

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

55809

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.II.1965 (P 107 276)

Pierwszeństwo: 05.II.1964 dla zastrz.
1 i 2
Szwajcaria

Opublikowano: 10.IX.1968

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d 49/38

UKD

Twórca wynalazku: dr Fritz Hunziker

Właściciel patentu: dr A. Wander A. G., Berno (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolonu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolonu (2-keto-benzimidazoliny) podstawionych zasadowo przy azocie o wzorze 1, jak również ich soli addycyjnych z kwasami. We wzorze 1 R oznacza prostą lub rozgałęzioną resztę alkilenową zawierającą 2—4 atomów węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub razem z R₂ oznaczają resztę alkilenową o 2—4 atomach węgla, prócz tego R₂ oznacza resztę alkilową o 1—3 atomach węgla lub razem z R₃ oznaczają resztę alkilenową o 4—6 atomach węgla, poza tym R₃ oznacza atom wodoru lub resztę alkilową o 1—3 atomach węgla; R₄ znajduje się w pozycji 5 lub 6 i oznacza atom wodoru, chlorowca lub resztę alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla, a R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca lub resztę alkilową o 1—3 atomach węgla.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że benzimidazon o wzorze 2, w którym R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, traktuje się estrem alkoholu o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, dioksan, dwumetyloformamid, sulfotlenek metylu i ich mieszaniny, korzystnie w podwyższonej temperaturze i ewentualnie w obecności środka kondensującego. Jako estry stosuje się estry kwasów nieorganicznych i organicznych, np. estry kwasów chlorowcowodorowych, kwasu siarkowego, sulfonowego lub wę-

2

glowego. Przy stosowaniu estrów kwasu węglowego reakcję można prowadzić bez środka kondensującego, podczas gdy w przypadku stosowania innych estrów należy stosować środek kondensujący. Jako środki kondensujące nadają się zwłaszcza metale alkaliczne, ich wodoroki i amidki, a także inne związki metali alkalicznych, np. alkoholan sodowy, alkilolit lub III-rzęd. butanolan potasowy.

Stosowany jako związek wyjściowy benzimidazon o wzorze 2 otrzymuje się na przykład na drodze reakcji odpowiednio podstawionej fenylenodwuaminy o wzorze 4, w którym R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, z reaktywną pochodną kwasu węglowego, taką jak fosgen.

Związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru otrzymuje się także na drodze reakcji estru związku o wzorze 5, w którym R, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, np. estru kwasu chlorowcowodorowego, kwasu siarkowego lub sulfonowego, z aminą o wzorze NHR₂R₃, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie. Estry alkoholi o wzorze 5 można wytwarzać w ten sposób, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji korzystnie z mieszanym dwuestrem glikolu alkilenowego o 2—4 atomach węgla, jak np. z chlorobromoalkanem, w razie potrzeby w obecności środka kondensującego.

Można również związki o wzorze 2 najpierw traktować tlenkiem alkilenu o 2—4 atomach wę-

gla lub alkilenochlorowcohydryną lub też eterem czterowodoropiranylowym alkilenochlorowcohydryną o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a potem, po odszczepieniu grupy blokującej, wytworzyć żądany ester przez reakcję z halogenkiem tionylu lub kwasem chlorowcowodorowym.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru otrzymuje się również na drodze reakcji pochodnej benzimidazolonu o wzorze 7, w którym R, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, z estrem, zwłaszcza estrem kwasu chlorowcowodorowego, alkoholu o wzorze $HO-R_2$ lub $HO-R_2-R_3-OH$, w których R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, bądź też na drodze reakcji tej pochodnej o wzorze 7 z aldehydem o wzorze R_6CHO , w którym R_6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, przy czym reakcję prowadzi się metodą redukującego alkilowania albo przy zastosowaniu wodoru w obecności katalizatora, lub przy zastosowaniu środka redukującego, takiego jak kwas mrówkowy. Związki wyjściowe o wzorze 7 otrzymuje się np. przez reakcję estrów alkoholi o wzorze 5 z amoniakiem lub przez redukcję odpowiednich nityli.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodne o-fenilenodwuaminy o wzorze 8, w którym R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną kwasu węglowego np. fosgenem, węglanem dwuetylowym, mocznikiem, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika i ewentualnie w obecności środka kondensującego. Jako rozpuszczalnik i środek kondensujący stosuje się środki już wcześniej wymienione do tego celu.

