

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Patent  
aufrechterhalten nach  
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(12) **PATENTCHRIFT**

(11) **DD 273 253 B5**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 235/26

**DEUTSCHES PATENTAMT**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

---

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD C 07 D / 317 071 7	23. 06. 88	08. 11. 89	21. 04. 94

---

(30) Unionspriorität:  
--

---

(72) Erfinder: Günther, Waltraud, Dipl.-Chem., 01640 Coswig, DE; Laban, Gunter, Dipl.-Chem. Dr., 01069 Dresden, DE; Kazimirovski, Hans-Georg, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Menzer, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 01445 Radebeul, DE; Müller, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 01309 Dresden, DE; Czernotzky, Klaus, Dipl.-Chem., 01445 Radebeul, DE; Möller, Georg, 01159 Dresden, DE

(73) Patentinhaber: Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Meißner Str. 35, 01445 Radebeul, DE

---

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Halogenpropyl)-benzimidazol-2-Derivaten

---

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:  
DE-OS 2 632 870 A 1  
Meth-Cohn et al.: J. chem. Soc. 1982, 261

### Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Halogenpropyl)-benzimidazol-2-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin X für Cl oder Br steht und R entweder H oder die Gruppe  $\text{CH}_2 = \underset{\text{C}}{\text{C}} - \text{CH}_3$  bedeutet, durch Umsetzung von 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 der Formel II mit einem 1,3-Dihalogenpropan in dipolar-aprotischen Lösungsmitteln und in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls saurer Hydrolyse des erhaltenen 1-(3-Halogenpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Kondensationsmittel Alkalihydroxid oder wäßrige Alkalihydroxidlösungen während der Reaktion kontinuierlich oder quasikontinuierlich zudosiert und erwünschtenfalls das erhaltene 1-(3-Halogenpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 in an sich bekannter Weise sauer hydrolysiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Alkalihydroxid bzw. die wäßrige Alkalihydroxid-Lösung in Mengen von 1–1,3 Mol pro Mol 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 eingesetzt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Alkalihydroxid Kaliumhydroxid eingesetzt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das erhaltene 1-(3-Halogenpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 der Formel I im erhaltenen Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise sauer hydrolysiert wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Halogenpropyl)-benzimidazol-2-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin X für Cl oder Br steht und R entweder H oder die Gruppe  $\text{CH}_2 = \underset{\text{C}}{\text{C}}$  bedeutet.

Diese Verbindungen stellen wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von Pharmaka, zum Beispiel des Antiallergikums Oxatomid, dar.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, 1-(3-Chlorpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 (I, R = Isopropenyl, X = Cl) durch Umsetzung von 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 der Formel II mit 1,3-Bromchlorpropan in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumhydrid in 44%iger Ausbeute herzustellen, das sich zu 1-(3-Chlorpropyl)-benzimidazol-2 (I, R = H) sauer hydrolysieren läßt (DE-OS 2632870).

In einer analogen Alkylierungsreaktion in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumhydrid erhalten O. Meth-Cohn et al. (J. Chem. Soc. 1982, 261) 95% der gewünschten Verbindung I (R = Isopropenyl, X = Cl), ohne jedoch nähere Angaben zur Reinheit des Produktes zu machen.

Neben den niedrigen Ausbeuten (44%) im Falle des Verfahrens nach der DE-OS 2632870 ist, insbesondere bei Umsetzungen im technischen Maßstab, in beiden Fällen der Einsatz des teuren und sicherheitstechnisch äußerst bedenklichen Natriumhydrids von erheblichem Nachteil.

Die von G. Vernin et al. (J. Heterocyclic Chem. 18, 85 [1981]) gefundene Methode der Alkylierung von II mit einfachen Alkylhalogeniden mit Hilfe der Phasen-Transfer-Katalyse läßt sich, wie umfangreiche eigene Untersuchungen gezeigt haben, zur Herstellung der Zielverbindung I (R = Isopropenyl) nicht übertragen, da, selbst bei Anwendung eines hohen Überschusses an 1,3-Bromchlorpropan, neben ca. 30% 1-Allyl-3-isopropenyl-benzimidazol-2 der Formel III, 20–30% Bisprodukt der Formel IV und einer Anzahl nicht identifizierter Nebenverbindungen, I nur zu 20–30% im Reaktionsgemisch enthalten ist.

