

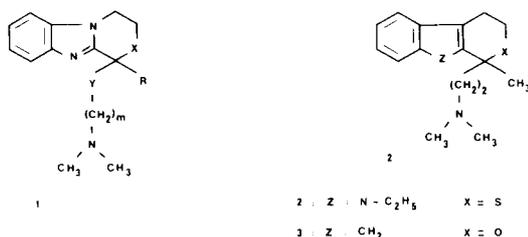
Patrick Guerret et Michel Langlois

Centre de Recherche Delalande, 10, rue des Carrières, 92500 Rueil-Malmaison, France  
Reçu le 28 Novembre 1978

Une réaction générale acido catalysée d'hétérocyclisation de céto-2 (hydroxyéthyl)-1 benzimidazole en présence d'un alcool ou d'un thiol est décrite. Les méthodes de préparation de nouveaux dérivés amino alcoylés tricycliques du benzimidazole sont données.

*J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1163 (1979).

L'intérêt que nous portons aux dérivés polycycliques du benzimidazole (1), nous a amené à préparer des dérivés tricycliques **1** qui présentent une certaine analogie avec la Tandamine **2** et la Pirandamine **3** dont les effets antidépresseurs ont été vérifiés en clinique (2,3).



	R	X	Y	m
1a	CH <sub>3</sub>	O	O	3
1b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	O	2
1c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	O	3
1d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	S	3
1e	CH <sub>3</sub>	O	S	3
1f	CH <sub>3</sub>	O	S	2
1g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	CH <sub>2</sub>	2
1h	H	CH <sub>2</sub>	O	2
1i	H	CH <sub>2</sub>	O	3

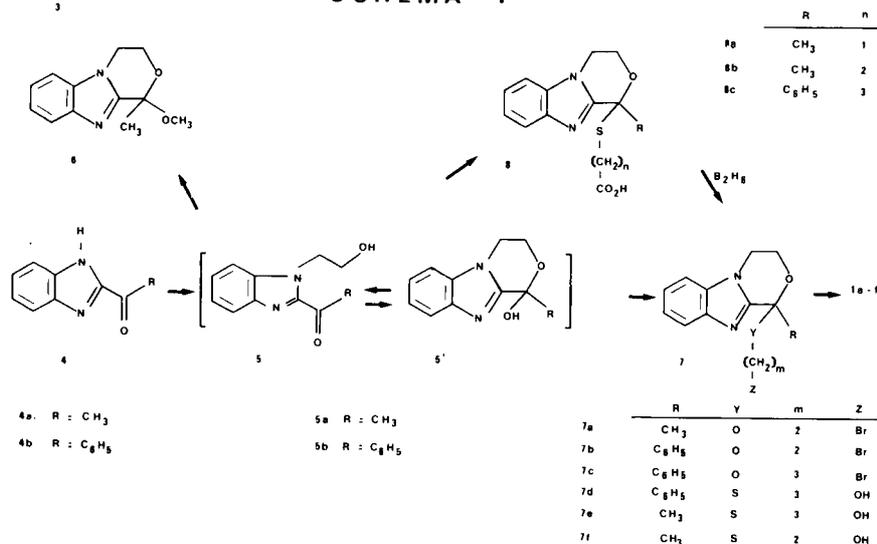
Les produits **1**, et en particulier, les dérivés [1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole **1a-f** peuvent être préparés par l'intermédiaire d'une réaction d'hétérocyclisation des céto-alcools **5**, obtenus par condensation entre un acyl-2 benzimidazole **4** et l'oxyde d'éthylène dans le cas de **5a** et du bromoéthoxy-2 tétrahydropyranne dans le cas de **5b** (schéma I).

L'étude du spectre de rmn dans le DMSO d<sub>6</sub>, de **5a** (R = CH<sub>3</sub>), montre l'existence d'un équilibre entre la forme ouverte **5a** et la forme cyclisée **5'a**: le groupe méthyle donne deux signaux, l'un à 2,70 ppm pour le méthyle voisin de la fonction carbonyle dans **5a**, et l'autre à 1,75 ppm compatible avec une forme cyclisée **5'a**. Nous avons d'ailleurs isolé un produit cyclisé stable **6** par réaction de **5a** avec l'alcool méthylique en présence d'acide p. toluène sulfonique.

