beta-lactamasa) que pueden inactivar a estos antibióticos por hidrólisis del enlace beta-lactama de las penicilinas y cefalosporinas.

15.

20.

Se puede demostrar la capacidad de los productos de fórmula general (I) para oponerse a la acción de la beta-lactamasa, comparando las concentraciones inhibitoras mínimas de ciertas penicilinas y determinadas cefalosporinas, cuando se mezclan con cantidades equimolares de productos de fórmula general (I) y cuando no se mezclan, frente a gérmenes patógenos que producen beta-lactamasa.

25.



Concentración inhibidora mínima (en μ /cm³)

	A	B	C	D	E	F
Escherichia Coli R9	500	250	1000	500		
" " R8	500	250				
5. Protetts mirabilis R7	1000	250				
" "	1000	1000				
" Rettgeri R5	1000	125				
Pseudomonas aeruginosa R4	1000	500	1000	500		
Escherichia coli R3	1000	500				
10. Protetts mirabilis R2	1000	1000				
Pseudomonas aeruginosa R1					1000	250

A = ampicilina

B = " + 2-clorometil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

C = cefalotina

15. D = " + 2-clorometil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

E = cefaloridina

F = " + 2-clorometil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

20. Se pueden utilizar los productos de fórmula general (I) mezclados con penicilinas o cefalosporinas, a fin de aumentar la actividad de estos antibióticos. Se pueden emplear las mezclas para preparar cualquier forma farmacéutica adecuada, por ejemplo, ampollas de inyectables, comprimidos, pildoras recubiertas de azúcar, ungüentos, supositorios, cápsulas, etc.

25. Se expondrán seguidamente algunos ejemplos no limitativos de la presente invención.

EJEMPLO 1

1-(2-hidroxitil)-2-clorobencimidazol



Se suspenden 5 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol en 50 ml de epoxibutano en un matraz provisto de refrigerante de reflujo y un tapón con CaCl_2 . Se hierve la mezcla durante 15 horas, después se evapora el epoxibutano

5. al vacío, se trata el residuo con agua y se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%. Después de agitar aproximadamente 1 hora, se filtra y cristaliza en benceno dos veces el residuo obtenido. Se tiene un producto blanco cuyo punto de fusión es de 126°C .

10. El espectro de absorción de rayos infrarrojos presenta bandas a 3270 , 1615 y 1600 cm^{-1} . Peso molecular: $224,5$.

Análisis de : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$

Calculado : C 58,80; H 5,79; N 12,47%

15. Hallado: C 58,64; H 5,90; N 12,70%

EJEMPLO 2

2-etil-2H,3H-bencimidazol(1,2-b)oxazol

Se disuelven 2,55 g de 1-(2-hidroxibutil)-2-clorobencimidazol y 1 g de NaOH, en 300 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Se hierve a reflujo la solución obtenida durante 12 horas, posteriormente se evapora una parte del alcohol y se diluye el resto con agua. Precipita un producto blanco que se filtra, seca y se cristaliza en benceno.

20. Punto de fusión : $105-107^\circ$.

El espectro de absorción de rayos infrarrojos presenta bandas a 1635 y 1590 cm^{-1} .

Peso molecular : 188

Análisis de : $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

25 NOV. 1954



Calculado : C 70,21; H 6,38; N 14,89%

Hallado : C 70,22; H 6,48; N 15,10%

Espectro de resonancia magnética nuclear

(CDCl₃) : tau 2,5 (m, 1H, aromático), 2,9 (m. 3H, aromático), 4,75 (q, 1H, -O-CH-CH₂), 5,75-6,1 (t, 1H-t, 1H, N-CH₂-), 8,1 (q, 2H, CH₂-CH₃), 8,9 (t, 3H, CH₂-CH₃).

EJEMPLO 3

2-clorometil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

Se mezclan 5 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol con 45 ml de epiclorohidrina y se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora la epiclorohidrina al vacío, se trata el residuo con agua y se alcaliniza con NaOH al 10%.

Se extrae con benceno y se concentra la fase orgánica hasta poco volumen, después de lavar con agua y secar.

Precipita un producto blanco transcurridas algunas horas. Este producto se recristaliza en benceno. Dicho producto se presenta en forma de lentejuelas blancas brillantes cuyo punto de fusión es de 136-138° conteniendo cloro y nitrógeno.