Es kann somit festgestellt werden, daß bislang kein Verfahren beschrieben ist, das es erlaubt, die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I ohne Verwendung des teuren und nur unter extremen Sicherheitsvorkehrungen handhabbaren Natriumhydrids in technischem Maßstab herzustellen.

### Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, Verbindungen der Formel I im technischen Maßstab und in technologisch einfacher Weise unter Verwendung gefahrlos handhabbarer und gut verfügbarer Hilfsstoffe ökonomisch und in hoher Reinheit herzustellen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R und X die oben genannte Bedeutung besitzen, aus leicht zugänglichen Roh- und Hilfsstoffen in hohen Ausbeuten, hoher Reinheit und technologisch sicher herzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 der Formel II mit 1,3-Dihalogenpropanen, vorzugsweise mit 1,3-Bromchlorpropan, in dipolar-aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Dimethylformamid oder Aceton unter kontinuierlicher oder quasikontinuierlicher (portionsweiser) Zugabe von Alkalihydroxid oder dessen wäßriger Lösung als Kondensationsmittel umsetzt und erwünschtenfalls das erhaltene 1-(3-Halogenpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 in an sich bekannter Weise sauer hydrolysiert.

Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, pro Mol 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 1-1,3 Mol Alkalihydroxid, vorzugsweise Kaliumhydroxid, einzusetzen.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C. Es ist zwar prinzipiell auch möglich, entsprechend der vorliegenden Erfindung bei niedrigeren oder höheren Temperaturen zu arbeiten, im ersteren Fall sind aber zur Erreichung eines vollständigen Umsatzes verlängerte Reaktionszeiten erforderlich, während Temperaturen oberhalb 60°C in steigendem Maße zu einer erhöhten Nebenproduktbildung führen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es möglich, das erhaltene 1-(3-Halogenpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 entweder zu isolieren und erwünschtenfalls einer getrennten sauren Hydrolyse zu unterwerfen oder ohne Isolierung in dem erhaltenen Reaktionsgemisch durch saure Hydrolyse in 1-(3-Halogenpropyl)-benzimidazol-2 der Formel I (R = H) zu überführen.

Die Zugabe der Gesamtmenge des Kondensationsmittels zu Beginn der Reaktion ist dagegen nachteilig, da sich verstärkt Nebenprodukte, wie zum Beispiel 8-10% Bis-Produkt der Formel IV, bilden und dadurch eine wesentliche Ausbeuteminderung eintritt.

Das gemäß Stand der Technik bei der Umsetzung von 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 mit 1,3-Dihalogenpropanen ausschließlich eingesetzte Natriumhydrid weist den Fachmann auf den offensichtlich störenden Einfluß von Wasser hin, was letztlich auch durch die angeführten Ergebnisse bei der Umsetzung unter den Bedingungen der Phasen-Transfer-Katalyse (organisch-wäßriges Zweiphasensystem) bestätigt wird.

Besonders unter diesem Aspekt scheinen die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Umsetzung, wo in Gegenwart von Wasser gearbeitet wird (auch bei Verwendung von Alkalihydroxiden, da die technischen Produkte etwa 15% Wasser enthalten), überraschend: Neben Spuren nichtidentifizierter Nebenverbindungen werden nur maximal 1,5 bis 2% Bisverbindung der Formel IV und 0,1 bis 2% des Allylderivates der Formel III gebildet bei Ausbeuten bis zu 95% an dem Zielprodukt der Formel I (R = Isopropenyl).

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

Zu einem Gemisch aus 87 g (0,5 Mol) 1-Isopropenyl-benzimidazol-2, 94 g (0,6 Mol) 1,3-Bromchlorpropan und 250 ml Dimethylformamid werden innerhalb ca. 30 Minuten 40 g (0,6 Mol) technisches Kaliumhydroxid unter Kühlen in 3-4 Portionen so zugegeben, daß die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Man läßt 2 Stunden bei 20-25°C nachreagieren, gibt 500 ml Wasser zu und extrahiert das Reaktionsgemisch zweimal mit je 100 ml Toluol. Nach Phasentrennung und Abdestillation des organischen Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 120 g 1-(3-Chlorpropyl)-3-isopropenyl-benzimidazol-2 (99%ig), entsprechend 95% der Theorie, bezogen auf 1-Isopropenyl-benzimidazol-2.