Cromwell et Tsou (4) ont décrit une réaction semblable avec les *N*-phénacyléthanolamines *N*-substituées (schéma II) qui sont en équilibre avec les morpholines correspondantes. Ces produits mis en réaction avec un alcool donnent des dérivés stables de l'alcoxy-2 phényl-2 morpholine (schéma II).

Nous avons appliqué cette réaction à nos dérivés en utilisant des alcools ou des thiols fonctionnalisés qui

## SCHEMA I

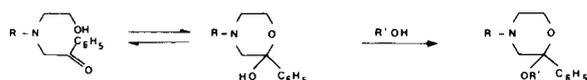


permettent l'introduction d'une fonction amine dans la molécule. C'est ainsi que la réaction du bromo-2 éthanol ou du bromo-3 propanol-1 avec les produits **5** et (ou) **5'** donne les dérivés **7a-c**. La réaction est faite comme pour **6** en présence d'acide *p*-toluène sulfonique et de tamis moléculaire. La condensation de ces dérivés bromés avec la diméthylamine donne **1a-c**.

Nous avons utilisé une voie différente pour préparer les dérivés **1** portant une chaîne thioalcoyle: l'hétéro-cyclisation est faite à partir de l'acide  $\beta$  mercapto propionique ou de l'ester méthylique de l'acide mercapto acétique. Les acides **8a-c** obtenus directement ou après saponification sont réduits par le diborane (5) en alcool **7d-f**. Leur transformation en méthane sulfonate puis leur condensation avec la diméthylamine fournissent les dérivés amines **1d-f**.

L'influence de l'hétéroatome dans la chaîne latérale sur les relations entre la structure et l'activité thérapeutique fut évaluée en le remplaçant par un groupe méthylène. La préparation du composé pour lequel  $Y = CH_2$  a nécessité une synthèse particulière (schéma III).

SCHEMA II

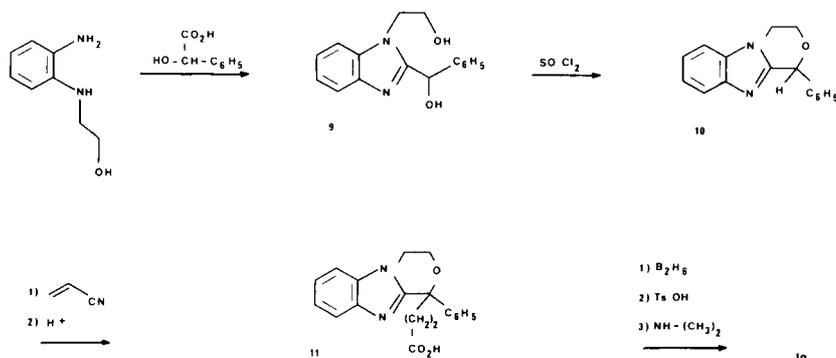


La condensation de la N-β-hydroxyethyl-orthophénylène diamine (**6**) et de l'acide mandélique en milieu chlorhydrique fournit un dérivé **9** cyclisé en [1,4]oxazino-[4,3-a]benzimidazole **10** par action du chlorure de thionyle.

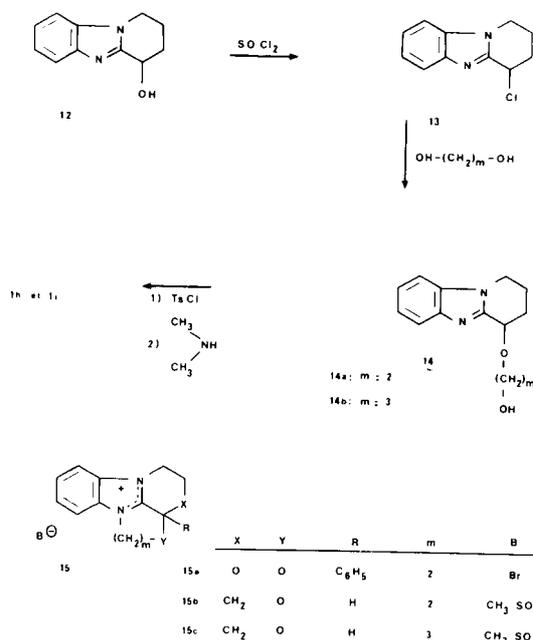
Sa réaction avec l'acrylonitrile en présence de triton B conduit à un nitrile hydrolysé en acide **11**. Sa réduction par le diborane puis sa transformation en méthane sulfonate donne **1g** après réaction avec la diméthylamine.