Związki wyjściowe o wzorze 8 otrzymuje się np. przez kondensację estru alkoholu o wzorze 3 z pochodną fenilenodwuaminy o wzorze 4, jeśli to jest potrzebne w obecności środka kondensującego wyżej podanego rodzaju, ewentualnie z pośrednim acylowaniem pierwszorzędowej grupy aminowej.

Według innej odmiany wynalazku benzimidazolon o wzorze 9, w którym R, R_1 , R_2 i R_3 mają uprzednio podane znaczenie, a z rodników R'_4 i R'_5 jeden oznacza grupę aminową, a drugi oznacza również grupę aminową lub atom wodoru, chlorowca lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, poddaje się dwuazowaniu i otrzymany związek dwuazoniowy przeprowadza się w znany sposób w związek podstawiony atomami chlorowca, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_4 i/lub R_5 oznaczają atom chlorowca, a R, R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane.

Otrzymane sposobem według wynalazku zasadowo podstawione benzimidazolony o wzorze 1 wytwarza się i stosuje zarówno jako wolne zasady, jak też w postaci soli addycyjnych z kwasami, takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, azotowy, fosforowy, octowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, jabłkowy, maleinowy lub toluenosulfonowy.

Związki o wzorze 1 są farmakologicznie aktywnymi środkami o właściwościach antydepresyjnych i antykonwulsyjnych. Produkty podstawione

w pozycji 5, a zwłaszcza w pozycji 6 wykazują głównie działanie przeciwdepresyjne, natomiast związki podstawione w reszcie 1-fenyłowej, w szczególności w pozycji para, wykazują przede wszystkim działanie antykonwulsyjne. Korzystnymi podstawnikami R_4 i R_5 są atomy chlorowców, zwłaszcza chlor. Zasadowym bocznym łańcuchem w pozycji 3 jest korzystnie reszta gamma-dwuetyloaminopropylowa, gamma-dwuetyloamino-propylowa lub gamma-pirolidynylo-1-propylowa.

Jako związki działające zwłaszcza antykonwulsyjnie można wymienić np. 1-p-chlorofenilo-3-gamma-dwuetyloaminopropyl-benzimidazolon i jego sole addycyjne z kwasami, zaś jako związki działające zwłaszcza antydepresyjnie można wymienić 1-fenilo-3-gamma-dwuetyloaminopropyl-6-chlorobenzimidazolon i jego sole addycyjne z kwasami.

Przykład I. 7,5 g 1-fenylbenzimidazolonu (1-fenilo-2-ketobenzimidazolinu) w 50 ml absolutnego dioksanu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, z 1,68 g sproszkowanego amidku sodowego. Po dodaniu 5,4 g chlorku beta-dwuetylo-aminoetylowego w 30 ml benzeny ogrzewa się dalej do wrzenia w ciągu 16 godzin. Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej do sucha w próżni, pozostałość rozprowadza się benzenem i wodą. Zasadowe składniki usuwa się z fazy lipidowej przez wielokrotne ekstrahowanie rozcieńczonym kwasem octowym. Z połączonych ekstraktów wytrąca się zasadę stężonym roztworem amoniaku i rozpuszcza ją w benzenie. Roztów benzenowy przemywa się kilkakrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Po wyklarowaniu w roztworze benzenowym nad tlenkiem glinu uzyskuje się 8,8 g (88% wydajności teoretycznej) 1-fenilo-3-beta-dwuetyloaminoetylobenzimidazolonu o temperaturze topnienia 116—117°C, po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen (eter naftowy i aceton) eter naftowy.

Przykład II. 6,1 g 1-fenilo-6-chloro-benzimidazolonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia z III-rzęd. butanolanem potasowym (1 g potasu) w 40 ml III-rzęd. butanolu, w ciągu 10 minut. Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej w próżni do sucha związek potasowy poddaje się reakcji z 40 ml dwuetyloformamidu i ogrzewa z 4,8 g świeżo przedestylowanej 1-metylo-3-chloro-metylopiperydyny w temperaturze 50°C, w ciągu 18 godzin.

Po przeróbce jak w przykładzie I wytrąca się 3,4 g obojętnej krystalicznej substancji, którą w większej części stanowi 1-fenilo-6-chlorobenzimidazolon (produkt wyjściowy). Jako zasadę otrzymuje się 2,7 g 1-fenilo-3-(1'-metylopiperydylo-3')-metylo-6-chlorobenzimidazolon w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 112—114°C (krystalizacja z mieszaniny eter/eter naftowy), co po uwzględnieniu 2,8 g odzyskanego, czystego produktu wyjściowego odpowiada 58% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 6,3 g 1-fenylbenzimidazolonu w 40 ml absolutnego dioksanu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z III-rzęd. butanolanem potasowym (1,2 g potasu)

w 30 ml III-rzęd. butanolu, a po dodaniu 5,7 g 1-chloro-3-bromopropanu, dalej w ciągu 7 godzin utrzymuje pod chłodnicą zwrotną. Po zagęszczeniu mieszaniny reakcyjnej w próżni pozostałość roz-
prowadza się eterem i wodą i odsąca niewielką
ilość substancji nierozpuszczalnej w obu fazach. Roztwór eterowy przemyty wodą daje po odparowa-
naniu w próżni 5,55 g brązowej żywicy. Żywicę
tę ogrzewa się do wrzenia z 5,0 g dwumetyloami-
ny w 20 ml dioksanu w ciągu 18 godzin w zam-
kniętej rurze. Przez zwykłą przeróbkę uzyskuje się
4,3 g 1-fenilo-3-gamma-dwumetyloaminopropilo-
benzimidazolonu o temperaturze wrzenia 163°C
przy 0,33 tor. Jego chlorowodorek tworzy kryształy
o temperaturze topnienia 188—191°C (krystalizo-
wany z mieszaniny aceton/metanol/eter).

Przykład IV. 6,3 g 1-fenilo-3-gamma-amino-
propylo-6-chlorobenzimidazolonu ogrzewa się w
ciągu 15 godzin w temperaturze 100°C z 10 ml 90-
procentowego kwasu mrówkowego i 5 ml 35-pro-
centowego kwasu solnego, zagęszcza w próżni do
sucha i pozostałość suszy. Przez przekrystalizowa-
nie pozostałości z mieszaniny metanol/aceton/eter
przy użyciu węgla aktywnego uzyskuje się 6,1 g
chlorowodoru 1-fenilo-3-gamma-dwumetyloami-
nopropylo-6-chlorobenzimidazolonu o temperaturze
topnienia 180—182°C.

Przykład V. 12,3 g N₁-fenilo-N₂(beta-dwu-
metyloamino)-etylo-o-fenilenodwuaminy ogrzewa
się w ciągu 15 godzin w temperaturze 200°C z
4,0 g mocznika z jednoczesnym przepuszczaniem
azotu. Z zasadowej części oddzielonej analogicznie
jak w przykładzie I uzyskuje się 8,4 g 1-fenilo-
-3-beta-dwumetyloaminoetylobenzimidazolonu iden-
tycznego z produktem z przykładu I.

Tablica

Przykład VI. 8,7 g 1-p-aminofenilo-3-gamma-
pirolidynylo-1'-propylobenzimidazolonu rozpuszcza
się w 100 ml 1n kwasu solnego w temperaturze
0°C i zadaje roztworem 1,9 g azotynu sodowego w
10 ml wody. Roztwór dwuazoniowy dodaje się w
ciągu 10 minut do roztworu chloru miedziawego
mieszanego w temperaturze 80°C, a po zakończe-
niu wywiązywania się gazu, utrzymuje się nadal
tę samą temperaturę w ciągu 30 minut. Roztwór
chloru miedziowego otrzymuje się w znany spo-
sób z 5,3 g siarczynu miedziowego i 5,3 g soli ku-
chennej w 25 ml wody przy jednoczesnym wpro-
wadzeniu gazowego dwutlenku siarki. Po ochłó-
dzeniu mieszaniny reakcyjnej alkalizuje się ją
ługiem sodowym, wytrąconą zasadę roztwarza w
eterze, fazę eterową przemywa rozcieńczonym lu-
giem sodowym i wodą i przerabia dalej w zwykły
sposób. Pozostałość rozpuszcza się w eterze nafto-
wym i klaruje nad tlenkiem glinu, po czym kry-
stalizuje z zimnego eteru naftowego. Otrzymuje
się 5,6 g 1-p-chlorofenilo-3-gamma-pirolidynylo-
-1'-propylobenzimidazolonu o temperaturze topnie-
nia 54—56°C.

W ten sam sposób jak w przytoczonych przykła-
dach uzyskuje się dalsze produkty przedstawione
w następującej tablicy. W tablicy tej R, R₁, R₂, R₃,
R₄ i R₅ stanowią odpowiednie grupy ze wzoru 1,
których ogólne znaczenie zostało uprzednio poda-
ne. W ostatniej kolumnie po prawej stronie poda-
ne są w klamrach rozpuszczalniki lub mieszaniny
rozpuszczalników, z których prowadzi się krysta-
lizację, przy czym skróty mają następujące zna-
czenie: Ac = aceton, Ae = eter, Met = metanol,
Pe = eter naftowy i Pn = pentan.

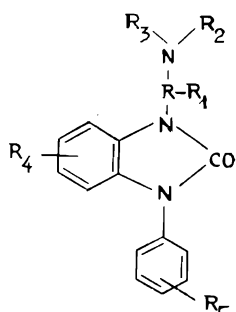
Przykład	—RR ₁ —NR ₂ R ₃	R ₄	R ₅	temperatura topnienia: (t.t.) lub temperatura wrzenia: (t.w.)
VII	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	chlorowodorek: t.t. 153—155°C (Met/Ae)
VIII	—(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	zasada: t.t. 127—128°C (Ae/Pe)
IX	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	zasada: t.t. 104—105°C (Ae/Pe)
X	—(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	6-Cl	H	zasada: t.t. 111—112°C (Ac/Pe)
XI	o wzorze 10	6-Cl	H	zasada: t.w. 210°C (0,05 tor)
XII	—(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	H	p-Cl	zasada: t.t. 114—115°C (Ae/Pe)
XIII	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	H	p-Cl	zasada: t.w. 176—177/0,01 tor; chlorowodorek t.t. 232—236°C (Met/Ae)
XIV	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	5-CH ₃	H	zasada: t.t. 75—76°C (Pn)
XV	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	6-Cl	H	chlorowodorek: t.t. 184—185°C (Met/Ae)
XVI	o wzorze 11	6-Cl	H	zasada: t.t. 75—76°C (Ac/Pe)
XVII	o wzorze 12	6-Cl	H	zasada: t.t. 97—99°C (Ac/Pe)
XVIII	—(CH ₂) ₃ —NH—CH ₃	6-Cl	H	zasada: t.t. 88—90°C (Ae/Pe)
XIX	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	H	p-Cl	zasada: t.t. 52—54°C (Pn)
XX	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	6-Cl	p-Cl	zasada: t.t. 102—103°C (Ae/Pe)
XXI	o wzorze 12	H	p-Cl	zasada: t.t. 102—103°C (Ac/Pe)
XXII	o wzorze 10	H	p-Cl	zasada: t.t. 127—129°C (Ac/Pe)

Przykład	$-\text{RR}_1-\text{NR}_2\text{R}_3$	R_4	R_5	temperatura topnienia: (t.t.) lub temperatura wrzenia: (t.w.)
XXIII	o wzorze 13	H	p-Cl	chlorowodorek: t.t. powyżej 217°C (rozkład) (Met/Ac/Ae)
XXIV	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-CH ₃	zasada: t.t. 51–52°C (Pe)
XXV	o wzorze 11	H	p-CH ₃	zasada: t.t. 85–87°C (Ae/Pe)
XXVI	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-Br	chlorowodorek: t.t. 198–199°C (Met/Ae)
XXVII	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	p-F	zasada: t.t. 39,5–41°C (Pe)
XXVIII	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	p-F	chlorowodorek: t.t. 200–202°C (Met/Ae)
XXIX	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	o-Cl	zasada: t.w. 186°C (0,05 tor)
XXX	o wzorze 11	H	o-Cl	chlorowodorek: t.t. 174–178°C (Met/Ae)
XXXI	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	m-Cl	zasada: t.t. 48–52°C (Pe)
XXXII	o wzorze 11	H	m-Cl	zasada: t.t. 75–77°C (Ae/Pe)