Fp.: 42-44°C.

#### Beispiel 2

Ein gemäß Beispiel 1 erhaltenes Reaktionsgemisch stellt man nach Beendigung der Nachreaktion mit konzentrierter HCl auf pH 1-2 (ca. 25 ml) und rührt 2 Stunden bei 50-60°C, gibt 5 g Aktivkohle zu und rührt weitere 15 Minuten bei 50-60°C. Nach der Filtration läßt man innerhalb von ca. 30 Minuten 500 ml warmes Wasser zulaufen, kühlt langsam und rührt 1 Stunde bei 20°C nach. Das Produkt wird abgesaugt, viermal mit je 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 93 g 1-(3-Chlorpropyl)-benzimidazol-2, entsprechend 88,5% der Theorie, bezogen auf 1-Isopropenyl-benzimidazol-2, beigefarbene Kristalle.

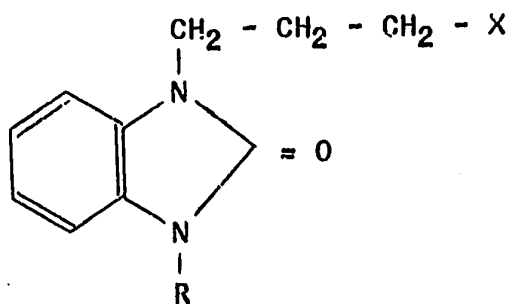
Fp.: 118-121°C.

#### Beispiel 3

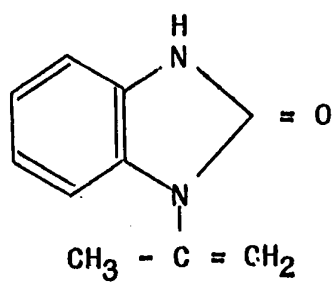
87 g (0,5 Mol) 1-Isopropenyl-benzimidazol-2 und 94 g (0,6 Mol) 1,3-Bromchlorpropan werden in 720 ml Aceton vorgelegt und das Gemisch zum Rückfluß erhitzt (Innentemperatur 60°C). Anschließend werden innerhalb von ca. 30 Minuten 48 ml (0,6 Mol) konzentrierte Kalilauge zugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit unter Rückflußbedingungen erfolgt durch Zugabe von ca. 25 ml konzentrierter HCl und weiterem Erhitzen (2 Stunden) des Reaktionsgemisches bei 50-60°C die Hydrolyse. Die Aufarbeitung zu 1-(3-Chlorpropyl)-benzimidazol-2 wird analog wie in Beispiel 2 durchgeführt.

Ausbeute: 90 g 1-(3-Chlorpropyl)-benzimidazol-2 (98%iges Produkt), entsprechend 84% der Theorie, bezogen auf 1-Isopropenyl-benzimidazol-2.

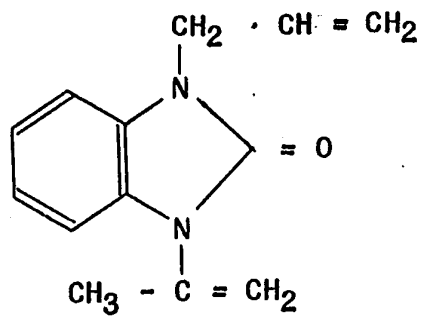
Fp.: 113-116,5°C.



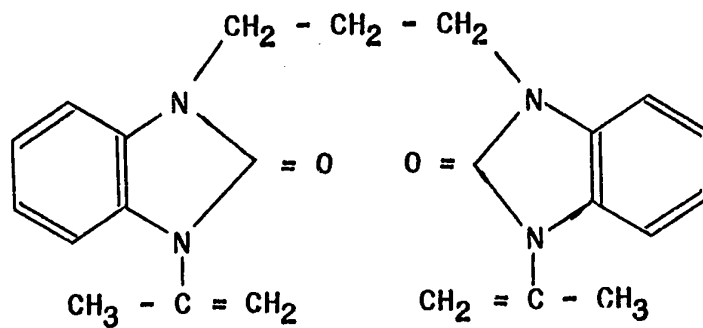
I



II



III



IV