El espectro de absorción de rayos infrarrojos presenta bandas a 1635 y 1590 cm⁻¹.

Peso molecular : 208,5

Análisis de : C₁₀ H₉ Cl N₂ O

Calculado : C 57,55 ; H 4,32 ; N 13,43 ;
Cl 17,03%

Hallado : C 57,27 ; H 4,39 ; ; N 13,50%

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃)



tau 2,5 (m, 1H, aromático), 2,9 (m, 3H, aromático), 4,6 (q, 1H C-CH-CH₂), 5,71-6,1 (m, 2H-t, 2H, N-CH₂-CH y -CH₂-Cl).

EJEMPLO 4

5. 2-hidroximetil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

Se suspenden 15 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol en 50 ml de benceno, se añaden a la suspensión agitada 15 ml de glicidol a la temperatura ambiente. Se sigue agitando durante una noche y después se adiciona agua e hidróxido de sodio. Se agita. Se forma un precipitado blanco que se recoge y cristaliza en etanol del 95%. Punto de fusión: 192-193°C. Espectro de absorción de rayos infrarrojos: bandas a 3160, 1635 y 1590 cm⁻¹.

EJEMPLO 5

15. 2-carbetoxi-3-metil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

Se suspenden 4,5 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol en 20 ml de benceno. Se añaden a la suspensión 15 ml de 2,3-epoxibutirato de etilo, después se continúa agitando la suspensión durante dos días a la temperatura ambiente.

20. Se agrega agua e hidróxido de sodio, se agita y se separa la solución bencénica, concentrándose después hasta un volumen de 2-3 ml. Se somete el residuo a una cromatografía en columna de gel de sílice con una mezola eluyente formada por benceno y etanol 9:1:

25. La fracción que contiene 2-carbetoxi-3-metil-2H,3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol pasa después de una fracción inicial.

Se evapora el disolvente obteniéndose un residuo oleoso que se recrystaliza en benceno.



Puntos de fusión 147-148°C.

Espectro de absorción de rayos infrarrojos:
bandas a 1755, 1635 y 1590 cm^{-1} .

EJEMPLO 6

5. 1-(2-hidroximetil)-2-clorobencimidazol

Se suspenden 5 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol en 50 ml de benceno. Se añaden 2 ml de óxido de etileno y se sigue agitando la mezola durante un día. Se agrega agua e hidróxido de sodio y se filtra el residuo insoluble que se cristaliza en benceno.

10.

Punto de fusión: 135-136°C.

Espectro de absorción de rayos infrarrojos:
bandas a 3300, 1615 y 1600 cm^{-1} .

EJEMPLO 7

15. 2H, 3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

Se suspenden 2 g del producto obtenido en el ejemplo 6 en 100 ml de una mezcla 1:1 de agua y alcohol, se adicionan 1,5 g de NaOH y se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora el etanol, se añade agua y se filtra el precipitado obtenido.

20.

Se le cristaliza en benceno.

Punto de fusión: 104-105°C.

Espectro de absorción de rayos infrarrojos:
bandas a 1635 y 1590 cm^{-1} .

25. EJEMPLO 8

2-(N-norfolinometil)-2H, 3H-bencimidazo(1,2-b)oxazol

Se suspenden 5 g de sal sódica del 2-clorobencimidazol en 50 ml de benceno y se añaden 5 g de 2,3-epoximor-



folina a la suspensión obtenida; seguidamente se agita la suspensión a la temperatura ambiente durante 3 días. Se evapora el disolvente a sequedad, se adiciona agua, se satura la solución con NaCl y se extrae con benceno. Se concentra la solución bencénica hasta pequeño volumen y se deja reposar la solución concentrada durante una noche a una temperatura de 0 a 5°C. Se obtiene un producto blanco cuyo punto de fusión es de 147-148°C.

