

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

6 NOV. 1978

ES

40	41	42	43
	469492		A1
FECHA DE PRESENTACION			
5 Mayo 1978			



ESPAÑA

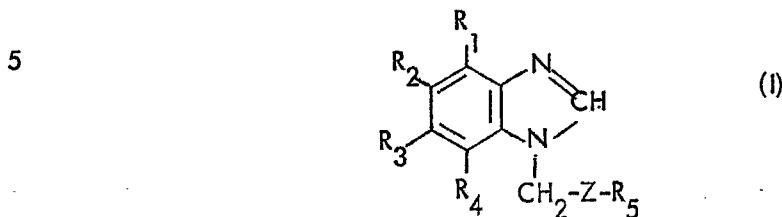
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 235/08; A61K 31/415	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la obtención de derivados de 1-alquil (y aril) tiometilbencimidazoles y de 1-alquil (y aril) oximetilbencimidazoles sustituidos"		
71 SOLICITANTE (S)		
Consejo Superior Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Serrano, 117 - Madrid-6		
72 INVENTOR (ES)		
D. Gregorio Alonso, D. Antonio Contreras, D. Ramón Madroñero y Da. Ma. Carmen Saldaña		
73 TITULAR (ES)		
Consejo Superior Investigaciones Científicas		
74 REPRESENTANTE		
D. Javier Trueba Gutiérrez		

MEMORIA DESCRIPTIVA

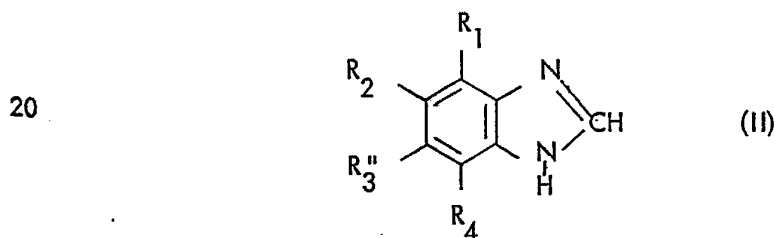
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de l-alquil (y aril) tiometilbencimidazoles y de l-alquil (y aril) oximetilbencimidazoles sustituidos, que tienen la siguiente fórmula general: (I)



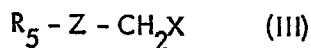
10 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, radicales metilo o bien un átomo de halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o yodo indistintamente; R₅ representa radicales alquilo con o sin ramificaciones, radicales cicloalquilo con o sin sustituyentes adicionales o bien radicales arilo o heterarilo con o sin sustituyentes adicionales; y Z representa, según los casos, oxígeno o azufre.

15 La presente invención se refiere también a la obtención de sales de estos compuestos fisiológicamente aprovechables.

El procedimiento que corresponde a la presente invención se caracteriza porque un compuesto que tiene la fórmula general (II)



25 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que antes, se hace reaccionar con un derivado halogenado de fórmula general (III)



en la que R₅ y Z tienen el significado antes indicado y X puede ser fluor, cloro, bromo o yodo, en un disolvente adecuado, preferentemente benceno o dioxano, llevándose a cabo la reacción por calefacción a reflujo y a temperaturas comprendidas entre

70 y 110°C, siendo aconsejable en ciertos casos, el empleo de un compuesto de tipo básico, como aceptor del hidrácido formado, tal como hidróxido sódico o trietilamina. Si se desea el compuesto obtenido se puede transformar en una sal.

5 Ha de entenderse que, aunque en los ejemplos que se describen para ilustrar la invención el disolvente empleado sea alguno de los citados anteriormente, cualquier líquido orgánico inerte frente a los reactivos y frente al producto final, capaz de mantener una mezcla homogénea y una temperatura de reacción dentro del intervalo óptimo señalado, conduce a resultados igualmente satisfactorios.

10 Los compuestos de fórmula general (I) que pueden obtenerse utilizando el procedimiento a que se refiere esta invención, no aparecen descritos en la bibliografía científica previa, y ofrecen una considerable potencialidad como agentes citostáticos. Como ilustración de este aspecto, puede mencionarse, que sus efectos sobre células HeLa cultivada "in vitro" en medios adecuados, es claramente inhibidor y que con las diferencias lógicas que marcan la naturaleza de los sustituyentes, las dosis de inhibición 50 (DI₅₀) se encuentran muchas veces por debajo de 6 µg/ml o próximas a este valor. Esto hace de estos productos, como el especialista conoce, de acuerdo con la normativa universalmente aceptada del "National Cancer Institute" de los Estados Unidos, excelentes candidatos a nuevos fármacos para el tratamiento y control de situaciones cancerosas.

20 Incluso, estos resultados de actividad sugieren también la posibilidad de acciones antivirásicas.

Los ejemplos siguientes, que ilustran el procedimiento a que se refiere esta invención, no deben considerarse limitativos de la misma. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

25 EJEMPLOS

EJEMPLO 1

1-Feniltiometilbencimidazol (I, R₁=R₂=R₃=R₄=H; R₅=C₆H₅-; Z=S).

30 Una mezcla de 0.016 moles de bencimidazol, 0.025 moles de cloruro de feniltiometilo (III, R₅=C₆H₅-; Z=S; X=Cl) y 0.025 moles de hidróxido sódico pulverizado en 60 ml. de benceno anhidro, se calienta a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo se filtra para eliminar las sales inorgánicas formadas y el filtrado se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El residuo que queda al eliminar el disol

vente se disuelve en alcohol y se añade disolución alcohólica saturada de ácido pícrico hasta acidez al Rojo Congo. El picrato obtenido se recrystaliza de acetonitrilo. P.f. 146-147°.

Análisis:

5 Calculado para $C_{20}H_{15}N_5O_7S$, C= 51.17; H= 3.19; N= 14.92; S= 6.82
Encontrado para C= 51.48; H= 3.48; N= 14.68; S= 6.87

De este picrato se obtiene la base por tratamiento con hidróxido amónico y extracción con éter. El sólido que queda al evaporar el éter se recrystaliza de ciclohexano. -- P.f. 83-84°. El rendimiento total de base es del 35%.

10 Análisis

Calculado para $C_{14}H_{12}N_2S$, C= 70.00; H= 5.00; N= 11.66%
Encontrado para C= 70.35; H= 5.08; N= 11.85%

Actividad citostática: $DI_{50} = 9 \mu g/ml$. (sobre células HeLa)

EJEMPLO 2

15 1-Benciloximetilbencimidazol (I, $R_1=R_2=R_3=R_4=H$; $R_5=C_6H_5CH_2$; Z=0).

Una mezcla de 0.016 moles de bencimidazol, 0.025 moles de cloruro de benciloximetilo (III, $R_5=C_6H_5CH_2$; Z=0; X=Cl) y 0.025 moles de trietilamina en 60 ml. de benceno anhidro, se calienta a reflujo durante 4 horas. Pasado este tiempo se filtra y el filtrado se lava con agua y se seca a continuación sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente, se disuelve en etanol y se forma el picrato con solución etanólica saturada de ácido pícrico. Se recrystaliza de ácido acético. P.f. 193-194°.

Análisis

25 Calculado para $C_{21}H_{17}N_5O_8$ C= 53.96; H= 3.64; N= 14.98%
Encontrado para C= 53.87; H= 3.41; N= 14.91%

Del picrato se obtiene la base por tratamiento con hidróxido amónico y extracción con éter. Se recrystaliza de ciclohexano. Rendimiento 40%. P.f. 61-62°.

Análisis

30 Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O$, C= 75.62; H= 5.88; N= 11.76%
Encontrado para C= 75.48; H= 6.06; N= 11.57%

Actividad citostática: $DI_{50} = 10 \mu g/ml$. (sobre células HeLa)

EJEMPLO 3

1-Benciltiometil-5,6-dimetilbencimidazol (I, $R_1=R_4=H$; $R_2=R_3=CH_3$; $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$)

Una mezcla de 0.01 moles de 5,6-dimetilbencimidazol, 0.02 moles
5 de cloruro de benciltiometil (III, $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$; $X=Cl$) y 0.02 moles de hidróxi-
do sódico pulverizado en 60 ml. de benceno anhidro se calienta a reflujo durante 6 ho-
ras. Pasado este tiempo se filtra, se lava con agua el filtrado y se seca con sulfato só-
dico anhidro. El producto bruto de la reacción que se obtiene al eliminar el benceno,
se purifica por cromatografía en columna de alúmina de actividad I, eluyendo con clo-
10 roformo. Así se obtiene un sólido que se recristaliza de acetato de etilo-éter de petró-
leo. P.f. 122-123°. Rendimiento= 62%.

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{18}N_2S$, C= 72.33; H= 6.38; N= 9.93%
Encontrado para C= 72.60; H= 6.22; N= 10.04%

15 Actividad citostática: $DI_{50} = 10 \mu g/ml$. (sobre células HeLa)

EJEMPLO 4

1-Benciloximetil-5,6-dimetilbencimidazol (I, $R_1=R_4=H$; $R_2=R_3=CH_3$; $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=O$).

Una mezcla de 0.01 moles de 5,6-dimetilbencimidazol, 0.02 moles
20 de cloruro de benciloximetil (III, $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=O$; $X=Cl$) y 0.02 moles de hidróxi-
do sódico pulverizado en 60 ml. de benceno anhidro se calienta a reflujo durante 6 ho-
ras. A continuación se lava con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. El residuo
obtenido después de eliminar el disolvente, se disuelve en etanol y se forma el picrato
con solución etanólica saturada de ácido pícrico. Se recristaliza de acetonitrilo. P.f.
182-183°.

Análisis

25 Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O$, C= 55.77; H= 4.24; N= 14.14%
Encontrado para C= 56.03; H= 4.52; N= 13.96%

Por descomposición del picrato se obtiene la base libre correspondien-
te. Se recristaliza de ciclohexano. P.f. 106-107°. Rendimiento= 70%.

