

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

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

3 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

A1 472435 790416 C07D 23/526

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 27 36 295.4	12 agosto 1977	ALEMANIA
P 28 01 953.6	18 enero 1978	ALEMANIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

53 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparación de derivados de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona"

71 SOLICITANTE (S)

Boehringer Mannheim GmbH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Mannheim-Waldhof (Alemania)

72 INVENTOR (ES)

Dr. rer. nat. Carl Heinz Ross, Dr. rer. nat. Walter-Gunar Friebe, Dr. rer. nat. Wolfgang Kampe, Dr. med. vet. Wolfgang Bartsch y Dr. med. Egon Roesch.

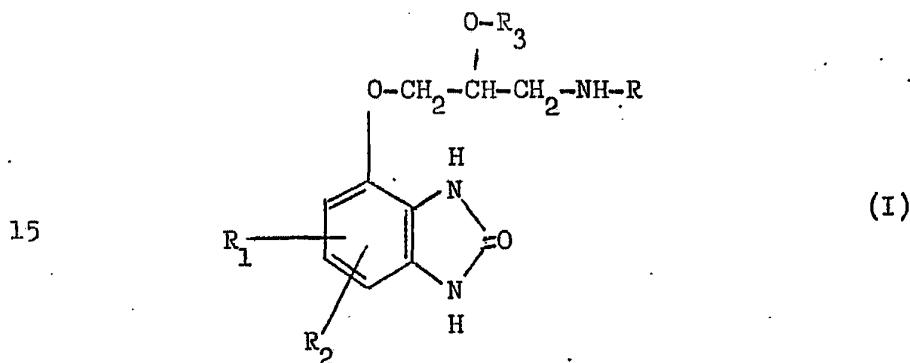
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Carlos Fernandez Candelas

En la DT-OS 27 00 193 se describen derivados de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona con efecto bloqueador de los receptores beta, cuyo anillo bencénico condensado no está sustituido. Se ha encontrado ahora que derivados de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona, cuyo anillo bencénico condensado está sustituido una o varias veces con grupos alcohol inferiores o con un puente alcoholeno, tienen un todavía mejor, efecto bloqueador de los receptores beta, y por lo tanto son sobresalientemente apropiados para el tratamiento o la profilaxis en enfermedades cardíacas y circulatorias.

El presente invento concierne a un procedimiento de preparación de derivados sustituidos con radicales básicos de la 4-hidroxi-2-bencimidazolinona de la fórmula general I,



en la que

R significa una radical alcohol inferior,

R₁ y R₂, que son iguales o diferentes, significan en cada caso un radical alcohol inferior, de cadena recta o ramificada

20 do, o R₁ y R₂ significan en común un radical alcoholeno y

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, pudiendo R_1 ó R_2 ser también hidrógeno, y de sus sales farmacológicamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general I contienen en la cadena lateral aminopropoxi un átomo de carbono ópticamente activo y por consiguiente pueden presentarse tanto en una forma racémica como también en dos formas ópticamente activas. Objeto de la presente solicitud son tanto las formas racémicas como también los isómeros ópticos.

Los grupos alcoholo inferiores, que aparecen en las definiciones de los sustituyentes R , R_1 y R_2 , pueden contener 1 hasta 6, preferiblemente 1 hasta 4 átomos de carbono, Se prefieren los grupos metilo, isopropilo y butilo terciario.

El radical alcoholeno, que puede ser formado eventualmente por los sustituyentes R_1 y R_2 , contiene 2 a 4 átomos de carbono.