Les dérivés du pyrido[1,2-a]benzimidazole **1h** et **1i** sont facilement accessibles à partir de **12** (schéma IV), déjà connu (7). En effet, par réaction avec le chlorure de thionyle puis condensation avec l'éthylène-glycol ou le

SCHEMA III



SCHEMA IV



propanediol 1,3, on obtient les alcools **14a-b** qui sont transformés en amines **1h-i** par l'intermédiaire de leurs para toluène sulfonates.

Au cours de la purification du dérivé **7b**, nous avons isolé un sel quaternaire de structure **15a**. De même, des produits de cyclisation intramoléculaire **15b** et **15c** sont obtenus par agitation à température ambiante des méthanes sulfonates correspondant à **14a** et **14b**. Nous avons vérifié que ces dérivés **15** ne sont pas des intermédiaires réactionnels dans la réaction de condensation avec la diméthylamine, car ils ne réagissent pas avec elle dans les conditions de préparation de **1**.

Les produits **1a-i** testés en pharmacologie comparative-ment à la Tandamine et à la Pirandamine n'ont pas présenté de propriétés intéressantes.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc Kofler. Les spectres de rmn ont été établis sur un appareil Varian T60 en solution dans les solvants indiqués. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne (échelle  $\delta$ ). L'attribution des signaux des spectres de rmn a été faite par analyse comparative en tenant compte de l'influence des substituants.

Les protons acides des composés **8a**, **8b**, **11**, ne sont pas observés avant échange avec l'oxyde de deuterium.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle 337, les échantillons étant incorporés dans les pastilles de bromure de potassium. L'eau contenue dans les molécules hydratées a été déterminée par la méthode de Karl Fischer.

[(Hydroxy-2 éthyl)-1 benzimidazolyl]-2 méthyl cétone (**5a**).

A une solution de 0,1 mole de **4a** (**8**) dans 80 ml d'éthanol absolu, on ajoute 4 ml de pyridine. On chauffe à 60° et on fait arriver 1 mole d'oxyde d'éthylène en 1 heure 30 minutes. Puis la solution est concentrée. Le résidu est repris dans l'eau, le précipité est filtré, lavé, séché, Rdt = 76%, F = 150°; ir: OH: 3280 cm<sup>-1</sup>; CO: 1680 cm<sup>-1</sup>; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): forme cyclique **5a**: 1,78 (s, 3, CH<sub>3</sub>); entre 4,0 et 4,5 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,0 et 8,0 (m, 4, ArH); forme acyclique **5a**: 2,75 (s, 3, CH<sub>3</sub>); entre 3,5 et 4,0 (q, 2, N-CH<sub>2</sub>); entre 4,5 et 5,1 (2 t, 3, CH<sub>2</sub>OH); entre 7,0 et 8,0 (m, 4, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 64,69; H, 5,92; N, 13,72. Trouvé: C, 64,49; H, 5,79; N, 13,92.

[(Hydroxy-2 éthyl)-1 benzimidazolyl-2]-phényl cétone (**5b**).

A une solution de 0,05 mole de benzimidazolyl-2 phényl cétone (**8**), **4b**, dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,05 mole d'hydrure de sodium en 15 minutes. On laisse sous agitation 30 mn à température ambiante. On chauffe à 60° et on introduit 0,55 mole de (bromo-2 éthoxy-1)-2 tétrahydropyranne. On agite 5 heures à cette température et verse sur de la glace. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée et concentrée, Rdt = 80%, F = 80°.