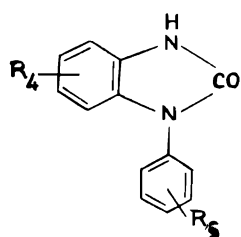
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzimidazolonu o wzorze 1, w którym R oznacza prostą lub rozgałęzioną resztę alkilenową o 2–4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub razem z R₂ oznacza resztę alkilenową o 2–4 atomach węgla, R₂ oznacza poza tym rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla lub razem z R₃ oznaczają resztę alkilenową o 4–6 atomach węgla, R₃ prócz tego oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, R₄ oznacza atom wodoru lub znajdujący się w pozycji 5 lub 6 atom chlorowca, albo rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, a R₅ oznacza atom wodoru, chlorowca lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, **znamienny tym**, że benzimidazolon o wzorze 2, w którym R₄ i R₅ mają uprzednio podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem alkoholu o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, albo ester związku o wzorze 5, w którym R, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze HNR₂R₃, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, albo pochodną benzimidazolonu o wzorze 7, w którym R, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem alkoholu o wzorze HO–R₂ lub HO–R₂–R₃–OH

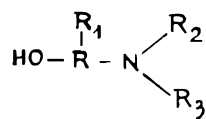
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną o-fenylendwuaminy o wzorze 8, w którym R, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają uprzednio podane znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną kwasu węglowego, np. fosgenem, węglanem dwuetylowym, mocznikiem, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika i ewentualnie środka kondensującego.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ i/albo R₅ oznaczają atom chlorowca, benzimidazolon o wzorze 9, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a z rodników R'₄ i R'₅ jeden oznacza grupę aminową a drugi oznacza również grupę aminową albo atom wodoru, atom chlorowca albo grupę alkilową zawierającą 1–3 atomów C, poddaje się dwu azowaniu i otrzymany związek dwuazoniowy przeprowadza się w związek podstawiony atomami chlorowca.



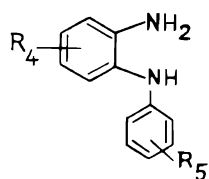
WZOR 1



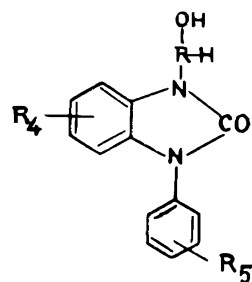
WZOR 2



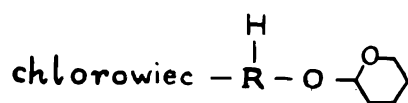
WZOR 3



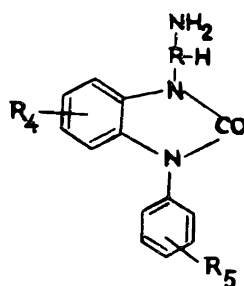
WZOR 4



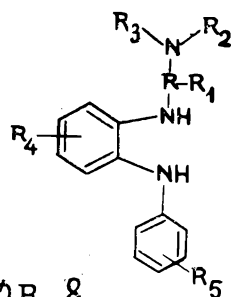
WZOR 5



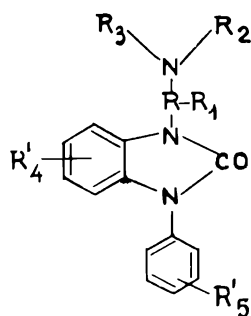
WZOR 6



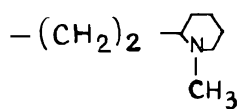
WZOR 7



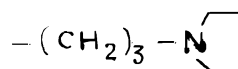
WZOR 8



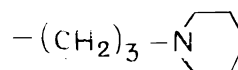
WZÓR 9



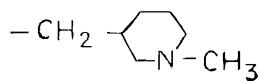
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13