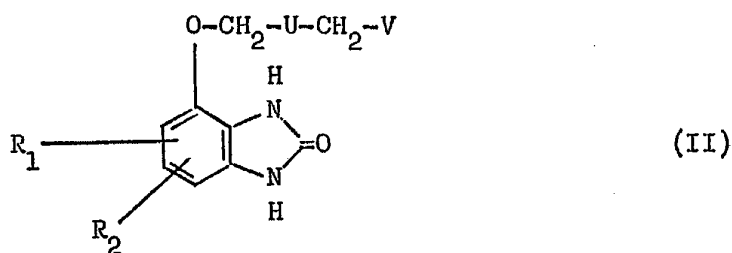
Los grupos acilo R_3 pueden ser radicales ácidos de ácidos carboxílicos alifáticos de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono o de ácidos carboxílicos aromáticos, eventualmente sustituidos con átomos de halógeno, grupos alcoholo inferior o alcoxi inferior. Se prefieren los radicales acetilo, pivaloilo y benzóilo.

Los nuevos compuestos así como sus sales farmacológicamente inocuas obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento producen una inhibición de β -receptores adrenérgicos y son apropiados por lo tanto para el tratamiento o profi-

laxis en enfermedades cardíacas y circulatorias.

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I está caracterizada porque, de modo en sí conocido,

5 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



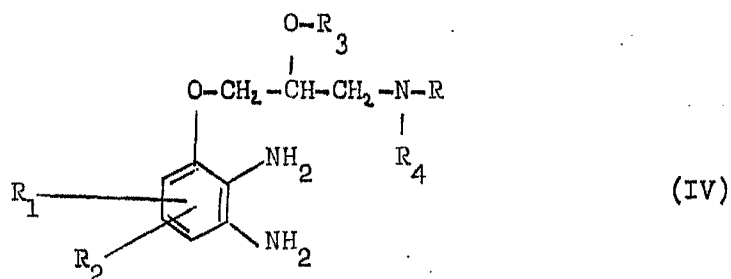
con un compuesto de la fórmula general III



10 en las cuales R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados mientras que U representa el grupo >C=O ó >CH-OZ, - poseyendo Z los significados del sustituyente R₃ o pudiendo ser también juntamente con V un enlace simple, y representando uno de los radicales V y W un grupo amino y el otro un radical reactivo y

15 caso de que U signifique el grupo >C=O, se reduce a continuación; o

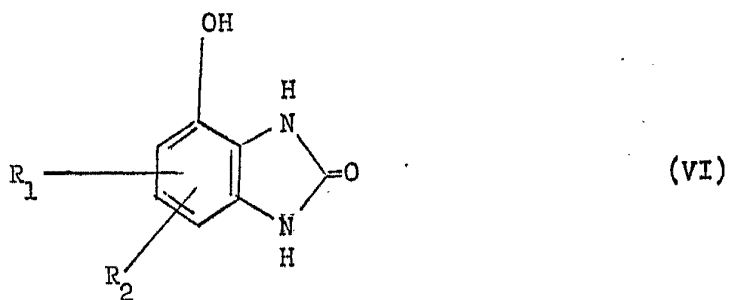
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



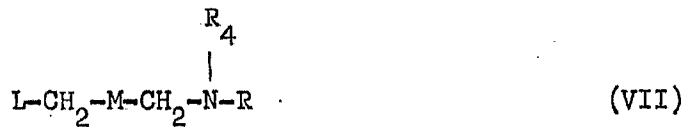
con un compuesto de la fórmula general V



- en las cuales R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba -
5 indicados, mientras que R₄ representa un átomo de hidrógeno o
un grupo protector separable, Y₁ e Y₂ son iguales o diferen-
tes y describen en cada caso un radical reactivo,
y a continuación se separa de nuevo un grupo protector R₄ - -
eventualmente presente; o
- 10 c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI



con un compuesto de la fórmula general VII



en las que R, R₁, R₂ y R₄ tienen los significados arriba indicados, mientras que M representa los grupos >C=O ó >CH-OZ, poseyendo Z los significados del sustituyente R₃ o pudiendo también ser juntamente con L un enlace simple, y representando el radical L un radical reactivo, en el caso de que M signifique el grupo >C=O, se reduce a continuación y se separa de nuevo un grupo protector R₄ eventualmente presente, y a continuación de las reacciones eventualmente se transforman compuestos de la fórmula general I en sales farmacológicamente compatibles, en donde eventualmente de antemano se acila el grupo hidroxilo en compuestos de la fórmula general I, en los cuales R₃ significa hidrógeno.