10. El espectro de absorción de rayos infrarrojos presenta bandas a 1630, 1590 y 1550 cm^{-1} .

Peso molecular: 259

Análisis de: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

Calculado: C 64,86; H 6,56; N 16,22%

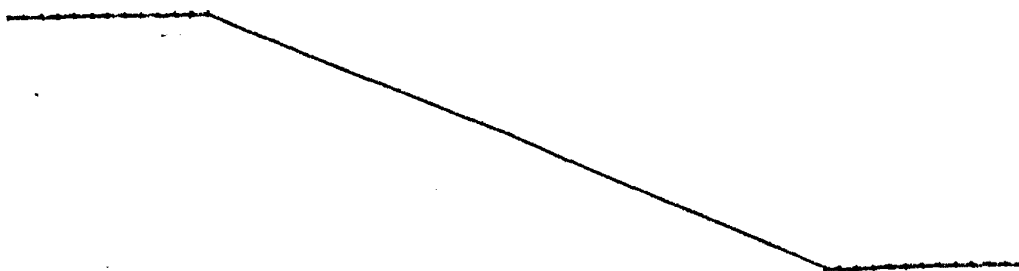
Hallado: C 64,76; H 6,54; N 16,19%

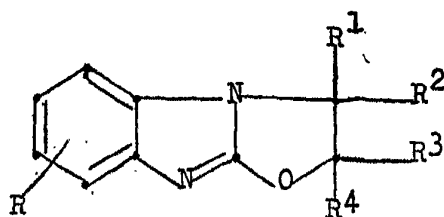
- . . -

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

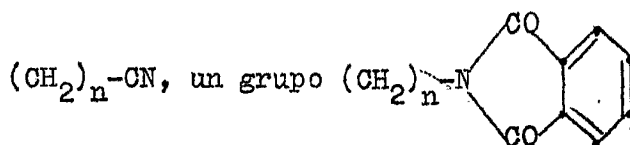
1. Procedimiento de preparación de 2H,3H-benzimidazo-(1,2-b)-oxazoles, de fórmula general (I)



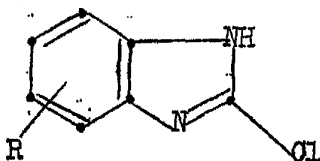


(I)

5. en la que R, R¹, R², R³ y R⁴ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo (CH₂)_n-halógeno, un grupo (CH₂)_nCOOR⁵, un grupo (CH₂)_nCHO, un grupo (CH₂)_nCOR⁵, un grupo (CH₂)_nN(R⁵)₂, un grupo (CH₂)_nNO₂,
 10. un grupo (CH₂)_nO-R⁵, un grupo (CH₂)_n-CON(R⁵)₂, un grupo

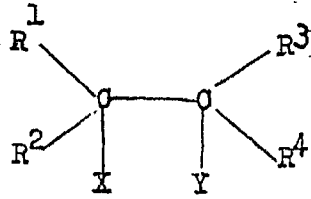


15. R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de bajo peso molecular o un grupo arilo,
 N(R⁵)₂ también puede representar un núcleo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener otro heteroátomo, por ejemplo, un grupo de pirrolidina, piperidina o morfolina, mientras n representa 0, 1, 2 ó 3.
 20. caracterizado porque se hacen reaccionar 2-clorobenzimidazoles de fórmula general (VI)



25. en la que R tiene el significado indicado antes, en forma de sus sales alcalinas, con compuestos de fórmula general

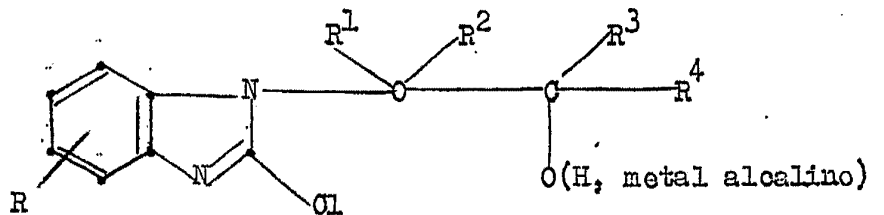
(VII)



5.

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 poseen los significados indicados anteriormente, mientras que X e Y, considerados juntos, representan un átomo de oxígeno o bien X representa un átomo de halógeno o Y representa un grupo OH; y después se transforman, con o sin aislamiento, los productos intermedios obtenidos, de fórmula general (III)

10.



15.

en la que R, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados ya indicados, en compuestos finales (I) hirviendo con hidróxidos o alcoholatos alcalinos en solución acuosa o en solución alcohólica.

20.

2.- Procedimiento de preparación de 2H,3H-benzimidazo-(1,2-b)-oxazoles.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

ITALCHEMI S.p.A.

ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO

