

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

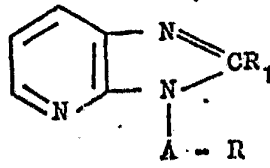
10	ES	11	NUMERO	11	A1
		21	473201		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			8-9-1978		

5 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCIÓN

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
39919/77 parcial	26-9-1977	GRAN BRETAÑA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//AGAK	
54 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-AZABENCIMIDAZOLES"		
71 SOLICITANTE (ES)		
DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/Dr.Stm-El 7200 PH)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Walter von Bebenburg, Dr. Istvan Szelenyi, Dr. Klaus Thiemer.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-69.693)		

Se conocen compuestos de la fórmula



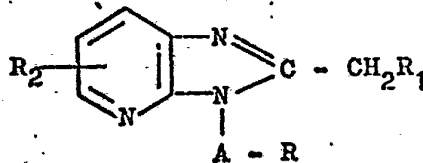
5

en donde el anillo piridino contiene un grupo nitro, R_1 es hidrógeno, halógeno, un grupo alcohilo, alcoxi, alcoholmercapto, hidroxilo o mercapto, A representa un grupo alcohileno C_1-C_5 y R representa un grupo dialcoholamino o un grupo piperidino, pirrolidino, piperazino o morfolino. Estos compuestos poseen un efecto excitador sobre el sistema nervioso central especialmente un efecto analéptico (patente francesa 1.290.128).

10

15

Además se conocen compuestos de la fórmula



20

en donde A y R tienen los significados antes indicados, R_1 es un radical fenilo o un radical fenilo sustituido con átomos de halógeno, grupos alcohilo, alcoxi o alcoholmercapto y R_2 es hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi, un grupo amino o un grupo nitro. Para estos compuestos se indica un efecto analgésico (patente francesa 1.273.371).

25

30

La invención se refiere a los objetos definidos en las reivindicaciones.

Los compuestos conformes a la invención poseen los siguientes efectos sorprendentes: manifiestan por ejemplo un efecto secretolítico, licuador de moco inhibidor de la secreción gástrica y protector frente a úlceras. Además favorecen la formación de NANA, (=ácido N-acetilneurámico) en la mucosa gástrica y poseen un efecto protector sobre la mucosa gástrica. Además favorecen la curación de lesiones y de úlceras. A la invención le incumbe por consiguiente la misión de poner a disposición compuestos con propiedades farmacodinámicas favorables, que puedan utilizarse como medicamentos.

Los grupos alcohilo, grupos alcanóilo, grupos alcoxi, grupos alcoholmercpto, grupos monoalcoholamino y dialcoholamino, que entran en consideración como significados para los radicales R_1 hasta R_5 , pueden ser de cadena recta o ramificados; igualmente el grupo alcoholeno A puede ser de cadena recta o ramificado. Especialmente los radicales alcohilo constan, en los grupos mencionados anteriormente, de 1 -- 4 átomos de carbono, preferentemente de 1, 2 ó 3 o bien de 1 ó 2 átomos de carbono. El grupo alcanóilo (significado de R_1 , R_2 o en el radical R_3) consta por ejemplo de 2 -- 5, preferentemente de 2 -- 4 átomos de carbono. El grupo alcoholeno A consta especialmente de 2, 3 ó 4, preferentemente de 2 ó 3 átomos de carbono. Si los radicales R_4 y R_5 significan átomos de halógeno, se trata por ejemplo de flúor, cloro o bromo, especialmente de flúor o cloro. Si el grupo $-NR_1R_2$ forma el anillo heterocíclico de 5 hasta 7 miembros, se trata por ejemplo del anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperazino, homopiperidino o morfolino.

Con respecto al procedimiento:

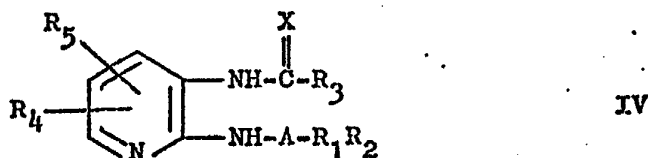
El procedimiento puede realizarse con o sin disolventes (por ejemplo en masa fundida) a temperaturas comprendidas entre 0 y 250°C. Como disolventes o medios de suspensión entran en consideración por ejemplo: agua, alcoholes alifáticos saturados (especialmente alcoholes inferiores), hidrocarburos aromáticos (tolueno, xileno) hidrocarburos aromáticos halogenados (1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno), hidrocarburos clorados alifáticos (tetracloroetileno, cloruro de metileno), dioxano, amidas de ácidos carboxílicos alifáticos (dimetilformamida), dimetilsulfóxido, piridina, glicoles alifáticos (etilenglicol), hexametiltriámina de ácido fosfórico. El compuesto de la fórmula III puede servir igualmente como disolvente o medio de suspensión y se emplea en este caso eventualmente en exceso. Eventualmente la reacción se realiza en presencia de agentes de condensación. Como tales agentes de condensación entran en consideración por ejemplo: ácidos minerales (ácido sulfúrico, ácido fosfórico), halogenuros de ácidos inorgánicos (PCl_3 , $SOCl_2$, oxiclорuro de fósforo), cloruros metálicos (cloruro de zinc), ésteres alcohólicos inferiores de ácido fosfórico, piridina o sales de piridina (por ejemplo con hidrácidos halogenados, tales como HCl), aminas terciarias, alcoholatos de metales alcalinos. Si el compuesto de la fórmula III constituye un ácido, éste puede utilizarse también en forma de su sal de metal alcalino.

Eventualmente el procedimiento se realiza separando por destilación el agua resultante en la condensación, al mismo tiempo o a continuación en presencia de un

-disolvente no miscible con agua (xileno, triclorobenceno, tetracloroetileno o cloruro de metileno).

Si en el componente de reacción III Y es el grupo $-O-COR_3$, Y significa especialmente un grupo alcanoloxi C_1-C_6 . Por ejemplo el compuesto III es el anhídrido de ácido de un ácido carboxílico alifático C_1-C_6 . Como halogenocianógenos entran en consideración por ejemplo bromocianógeno, clorocianógeno o yodocianógeno.

El procedimiento puede realizarse eventualmente también aislando un compuesto intermedio de la fórmula



y a continuación ciclizando.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden obtenerse por ejemplo tal como sigue: Una 2-halógeno-3-nitro-piridina (2-cloro-3-nitro-piridina o 2,5- ó 2,6-dicloro-3-nitro-piridina) se hace reaccionar a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C con una amina $H_2N-A-NR_1R_2$ en un disolvente polar (alcoholes alifáticos, mezclas de alcohol y agua, dimetilformamida, dioxano o también un exceso del compuesto $R_1R_2N-A-NH_2$) con o sin adición de usuales aditivos fijadores de ácidos, intercambiándose el átomo de cloro en posición 2. El compuesto obtenido de esta manera (fórmula II con un grupo nitro en lugar de $-NH_2$ en posición 3), puede o bien ser reducido directamente para formar la amina de la fórmula II o se puede in

tercambiar eventualmente un átomo de cloro en posición 6 por el radical R_4 . A continuación de esto se efectúa la reducción del grupo nitro.

5 Para la preparación de compuestos de partida correspondientes que en posición 6 tienen un átomo de flúor o de bromo, por ejemplo la correspondiente 3-nitro-6-cloro-
-piridina, que contiene en posición 2 el radical $-NH-A-$
 $-NR_1R_2$, se calienta con una solución acuoso-alcohólica saturada de amoníaco en un autoclave a 100 hasta 120°C duran
10 te algunas horas (2 hasta 4) y el derivado de 6-aminopiridina formado en este caso se diazota a continuación de manera conocida y, según las condiciones de la reacción de Sandmeyer o de la reacción de Sandmeyer modificada, se ha
ce reaccionar con calentamiento en presencia de iones de fluoruro o de bromuro y/o correspondientes sales de cobre monovalente ($CuBr$, $CuCl$) o también de iones fluoroborato.
15 Como disolventes son adecuadas para esto mezclas de alcohol y agua, o mezclas de agua, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Para la preparación de los derivados fluorados se puede también descomponer térmicamente los fluoroboratos de diazonio secos.

El intercambio de cloro o bromo (especialmente en posición 6) por otros significados de R_4 puede efectuarse mediante reacción con alcoholatos de metales alcalinos inferiores, hidróxidos de metales alcalinos, hidrogenosulfuros de metales alcalinos, amoníaco, o bien monoalcoholaminas o dialcoholaminas inferiores, obteniéndose los correspondientes compuestos, en que R_4 es un grupo
25 alcoxi C_1-C_6 , grupo hidroxilo, grupo mercapto, grupo amino, grupo monoalcohol C_1-C_6 amino o grupo dialcohol C_1-C_6 ami
30

no. Estas reacciones se realizan por lo general en alcoho
les (metanol, etanol, tetrahidrofurano), eventualmente con
un exceso del componente básico a temperaturas compendi-
das entre 0 y 250°C. Los compuestos, en que R₄ es un gru
5 po alcohilmercapto, se obtienen a partir de los correspon
dientes compuestos mercápticos mediante alcoholación usual.
Compuestos de partida, en los que R₄ ó R₅ significan un
átomo de bromo, pueden ser bromados también a partir de
correspondientes compuestos, en los que R₄ ó R₅ es = OH,
10 por medio de agentes de bromación tales como POBr₃, PBr₅
ó SOBr₂, eventualmente en un medio inerte, a temperaturas
entre 20 y 200°C. La preparación de compuestos de partida,
en que R₄ ó R₅ es = F, puede efectuarse también, de manera
modificada, añadiendo a una solución de compuestos corres
15 pondientes, en que R₄ ó R₅ significa un grupo amino, pau
latinamente NaNO₂ en ácido fluorhídrico acuoso concentra
do, a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, o introdu
ciendo una lenta corriente de gases nitrosos.