Y₁ e Y₂ en compuestos de la fórmula general V representan todos los radicales que pueden reaccionar con los dos grupos amino primarios en compuestos de la fórmula general IV para formar el anillo de imidazolina. Tales radicales son preferiblemente átomos de halógeno, tales como bromo o cloro, grupos amino, imidazolilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior y fenoxi. A modo de ejemplo se pueden emplear, como compuestos de la fórmula general V, halogenuros de carbonilo, urea,

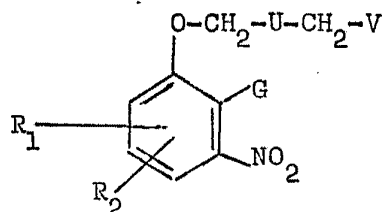
N,N'-carbonildiimidazol, etc.

Los modos de procedimiento de acuerdo con el invento se llevan a cabo convenientemente en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo agua, etanol, dióxano o dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos. Las reacciones se pueden lograr también sin disolvente, después de mezclar los componentes de reacción. Las reacciones se realizan dejando reposar a la temperatura ambiente o calentando, eventualmente bajo una atmósfera de gas protector.

La reducción del grupo $>C=O$, que eventualmente ha de realizarse, se efectúa por hidrogenación catalítica con catalizadores de metales nobles o de níquel o mediante hidruros metálicos complejos, tales como por ejemplo borohidruro de sodio:

Como grupos protectores fácilmente separables se pueden emplear en principio todos los grupos protectores utilizados en la química de los péptidos para la protección intermedia de grupos amino, los cuales grupos protectores, después de haberse efectuado la reacción, pueden ser eliminados de nuevo. Con gran ventaja se introducen en la presente reacción, según los modos de procedimiento b) y c), los grupos bencilo y carbobenzoxi, que pueden ser separados de nuevo por hidrogenólisis de manera en sí conocida sin ninguna dificultad, después de la reacción de los compuestos de la fórmula general IV ó VI con sustancias de la fórmula general V ó VII.

Los compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados por ejemplo haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general VIII



(VIII)

5 en la que R_1 , R_2 , U y V tienen los significados arriba indicados mientras que G representa el grupo amino o nitro, con compuestos de la fórmula general III de manera análoga al modo de procedimiento a), y reduciendo las sustancias así obtenidas. La reducción se efectúa de modo en sí conocido, preferiblemente por hidrogenación catalítica. Los derivados de orto-fenilendiamina brutos de la fórmula general IV resultantes en este caso, son empleados ventajosamente sin purificación adicional como sales de ácidos minerales en calidad de productos de partida en el modo de procedimiento b).

Los compuestos de la fórmula general VIII o bien son sustancias ya descritas o pueden ser preparados con facilidad a partir de sustancias ya descritas, de acuerdo con métodos conocidos.

20 La posterior acilación de compuestos de la fórmula general I, en que R_3 significa un átomo de hidrógeno, que eventualmente se ha de realizar a continuación, puede efec-

tuarse de modo usual por reacción de un derivado reactivo -
de ácido, por ejemplo un halogenuro de ácido, una azida de
ácido o un anhídrido de ácido, eventualmente en presencia -
de un agente fijador de ácidos, por ejemplo piridina, en un
5 disolvente, por ejemplo acetona, benceno, dimetilformamida,
o también en ácido en exceso.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo
con el invento pueden resultar en forma de una mezcla racé-
mica. El desdoblamiento del racemato en las formas óptica-
10 mente activas se realiza según métodos en sí conocidos pa-
sando por las sales diastereoisómeras de ácidos activos, ta-
les como por ejemplo ácido tartárico, ácido málico o ácido
canfosulfónico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I re-
15 sultan, en las condiciones de reacción de los procedimientos
descritos, predominantemente en forma de sales por adición
de ácido, por ejemplo como clorhidratos, y de acuerdo con -
métodos descritos pueden ser transformados sin ninguna difi-
cultad en las bases libres.

20 Para la transformación de los compuestos de la -
fórmula general I en sus sales farmacológicamente inocuas -
se hacen reaccionar aquellos, preferiblemente en un disol-
vente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido or-
gánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido -
bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acéti-
25 co, ácido cítrico, ácido maleico, etc.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de modo en sí conocido con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéu-
ticas apropiadas, y son moldeadas por ejemplo como table-
5 tás o grageas, o suspendidas o disueltas, con adición de -
sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en aceite, tal
como por ejemplo aceite de oliva.

Las nuevas sustancias I según el invento y sus -
sales pueden ser administradas por vía enteral o parente-
10 ral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección -
pasa a utilizarse preferiblemente agua, que contiene los -
aditivos usuales en el caso de soluciones inyectables, ta-
les como agentes estabilizadores, inductores de disolución
o agentes tampón. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón
15 de tartrato y citrato, etanol, agentes formadores de comple-
jos (tales como ácidos etilendiamino tetraacéticos y sus -
sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales
como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de regular
la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son por ejem-
20 plo almidones, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, áci-
dos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de eleva-
do peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas,
agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, gra-
sas animales y vegetales, y polímeros sólidos de alto peso
25 molecular (tales como polietilenglicoles). Preparados apro-
piados para la administración por vía oral pueden contener
en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

Se prefieren en el sentido de la presente solicitud, aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos, los siguientes:

7-ter-butil-4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-2-bencimidazolinona

4-(2-pivaloiloxi-3-ter-butilamino-propoxi)-6-metil-2-bencimidazolinona.

El invento es explicado con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos. Estos muestran algunas de las numerosas posibles variantes de procedimiento, que se pueden utilizar para la síntesis de los compuestos de acuerdo con el invento. Ellos no constituyen, sin embargo, ninguna limitación del objeto del invento.

Ejemplo 1

4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-6-metil-2-bencimidazolinona.

En una solución de 5,8 g de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropoxi)-5-metilbenceno en 150 ml de agua se introduce fosgeno en forma de corriente moderada en el espacio de aproximadamente 30 minutos. Después de barrer con nitrógeno se concentra hasta sequedad, y cristalizan en etanol 3,04 g (61 % de la teoría) de compuesto del título de punto de fusión 280-281°C (en forma de clorhidrato).

El compuesto diamínico necesario como producto intermedio puede ser preparado del siguiente modo:

Por nitración de 2-amino-5-metil-fenol previamente acetilado (punto de fusión 156-158°C) a 30°C con anhídrido de ácido acético en ácido acético glacial, se obtiene 1-acetoxi-2-acetamido-3-nitro-5-metil-benceno con punto de fusión 163-165°C.

La saponificación con ácido clorhídrico 2 N proporciona 2-amino-5-metil-3-nitro-fenol de punto de fusión 197 a 199°C.

A partir del compuesto precedente, después de reacción con 3-cloro-1,2-epoxipropano y lejía de sosa al 25 % a 75°C, se obtiene la 2-(2,3-epoxi-propoxi)-4-metil-6-nitro-anilina con punto de fusión 90-91°C.

La reacción del compuesto precedente con ter-butilamina en etanol y la subsiguiente hidrogenación catalítica sobre dióxido de platino conduce, después de acidificación con ácido clorhídrico, a triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-5-metil-benceno amorfo.

Ejemplo 2

4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-6-metil-2-bencimidazolinona

De manera análoga al modo de procedimiento mencionado en el Ejemplo 1 se obtiene, a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-5-metil-benceno, el compuesto del título con punto de fusión 286 - 288°C (en forma de clorhidrato).

La diamina empleada como producto intermedio es -
obtenida por reacción de la 2-(2,3-epoxi-propoxi)-4-metil-6-
nitro-anilina, descrita en el Ejemplo 1, con 2-propilamina
para formar 2-(2-hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi)-4-metil-
5 6-nitroanilina y subsiguiente hidrogenación catalítica.

Ejemplo 3

4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-7-metil-2-bencimidazo
linona

8,0 g de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-(2-hidro
10 xi-3-ter-butilamino-propoxi)-4-metil-benceno se disuelven -
en 220 ml de agua. Se introduce fosgeno y se filtran con -
succión los cristales precipitados. Después de recristaliza
ción en etanol con adición de carbón activo se obtienen 3,55
g (54 % de la teoría) de compuesto del título con un punto
15 de descomposición de 312°C (en forma de clorhidrato).

La etapa intermedia empleada en la reacción ante-
dicha se puede preparar del siguiente modo:

Se hace reaccionar 2,3-dinitro-4-metil-fenol (H. B.
Dadswell y J. Kenner, J. Chem. Soc. 1927, 583) con 3-cloro-
20 1,2-epoxipropano y lejía de sosa al 25 %. Con un rendimien-
to de 78 % se obtiene 2,3-dinitro-1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-
metil-benceno de punto de fusión 121-123°C.

El compuesto precedente es hecho reaccionar en -
etanol hirviendo con ter-butilamina para formar 2,3-dinitro-
25 1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-4-metil-benceno con
punto de fusión 104-106°C.

Por hidrogenación catalítica sobre dióxido de platino se obtiene a partir de ello 2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-4-metil-benceno amorfo, que es aislado en forma de triclorhidrato.

5 Ejemplo 4

4-2-hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-7-7-metil-2-bencimidazolinona

Análogamente al modo de procedimiento mencionado en el Ejemplo 3, a partir de triclorhidrato de 2,3-diamino-1-2-hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-7-4-metil-benceno se obtiene el compuesto del título con un punto de fusión de 305-307°C (en forma de clorhidrato).

La diamina empleada como producto intermedio es preparada por reacción del 2,3-dinitro-1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-metil-benceno, descrito en el Ejemplo 3, con 2-propilamina para formar 2,3-dinitro-1-2-hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-7-4-metil-benceno de punto de fusión 122-124°C y subsecuente hidrogenación catalítica.

15 Ejemplo 5

20 4-2-benzoiloxi-3-ter-butilamino-propoxi-7-7-metil-2-bencimidazolinona

Se agita 4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-7-metil-2-bencimidazolinona (preparada a partir del clorhidrato (Ejemplo 3) y metilato de sodio metanólico), durante 25 días a la temperatura ambiente, con la cantidad equimolecular de azida de ácido benzoico en dimetilformamida. El precipi-

tado cristalino es mezclado con ácido clorhídrico etéreo y después de concentrar es recristalizado en etanol. Se obtiene el compuesto del título de punto de fusión 216-218°C (en forma de clorhidrato).

5 Ejemplo 6

6-ter-butyl-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-benci
midazolinona

En una solución de 5,5 g de triclorhidrato de 5-ter-butyl-2,3-diamino-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno en 50 ml de agua se introduce fosgeno en exceso a 20-25°C, posteriormente se barre a fondo con nitrógeno, se concentra y el residuo se recoge en isopropanol. En tal caso se separan 2,3 g (43 % de la teoría) de compuesto del título, con punto de descomposición superior a 280°C, después de breve tiempo en forma cristalina (como clorhidrato).

El compuesto diamínico utilizado como producto intermedio puede ser preparado del siguiente modo:

Por hidrogenación de 3-ter-butyl-6-nitro-fenol en solución acuoso-etanólica sobre paladio-carbón se obtiene 6-amino-3-ter-butyl-fenol con un punto de descomposición 206-208°C, que después de acetilación con anhídrido de ácido acético en acetato de etilo/piridina proporciona 4-acetamido-3-acetoxi-1-ter-butyl-benceno de punto de fusión 109-110°C.

La reacción del precedente compuesto con ácido nítrico en anhídrido de ácido acético proporciona 2-acetamido-3-acetoxi-5-ter-butyl-nitrobenceno de punto de fusión 200 - 201°C.

En la saponificación ácida del precedente compues
to con ácido clorhídrico diluído se aísla 2-amino-5-ter-bu-
til-3-nitro-fenol de punto de fusión 180-181°C.

5 A partir del compuesto precedente resulta, en la
reacción con 3-cloro-1,2-epoxi-propano en lejía de sosa 2N,
4-ter-butil-2-(2,3-epoxi-propoxi)-6-nitro-anilina en forma
de aceite de color oscuro.

10 Por reacción del compuesto precedente con 2-propil-
amina se obtiene 4-ter-butil-6-nitro-2-β-hidroxi-3-(2-pro-
pilamino)-propoxi-7-anilina, que es aislada como clorhidrato
amorfo.

15 La hidrogenación del compuesto precedente en solu-
ción etanólica sobre dióxido de platino proporciona 5-ter-
butil-2,3-diamino-1-β-hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi-7-
benceno, que es aislado como triclorhidrato amorfo.

Ejemplo 7

6-ter-butil-4-(2-hidroxi-3-ter-butilaminó-propoxi)-2-bencimi-
dazolinona

20 Análogamente al modo de procedimiento descrito en
el Ejemplo 6 se obtiene el compuesto del título como clorhi-
drato con un punto de descomposición por encima de 300°C, a
partir de triclorhidrato de 5-ter-butil-2,3-diamino-1-(2-hi-
droxi-3-ter-butilaminopropoxi)-benceno.

25 El compuesto diamínico utilizado como producto in-
termedio puede ser sintetizado pasando por las siguientes -
etapas:

Por reacción de 4-ter-butil-2-(2,3-epoxi-propoxi)-
6-nitro-anilina con ter-butilamina se obtiene 4-ter-butil-
2-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropoxi)-6-nitro-anilina, que
es aislada en forma de clorhidrato de punto de descomposición
5 115-120°C.

La hidrogenación del precedente compuesto en solu-
ción etanólica sobre dióxido de platino proporciona 5-ter-
butil-2,3-diamino-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-
benceno, que es aislado en forma de triclorhidrato amorfo.

10 Ejemplo 8

6,7-dimetil-4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-2-bencimid-
dazolinona

En la solución acuosa de 7,2 g de triclorhidrato
de 2,3-diamino-4,5-dimetil-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-
15 propoxi)-benceno se introduce fosgeno tal como se describe
en los ejemplos precedentes. El residuo obtenido tras efec-
tuar concentración es recristalizado en 30 ml de etanol con
adición de carbón activo. Después de mezclar con 20 ml de -
acetato de etilo se obtienen 1,1 g (17 % de la teoría) del
20 compuesto del título de punto de fusión 308-310°C (en forma
de clorhidrato).

El compuesto diamínico necesario como etapa inter-
media es sintetizado a partir del 2-amino-4,5-dimetil-fenol
/bibliografía : E. Diepolder, Chem. Ber. 42, 2916 (1909)/,
25 del siguiente modo:

Se acetila el precedente fenol con anhídrido de -

ácido acético en acetato de etilo/piridina para formar 2-acetamido-1-acetoxi-4,5-dimetil-benceno (punto de fusión 156-168°C), que es nitrado a 20°C en anhídrido de ácido acético con ácido nítrico al 100 % en anhídrido de ácido acético. A partir de la mezcla de nitración se aísla con un rendimiento de 43 % el 2-acetamido-1-acetoxi-4,5-dimetil-3-nitro-benceno de punto de fusión 209-211°C.

Después de saponificar el compuesto precedente en ácido clorhídrico 2N se aísla 2-amino-4,5-dimetil-3-nitro-fenol con un punto de fusión 176-178°C.

El compuesto precedente es transformado con metilato de sodio metanólico en la sal sódica. Esta es hecha reaccionar en dioxano/dimetilformamida con 3-cloro-1,2-epoxi-propano en exceso a 75°C. Tras concentrar, el residuo es recogido en cloroformo, tratado con agua y carbón activo, y liberado del disolvente.