Análisis

30 Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O$, C= 76.69; H= 6.76; N= 10.52%
Encontrado para C= 76.96; H= 6.55; N= 10.32%

Actividad citostática: $DI_{50} = 5 \mu\text{g/ml}$. (sobre células HeLa)

EJEMPLO 5

1-Benciltiometil-5,6-diclorobencimidazol (I, $R_1=R_4=H$; $R_2=R_3=Cl$; $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$).

5 Una mezcla de 0.01 moles de 5,6-diclorobencimidazol y 0.02 moles de cloruro de benciltiometilo (III, $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$; $X=Cl$) y 0.02 moles de hidróxi do sódico pulverizado en 65 ml. de dioxano anhidro se calienta a reflujo durante 5 ho ras. Posteriormente se filtra para eliminar los productos insolubles y el filtrado se evapo ra a sequedad en vacío. Se obtiene un aceite que solidifica y se recrystaliza de bence no utilizando carbón activo. P.f. 147-148°. Rendimiento= 50%.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{12}Cl_2N_2S$, C= 55.76; H= 3.71; N= 8.67; Cl= 21.98%

Encontrado para C= 56.06; H= 3.40; N= 8.93; Cl= 22.27%

Actividad citostática: $DI_{50} = 8 \mu\text{g/ml}$. (sobre células HeLa)

15 EJEMPLO 6

1-Benciltiometil-4,7-diclorobencimidazol (I, $R_1=R_4=Cl$; $R_2=R_3=H$; $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$).

20 Una mezcla de 0.01 moles de 4,7-diclorobencimidazol, 0.02 moles de cloruro de benciltiometilo (III, $R_5=C_6H_5CH_2$; $Z=S$; $X=Cl$) y 0.02 moles de hidróxi do sódico pulverizado en 65 ml. de dioxano anhidro se calienta a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo se filtra para eliminar los productos insolubles y el filtrado se evapo ra a sequedad en vacío. El producto bruto de reacción se extrae con acetona y se recrís taliza posteriormente de etanol-agua. P.f. = 94-95°. Rendimiento= 35%.

Análisis

25 Calculado para $C_{15}H_{12}Cl_2N_2S$, C= 55.76; H= 3.71; N= 8.67; Cl=21.98%

Encontrado para C= 55.88; H= 3.67; N= 8.82; Cl= 22.23%

Actividad citostática: $DI_{50} = 12 \mu\text{g/ml}$. (sobre células HeLa).

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

30

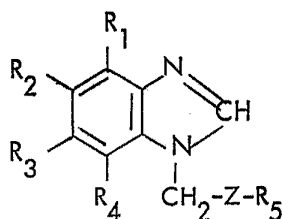
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

5

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-ALQUIL (Y ARIL) TIOMETILBENCIMIDAZOLES Y DE 1-ALQUIL (Y ARIL) OXIMETILBENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS", de fórmula general:

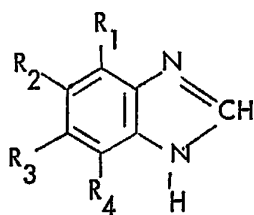
10



15

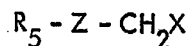
en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, radicales metilo o bien un átomo de halógeno tal como fluor, cloro, bromo o yodo, indistintamente; R₅ representa radicales alquilo con o sin ramificaciones, radicales cicloalquilo con o sin sustituyentes adicionales, o bien radicales arilo o heterarilo con o sin sustituyentes adicionales; y Z representa, según los casos, oxígeno o azufre. Así como las sales fisiológicamente aceptables de estos compuestos. El procedimiento se caracteriza porque un compuesto que tiene la fórmula general:

20



25

en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado, se hace reaccionar con un derivado halogenado de fórmula general



30

en la que R₅ y Z tienen el significado antes indicado, y X puede ser fluor, cloro, bromo o yodo. Si se desea el compuesto que se obtiene se transforma en una sal.

2) Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la reacción en disolventes adecuados, preferentemente benceno o dioxano, y a

temperaturas comprendidas entre 70 y 110°.

3) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar hidróxido sódico o trietilamina, como aceptores de hidrácido formado.

4) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar bencimidazol.

5) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar 5,6-dimetilbencimidazol.

6) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar 5,6-diclorobencimidazol.

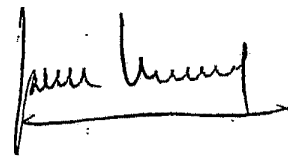
7) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar 4,7-diclorobencimidazol.

8) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar cloruro de feniltiometilo.

9) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar cloruro de benciltiometilo.

10) Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar cloruro de benciloximetilo.

11) "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-ALQUIL (Y ARIL) TIOMETILBENCIMIDAZOLES Y DE 1-ALQUIL (Y ARIL) OXIMETILBENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS", tal y como se describe en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones que consta de ocho páginas escritas por una sola cara.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Luis', with a horizontal line drawn underneath it.