La reducción del grupo nitro en posición 3
20 se efectúa según métodos conocidos, por ejemplo catalíti
camente con níquel Raney, con catalizadores de platino o
paladio en disolventes tales como alcohol, dioxano, dime
tilformamida etc, a presiones de hidrógeno comprendidas
entre 1 y 100 bar o con agentes reductores tales como hie
25 rro/ácido clorhídrico, cloruro de estaño divalente, triclor
ruro de titanio, LiAlH₄ o sus modificaciones (productos
de alcoholisis parcial), en disolventes tales como agua,
alcoholes alifáticos, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano
o etilenglicoléteres, a temperaturas comprendidas entre
30 0 y 100°C.

Compuestos de la fórmula II, en que R_4 es un grupo amino, pueden obtenerse también por medio de la reducción, indicada anteriormente, de correspondientes compuestos de dinitro-piridina (con el radical $-NH-A-NR_1R_2$ en posición 2)

5

Compuestos de partida de la fórmula II, en que R_4 y/o R_5 es un átomo de halógeno, pueden obtenerse también por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula II, en que R_4 y/o R_5 es hidrógeno, introduciendo un átomo de cloro o un átomo de bromo mediante reacción nucleófila. Esto se efectúa por ejemplo con sales de metales alcalinos de ácido clórico o de ácido brómico en presencia de ácidos minerales fuertes (HCl, HBr) a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C.

10

15

Los productos del procedimiento pueden eventualmente ser alcoholados, por ejemplo compuestos de la fórmula I, en que R_3 significa un grupo amino. Igualmente, compuestos en que R_1 y/o R_2 es hidrógeno, pueden ser transformados mediante alcoholación en los correspondientes compuestos monoalcoholamínicos o dialcoholamínicos.

20

Además, compuestos de la fórmula I, en que R_4 es un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, pueden ser alcoholados para formar compuestos en los que R_4 significa ahora un grupo monoalcoholamino o dialcoholamino o un grupo alcoxi o alcoholmercapto. Estas alcoholaciones se efectúan de manera conocida en sí. Como agentes de alcoholación entran en consideración por ejemplo: ésteres de la fórmula de Alcohol-Hal, $ArSO_2O$ -Alcoholo y $SO_2(O$ -Alcoholo) $_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo) y Ar un radical aromático, tal como por

25

30

ejemplo un radical fenilo o naftilo sustituido eventualmen-
te con uno o varios radicales alcohilo inferiores y siendo
alcohilo un grupo alcohilo con 1 -- 6 átomos de carbono.
Ejemplos son éster alcohílico C_1-C_6 de ácido para-tolueno
5 sulfónico, sulfatos de dialcohilo C_1-C_6 inferiores y simi-
lares. La reacción de alcoholación se efectúa eventualmen-
te con adición de usuales agentes fijadores de ácidos, ta-
les como carbonatos de metales alcalinos, piridina u otras
aminas terciarias usuales, a temperaturas comprendidas en-
10 tre 0 y 150°C en disolventes inertes, tales como alcoho-
les, dioxano, dimetilformamida, hidrocarburos aromáticos,
tales como benceno, tolueno o acetona.

Eventualmente se puede proceder en el caso de
la alcoholación también preparando primeramente un compues-
15 to de metal alcalino a partir del compuesto que ha de ser
alcoholado, haciéndolo reaccionar en un disolvente inerte,
tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con
un metal alcalino, un hidruro de metal alcalino o una ami-
da de metal alcalino (especialmente sodio o compuestos de
20 sodio) a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, y a
continuación añadiendo el agente de alcoholación (por
ejemplo si se parte de un compuesto en que R_3 es hidróge-
no).

Productos del procedimiento de la fórmula I,
25 en que R_3 es un grupo amino y/o R_1 es hidrógeno, R_2 es hi-
drógeno o un grupo alcohilo C_1-C_6 , pueden estar acilados
en el grupo NH_2 o en el grupo $-NR_1R_2$ por medio de un gru-
po alcanoilo de 2 hasta 6 átomos de carbono.

Esta acilación puede efectuarse en disolven-
30 tes o medios de suspensión inertes, tales como dioxano,

dimetilformamida, benceno, tolueno, a temperaturas comprendidas entre 0 y 200°C, preferentemente entre 20 y 150°C. Como agentes de acilación entran en consideración: cetenas así como halogenuros de ácidos (cloruros, bromuros, yoduros), anhídridos o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos con 2 hasta 6 átomos de carbono, eventualmente con adición de un agente fijador de ácidos, tal como carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalinos, o una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. En el caso de los ésteres se trata especialmente de los formados con alcoholes alifáticos inferiores. En la acilación se puede proceder también preparando primeramente un compuesto de metal alcalino a partir del compuesto que se ha de hacer reaccionar, haciéndose reaccionar a éste en un disolvente inerte, tal como dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno con un metal alcalino, con hidruros de metales alcalinos o con amidas de metales alcalinos (especialmente sodio o compuestos de sodio) a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, y a continuación añadiendo el agente de acilación.

Eventualmente el agente de acilación puede emplearse también en exceso. Es posible también acilar en algunos casos directamente con un ácido carboxílico alifático de 2 -- 6 átomos de carbono, con adición de agentes de condensación adecuados, tales como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o por ejemplo 1-etil-2-etoxi carbonil-dihidroquinolina.

En lugar de los agentes de alcoholación y de acilación citados pueden emplearse también otros agentes químicamente equivalentes, habituales en la química (véa

se por ejemplo también : L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic Syntheses", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1º, páginas 1303 -- 1304 y volumen 2º, página 471), Evidentemente, pueden separarse también nuevamente de manera conocida grupos acilo presentes en compuestos de la fórmula I.

Es posible también proteger, durante la acilación, grupos acilables funcionales individuales, que no han de ser acilados, por medio de acilación previa con derivados de ácidos usuales; por consiguiente tales grupos son protegidos por medio de grupos protectores usuales. Tales grupos protectores pueden ser separados nuevamente a continuación de manera conocida en sí. Esta separación se efectúa por ejemplo en medios acuosos, acuoso-alcohólicos o también en mezclas a base de acetona con agua y/o alcoholes o también en alcoholes puros en presencia de álcalis, tales como hidróxido de potasio, etilato de sodio, carbonato de potasio o también aminas terciarias o incluso aminas secundarias o primarias, estando presentes estas sustancias preferentemente en cantidades equivalentes. La separación puede efectuarse también en alcoholes de bajo peso molecular con adición de pequeñas cantidades de ácidos fuertes (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico). Las temperaturas para la separación de los grupos acilo están generalmente entre 0 y 150°C.

Compuestos básicos de la fórmula general I pueden ser transformados en las sales según métodos conocidos. Como aniones para estas sales entran en consideración los radicales de ácidos conocidos y terapéuticamente empleables. Ejemplos de tales ácidos son: H_2SO_4 ,

ácido fosfórico, hidrácidos halogenados, ácido etilendiaminotetraacético, ácido sulfámico, ácido bencensulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido guayazulensulfónico, ácido maleico
5 ácido fumérico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido acetaminoacético, ácido oxietanosulfónico.

10 A partir de las sales de los compuestos pueden prepararse de manera usual nuevamente las bases libres, por ejemplo mediante tratamiento en una solución en un medio orgánico, tal como alcoholes (metanol) con carbonato de sodio o lejía de sosa.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes también en formas tautómeras, pudiendo entonces estar presentes total o parcialmente en una de las posibles formas tautómeras. En general se presenta un equilibrio en las condiciones normales de trabajo y de conservación.
20

Los compuestos de la fórmula I, que contienen átomos de carbono asimétricos y resultan por lo general como racematos, pueden ser desdoblados de manera conocida en sí en los isómeros ópticamente activos por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo. No obstante, también es posible utilizar de antemano una sustancia de partida ópticamente activa, obteniéndose entonces como producto final una correspondiente forma diastereoisómera u ópticamente activa.
25

30 Los compuestos conformes a la invención son

5 adecuados para la preparación de composiciones farmacéu-
cas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pue-
den contener uno o varios de los compuestos conformes a
la invención o también mezclas de los mismos con otras sus-
tancias farmacéuticamente activas. Para la producción de
los preparados farmacéuticos pueden emplearse las sustan-
cias auxiliares y excipientes farmacéuticos usuales. Los
medicamentos pueden administrarse por vía enteral, paren-
teral, oral o perlingual. Por ejemplo, la administración
10 puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras,
grageas, supositorios, pomadas, jaleas, cremas, polvos,
líquidos, polvos para espolvorear o aerosoles. Como lí-
quidos entran en consideración por ejemplo: soluciones o
suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o
15 suspensiones acuosas y oleosas inyectables.

Ejemplo 1

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-cloro-7-aza-bencimida-
zol.

20 La solución de 80 g de 2-(2-dietilaminoetil
amino)-3-amino-6-cloropiridina en 900 ml de dioxano se
mezcla con agitación con 32 ml de piridina y 36,6 ml de
éster etílico de ácido clorofórmico y se agita durante
una hora. El producto resultante en este caso se lava con
25 agua y se seca (2-(2-dietilaminoetilamino)-3-carboetoxi
amino-6-cloropiridina, punto de fusión: 205 -- 206°C) y
a continuación se funde con agitación ocasional y se man-
tiene durante 3 horas a 190 -- 210°C. Después del enfria-
miento, la masa fundida solidificada se recristaliza en
30 metanol con adición de carbón activo y HCl isopropanóli-

co. Punto de fusión del clorhidrato 252 -- 254°C; rendimiento: 52,8 g.

Preparación del material de partida:

5 A una mezcla de 250 g de 2,6-dicloro-3-nitropiridina, 100 g de carbonato de potasio, y 1,5 litros de etanol se añaden gota a gota con agitación a temperatura ambiente 180 g de N,N-dietil-etilendiamina. En este caso sube la temperatura transitoriamente a 40°C. Se agita en conjunto durante 2 horas, a continuación se filtra con succión la 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-cloropiridina precipitada de color amarillo, se lava a fondo con agua y se recristaliza en etanol. Punto de fusión 52 - 53°C (rendimiento: 234 g).

15 90 g de este compuesto nitrado se hidrogenan a continuación a 80 bar y 50°C con adición de 40 g de níquel Raney y 100 g de sulfato de magnesio en 900 ml de dioxano. Después de terminada la reducción, la solución de hidrogenación es liberada respecto del catalizador bajo nitrógeno. El filtrado obtenido de esta manera puede emplearse directamente para la reacción con formación del anillo de bencimidazol.

Ejemplo 2

25 1-(2-acetilaminoetil)-2-hidroxi-6-cloro-7-aza-bencimidazol.

30 La preparación se efectúa análogamente al ejemplo 1 mediante reacción de 9,9 ml de éster etílico de ácido clorofórmico con la solución de hidrogenación, a partir de 25,8 g de 2-(2-acetilaminoetilamino)-3-nitro-6-cloropiridina. El producto precipitado se cicliza análogo

gamente al ejemplo 1 mediante fusión a 200 - 220°C y el producto de reacción se recristaliza en metanol con adición de carbón activo.

Rendimiento: 5,5 g; punto de fusión 221 - 222°C.

5

Ejemplo 3

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-metilamino-7-aza-benzimidazol

10

27 g de 2-(dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-metilaminopiridina se hidrogenan en dioxano análogamente al ejemplo 1 y la solución de hidrogenación se hace reaccionar con 9,9 ml de éster etílico de ácido clorofórmico, añadiéndose 13,8 ml de trietilamina. De la mezcla de reacción se filtra con succión después de 2 horas el clorhidrato de trietilamina, se lava con dioxano y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se calienta bajo nitrógeno a 180°C. Después de 8 horas está ciclizado un 90% de la sustancia (cromatograma en capa delgada). El producto de reacción obtenido de esta manera se cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente 95% de cloroformo, 4% de metanol, 1% de amoníaco acuoso). La zona de la columna que contiene la sustancia deseada, se separa por corte, se eluye con metanol y los eluatos se concentran. A partir del residuo, mediante digestión con acetato de etilo, se obtienen 4 g de sustancia cristalina, pura. Punto de fusión 116 - 118°C.

15

20

25

Ejemplo 4

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-isopropoxi-7-aza-benci-

30

midazol

42,5 g (0,144 moles) de 2-(dietilaminoetil)-
-3-nitro-6-isopropoxipiridina se hidrogenan, como en el
ejemplo 1, en 450 ml con 20 g de níquel Raney, se separa
5 el catalizador por filtración, se concentra el filtrado
por evaporación al vacío, y se mezcla con agitación el
residuo siruposo en porciones con 30,4 g de 1,1'-carbonil
diimidazol. Con ello la temperatura asciende paulatinamen
te desde 38° hasta 74°C. Después se calienta aún durante
10 20 minutos en un baño de agua. La mezcla se mezcla con
agua, entonces se extrae por agitación una vez con 400 y
una vez con 200 ml de cloroformo, se lava la capa orgáni
ca con agua, y se seca. La solución de cloroformo se con
centra entonces por evaporación al vacío, el residuo se
15 disuelve en 250 ml de acetona, se añade en exceso una so
lución etanólica de HCl, y a ella se añaden 250 ml de
éter. El aceite precipitado cristaliza paulatinamente. Es
te cristaliza en 100 ml de isopropanol.

Rendimiento: 16 g; punto de fusión: 206 -
20 -207°C.

Ejemplo 5

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-metoxi-7-aza-bencimidazol

La solución de hidrogenación filtrada a ba
25 se de 28 g de 2-(dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-metoxipi
ridina en 450 ml de dioxano (10 g de níquel Raney, a 50
bar y 65°C) se mezcla con agitación con 11,25 g de éster
etílico de ácido clorofórmico. Después de agitar durante
3 horas se filtra con succión el compuesto carboetoxílico
abierto y se calienta con agitación a 180°C y se mantiene
30

(MLF)

durante una hora a esta temperatura. La masa fundida enfriada se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 7,6 g; punto de fusión 216 -
- 217°C.

5 Ejemplo 6

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-etoxi-7-aza-bencimidazol

10 El compuesto se prepara análogamente al ejemplo 5, partiendo de 20 g de 2-(dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-etoxipiridina y 8 g de éster etílico de ácido clorofórmico. La base se disuelve en acetona y mediante adición de HCl etanólico al 30% se prepara el clorhidrato, que se separa por cristalización en estado puro.

15 Rendimiento: 10 g; punto de fusión del clorhidrato 184 - 186°C.

Ejemplo 7

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-n-propoxi-7-aza-bencimidazol

20 El compuesto se prepara análogamente al ejemplo 5 ó al ejemplo 6, partiendo de 36 g de 2-(dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-n-propoxipiridina y 13,5 g de éster etílico de ácido clorofórmico.

25 Rendimiento: 24 g; punto de fusión del clorhidrato 210 - 212°C.

Ejemplo 8

1-(3-dietilaminopropil)-2-hidroxi-6-cloro-7-aza-bencimidazol

ejemplo 1, a partir de 20 g de 2-(3-dietilaminopropilamino)-3-amino-6-cloropiridina y 9 ml de éster etílico de ácido clorofórmico.

Punto de fusión del clorhidrato 203 - 205°C;
rendimiento: 14 g.

Ejemplo 9

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-dimetilamino-7-azabenzimidazol

Una solución de 59 g de 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-amino-6-dimetilaminopiridina en 900 ml de dioxano se mezcla con agitación con 22 ml de piridina y 27 ml de éster etílico de ácido clorofórmico, se agita durante una hora, se concentra por evaporación en vacío y el residuo se calienta durante dos horas a 190°C. Después del enfriamiento se recristaliza en isopropanol con adición de carbón activo. Se obtiene el producto de reacción como clorhidrato del punto de fusión 166 - 169°C; rendimiento: 10,5 g.

Preparación de la sustancia de partida:

En una solución de 70 g de 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-cloropiridina en 350 ml de n-propanol se introducen 67 g de dimetilamina gaseosa. Después de 2 horas se concentra en vacío la solución y el residuo de evaporación se reduce en presencia de níquel Raney, tal como está descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

1-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-metilmercapto-7-azabenzimidazol

29 g de 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-amino-6-metilmercapto-piridina (producto bruto) se mezclan con 25 g de 1,1'-carbonildiimidazol y la mezcla se calienta a 130°C con agitación. Después de 15 minutos se enfría, la masa fundida caliente se mezcla, agitando, con agua,

La base cristalizada se filtra con succión.

A partir de una solución de la base en isopropanol se precipita la base mediante adición de HCl isopropanólico al 30%. El clorhidrato se recristaliza en etanol. Rendimiento: 12 g; punto de fusión del clorhidrato 206 - 208°C.

Preparación de la sustancia de partida

30 g de 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-metilmercapto-piridina en 300 ml de tetrahidrofurano se mezclan con agitación con 23 g de grava de aluminio activado, subiendo la temperatura a 60°C. Después del enfriamiento se agita todavía durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtra con succión el hidróxido de aluminio y el filtrado se evapora a sequedad en vacío. El producto obtenido de esta manera se continúa elaborando directamente.

Ejemplo 11

1-(2-morfolinoetil)-2-hidroxi-6-metoxi-7-aza-bencimidazol

18 g de 2-(morfolinoetilamino)-3-nitro-6-metoxipiridina se hidrogenan catalíticamente de forma análoga al ejemplo 1, la solución de hidrogenación se concentra por evaporación en vacío tras filtrar con succión el catalizador, y el residuo siruposo se mezcla agitando con 17 g de 1,1'-carbonildiimidazol, subiendo la temperatura a 120-130°C. Después de una hora la masa fundida se mezcla con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua.

se seca, se concentra y el residuo se disuelve en isopropanol. La base cristaliza y es recrystalizada en etanol. A partir de ella, se prepara clorhidrato en acetona mediante adición de HCl etanólico al 20%.