Este residuo amorfo de 2-amino-4,5-dimetil-1-(2,3-epoxi-propoxi)-3-nitro-benceno reacciona en etanol hirviendo con ter-butilamina para formar 2-amino-4,5-dimetil-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-3-nitrobenceno.

El compuesto precedente es hidrogenado cuantitativamente en etanol sobre dióxido de platino para formar 2,3-diamino-4,5-dimetil-1-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-benceno, el cual es aislado en forma de triclorhidrato.

25 Ejemplo 9

6,7-dimetil-4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -2-benci
midazolinona

Análogamente al modo de procedimiento indicado en el Ejemplo 8, se sintetiza el compuesto del título en forma de clorhidrato de punto de fusión 338-340°C, a partir de -
5 de triclorhidrato de 2,3-diamino-4,5-dimetil-1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-propilamino)-propoxi $\sqrt{7}$ -benceno.

El compuesto diamínico necesario como etapa intermedia es obtenido por reacción de 2-amino-4,5-dimetil-1-(2,3-
10 epoxi-propoxi)-3-nitrobenceno (Ejemplo 8) con 2-propilamina en etanol hirviendo y subsiguiente hidrogenación catalítica.

Ejemplo 10

4-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-6,7-ciclopenteno-2-
bencimidazolinona

15 Análogamente al modo de procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtiene el compuesto del título como clorhidrato con un punto de descomposición por encima de 280°C, a partir de triclorhidrato de 4,5-diamino-6-(2-hidroxi-3-ter-butilamino-propoxi)-indano.

20 El compuesto diamínico utilizado como producto intermedio puede ser preparado del siguiente modo:

La acetilación de 6-amino-5-indanol con anhídrido de ácido acético en acetato de etilo/piridina proporciona -
6-acetamido-5-acetoxi-indano de punto de fusión 157-158°C.

25 La reacción del compuesto precedente con ácido nítrico en anhídrido de ácido acético proporciona 5-acetamido

-6-acetoxi-4-nitro-indano de punto de fusión 168-170°C.

En la saponificación ácida del compuesto precedente con ácido clorhídrico diluido se aísla 6-amino-7-nitro-5-indanol de punto de fusión 196-198°C.

5 A partir del compuesto precedente resulta en la reacción con 3-cloro-1,2-epoxi-propano en lejía de sosa diluida, 5-amino-6-(2,3-epoxi-propoxi)-4-nitro-indano en forma de aceite oscuro.

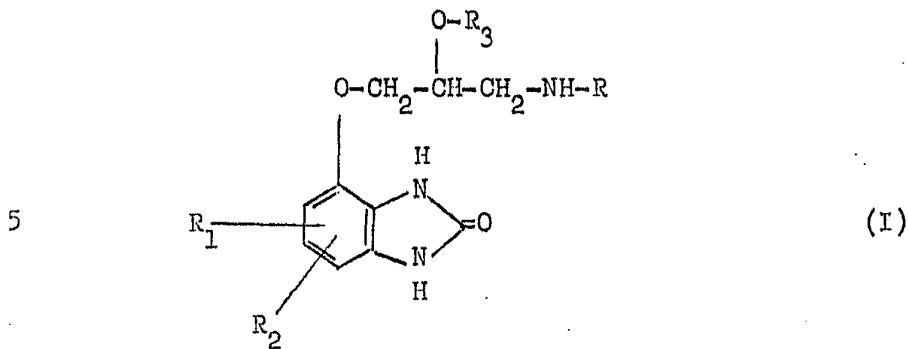
10 Por reacción del compuesto precedente con ter-butilamina se obtiene 5-amino-6-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropoxi)-4-nitro-indano, que es aislado con clorhidrato amorfo.

15 La hidrogenación del compuesto precedente en solución etanólica sobre dióxido de platino proporciona 4,5-diamino-6-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropoxi)-indano, el cual es aislado con triclorhidrato amorfo.