5 Rendimiento: 5 g; punto de fusión del clorhidrato 242 - 244°C.

Ejemplo 12

1-(2-dietilaminoetil)-2-amino-6-metoxi-7-aza-bencimidazol

10 La solución de reacción obtenida mediante hidrogenación a 50 bar y 40 - 50°C de 60 g de 2-(2-dietilaminoetilamino)-3-nitro-6-metoxipiridina en 450 ml de etanol con 20 g de níquel Raney se separa del catalizador por filtración y el filtrado se mezcla con agitación con 26 g de bromocianógeno. La temperatura sube a 40°C. Seguidamente se continúa agitando todavía durante 3 horas a esta temperatura. Se deja reposar a lo largo de la noche, se filtra con succión el producto precipitado, y se le lava con etanol. El producto bruto se disuelve en agua, se alcaliniza con amoníaco, y la base oleosa cristaliza después de algún tiempo. Esta se filtra con succión, se lava, se disuelve en isopropanol y se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico al 20%. El clorhidrato precipitado se recrystaliza una vez más en etanol. Rendimiento: 18 g; punto de fusión del clorhidrato 265 - 270°C.

15

20

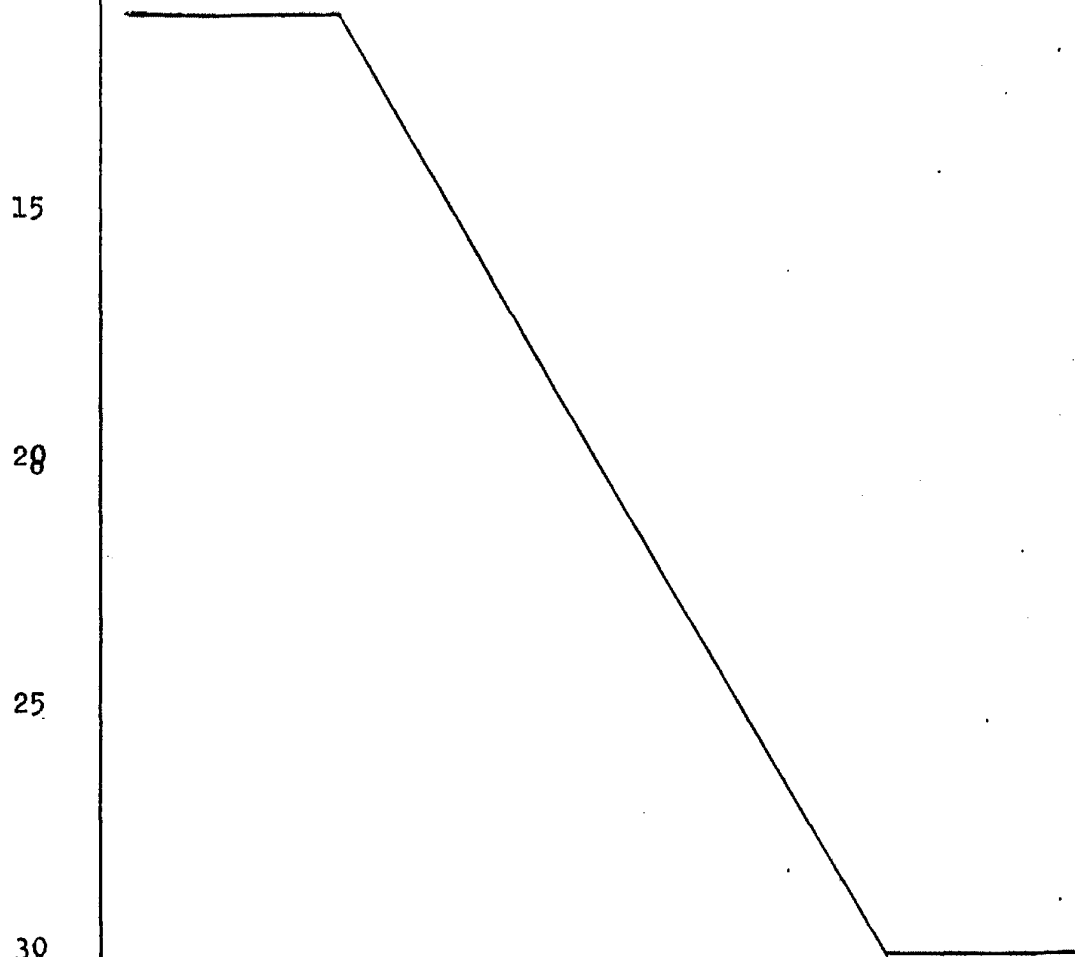
25

Ejemplo 13

1-(2-N-acetil-N-metilamino-etil)-2-hidroxi-6-cloro-7-aza-bencimidazol

30 21 g de 1-(2-acetilamino-etil)-2-hidroxi-6-

-cloro-7-aza-bencimidazol se disuelven en 150 ml de dimetil formamida, a continuación se añaden en porciones a temperatura ambiente, con agitación, 2,64 g de hidruro de sodio (al 80%, en aceite blanco), se agita posteriormente durante media hora y a continuación se añaden gota a gota 11,4 g de yoduro de metilo. Después de 3 horas se filtra con succión el yoduro de sodio precipitado, el filtrado se concentra en vacío, y el residuo se mezcla con agua. La sustancia precipitada se lava con agua. Rendimiento: 8 g; punto de fusión 166 - 167°C.