REIVINDICACIONES

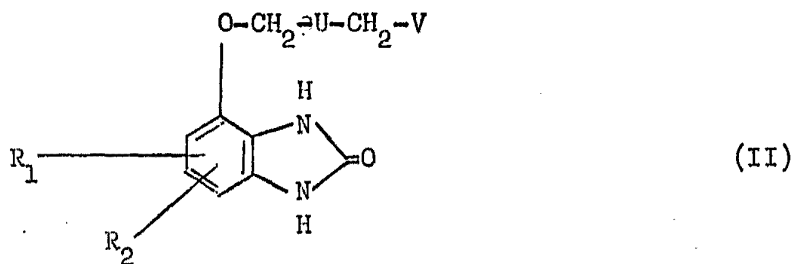
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona de la fórmula general

I



en la que R significa un radical alcohilo inferior, R₁ y R₂, que son iguales o diferentes, significan en cada caso un radical alcohilo inferior, de cadena recta o ramificado, o R₁ y R₂ significan en común un radical alcohileno, y R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo, pudiendo R₁ ó R₂ ser también hidrógeno, así como sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque , a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10



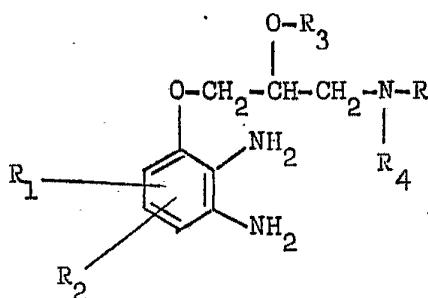
15 con un compuesto de la fórmula general III

W-R

(III)

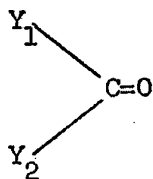
en las cuales R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indi-
 cados mientras que U representa el grupo >C=O ó >CH-OZ,
 poseyendo Z los significados del sustituyente R₃ o pudiendo
 5 ser también juntamente con V un enlace simple, y represen-
 tando uno de los radicales V y W un grupo amino y el otro un
 radical reactivo, y caso de que U signifique el grupo >C=O,
 se reduce a continuación; b) se hace reaccionar un compuesto
 de la fórmula general IV

10



(IV),

con un compuesto de la fórmula general V



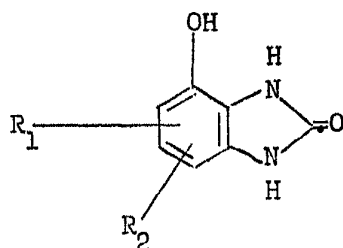
(V),

15

en las cuales R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba
 indicados, mientras que R₄ representa un átomo de hidrógeno
 o un grupo protector separable, Y₁ e Y₂ son iguales o dife-

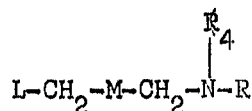
rentes y describen en cada caso un radical reactivo, y a continuación se separa de nuevo un grupo protector R_4 eventualmente presente; o c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VI

5



(VI)

con un compuesto de la fórmula general VII



(VII)

en las que R , R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados arriba indicados, mientras que M representa los grupos $>C=O$ ó $>CH-OZ$ poseyendo Z el significado del sustituyente R_3 o pudiendo también ser juntamente con L un enlace simple, y representando el radical L un radical reactivo, en el caso de que M signifique el grupo $>C=O$, se reduce a continuación y se separa de nuevo un grupo protector R_4 eventualmente presente, y a continuación de las reacciones, eventualmente se transforman compuestos de la fórmula general I en sales farmacológicamente compatibles, en donde eventualmente de antemano se acila el grupo hidroxilo en compuestos de la fórmula general

10

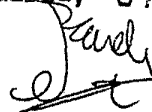
15

I, en los cuales R_3 significa hidrógeno.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-HIDROXI-2-BENCIMIDAZOLINONA"

Tal como se describe y reivindica en la presente
5 Memoria Descriptiva, que consta de ventitres hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 AGO. 1978

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. L. ...', written over the typed date.