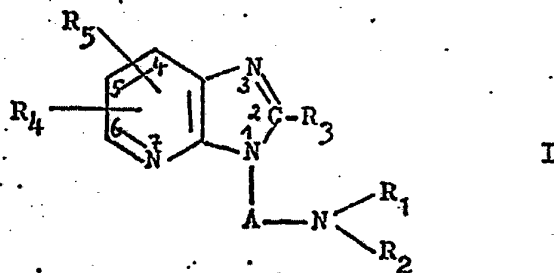
22098

MPB.-

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de 7-azabencimidazoles de la fórmula general



20 en que los radicales R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, grupos alcoholo C_1-C_6 o grupos alcoilo C_2-C_6 o en que el grupo $-NR_1R_2$ forma un anillo heterocíclico saturado de 5 hasta 7 miembros, que puede contener también otro átomo de oxígeno o de nitrógeno, R_3 es

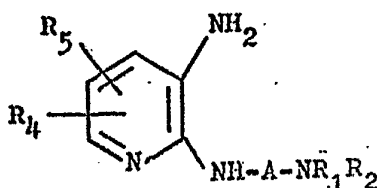
25 un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo monoalcohol C_1-C_6 amino, un grupo di-alcohol C_1-C_6 amino, o un grupo alcoilo C_1-C_6 -amino, R_4 significa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo monoalcohol C_1-C_6 amino, un grupo

30 di-alcohol C_1-C_6 amino, un grupo mercapto, un grupo

30088

RS

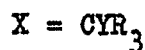
alcohol C_1-C_6 mercapto, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 , R_5 significa hidrógeno o un átomo de halógeno y A significa un grupo alcoholeno C_2-C_6 y sus sales, que se ca
 5 racteriza porque se condensa para formar el anillo imidazol un compuesto de la fórmula general



II

10

en que A y R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen los significados indica
 15 dos anteriormente, con un compuesto de la fórmula



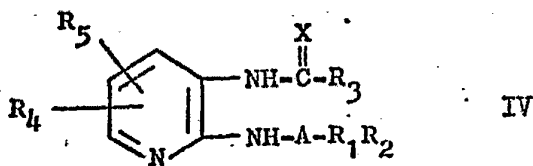
III

en que X es oxígeno, azufre, $(\text{OR}_6)_2$ o $(\text{SR}_6)_2$ y R_6 repre
 20 senta un radical alcoholo C_1-C_6 o en que X es el grupo
 $>\text{NR}_7$ y R_7 significa hidrógeno o un radical alcoholo C_1-C_6
 e Y representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un
 grupo mercapto, un grupo alcohol C_1-C_6 mercapto, un grupo
 25 amino, un grupo monoalcoholamino o dialcoholamino con ra
 dicales alcoholo C_1-C_6 o el grupo $-\text{O}-\text{COR}_3$ y pudiendo ser
 el compuesto $\text{X}=\text{CYR}_3$ también carbonildiimidazol, COCl_2 o
 un halogenocianógeno y los compuestos obtenidos se alcoh
 30 lan y/o acilan eventualmente y se transforman eventualmen
 te en las sales.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación

1ª, que se caracteriza porque primeramente se aisla un compuesto intermedio de la fórmula



10 que ha resultado por reacción de un compuesto III con el grupo amino en posición 3 del compuesto de la fórmula II, y aquél se transforma a continuación en el compuesto I.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque en la fórmula I R_1 y R_2 son dos grupos alcohilo- C_1-C_6 iguales o porque el grupo $-NR_1R_2$ es un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino, homopiperidino, piperazino o homopiperazino, R_3 es un grupo hidroxilo y R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo monoalcohol C_1-C_6 amino, un grupo dialcohol C_1-C_6 amino, un grupo mercapto, un grupo alcohol C_1-C_6 mercapto, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 y A representa un grupo alcohileno C_2-C_6 y R_5 es H.

20

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 7-AZABENCIMIDAZOLES.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

30

30088

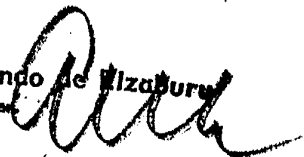
Fig

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08.SET.1978

5

P.A. Fernando de Vizcarra
Por Poder



10

15

20

25

30

30088

MPB.-