A 100 ml d'acide chlorhydrique 3 N, on ajoute 0,04 mole du produit précédent. On laisse sous agitation 30 minutes. Après neutralisation par l'ammoniaque le produit est filtré et lavé à l'eau. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%, F = 126° (alcool isopropylique); ir:  $\nu$  OH: 3380 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  CO: 1650 cm<sup>-1</sup>; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,8 (m, 2, CH<sub>2</sub>O); 4,7 (t, 2, N-CH<sub>2</sub>); 5,0 (t, 1, OH); entre 7,2 et 8,5 (m complexe, 9, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 72,16; H, 5,30; N, 10,52. Trouvé: C, 72,10; H, 5,39; N, 10,32.

Méthoxy-1 méthyl-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole (**6**).

A une solution de 0,05 mole de **5a** dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,052 mole d'acide paratoluène sulfonique et on chauffe à reflux 4 heures. Après neutralisation de la solution par le bicarbonate de sodium, la solution est concentrée et le résidu est repris dans le chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, F = 149° (alcool isopropylique); rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,75 (s, 3, CH<sub>3</sub>-C); 3,2 (s, 3, CH<sub>3</sub>O); entre 4,0 et 4,4 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); entre 7,0 et 7,8 (m, 4, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,03; H, 6,47; N, 12,84. Trouvé: C, 66,03; H, 6,62; N, 12,95.

Méthode générale de préparation des composés **7a-c**.

A 350 ml de bromo-2 éthanol ou de bromo-3 propanol-1, on introduit 0,123 mole de paratoluène sulfonate de **5** (préparé par action de l'acide paratoluène sulfonique anhydre sur **5** en milieu toluénique), puis on ajoute 70 g de tamis moléculaire 4 Å. On maintient la température à 60° pendant 48 heures. Après concentration le résidu est repris dans l'éthanol et la solution alcoolique est filtrée et concentrée. Le résidu est versé sur l'eau carbonatée. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée et concentrée.

Méthyl-1 (bromo-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]-benzimidazole (**7a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%, F = 151° (éther isopropylique); rmn (deutéiochloroforme): 1,9 (s, 3, CH<sub>3</sub>); entre 3,3 et 3,6 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-Br); entre 3,8 et 4,9 (m, 6, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C-O-CH<sub>2</sub>-C); entre 7,2 et 8,0 (m, 4, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 50,17; H, 4,86; N, 9,00. Trouvé: C, 50,42; H, 4,90; N, 9,30.

Phényl-1 (bromo-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]-benzimidazole (**7b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, F = 116° (éther isopropylique); rmn (deutéiochloroforme): entre 3,3 et 3,9 (m, 4, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br); entre 3,95 et 4,9 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,1 et 8,1 (m, 9, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 57,92; H, 4,59; N, 7,51. Trouvé: C, 57,77; H, 4,36; N, 7,49.

Phényl-1 (bromo-3 propoxy)-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazole (**7c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, F = 80° (éther isopropylique); rmn (deutéiochloroforme): entre 1,8 et 2,4 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-C-Br); entre 3,1 et 3,8 (m, 4, O-CH<sub>2</sub>-C-CH<sub>2</sub>-Br); entre 4,0 et 4,8 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,1 et 8,1 (m, 9, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 58,92; H, 4,95; N, 7,23. Trouvé: C, 58,72; H, 5,01; N, 7,44.

Acide méthyl-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazolyl-1 thio-2' acétique (**8a**).

A 250 ml de thioglycolate d'éthyle, on ajoute 0,3 mole de **5a** et 0,3 mole d'acide paratoluène sulfonique anhydre, ainsi que 150 g de tamis moléculaire. On chauffe le milieu à 90° pendant 2 heures 30 minutes. Après filtration le milieu est versé dans 400 ml de soude 5 N. La phase aqueuse est extraite par le chloroforme et la phase organique est lavée, séchée et concentrée. Le produit est purifié par filtration sur colonne de silice. L'ester est utilisé sans autre purification.

A 120 ml d'éthanol, on ajoute 0,1 mole de potasse et 0,0385 mole d'ester précédent. On chauffe 4 heures à reflux et on concentre. Le résidu est repris par l'eau et neutralisé par l'acide acétique. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, F = 215° (éthanol); ir:  $\nu$  OH: 3240 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  CO: 1700 cm<sup>-1</sup>; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,0 (s, 3, CH<sub>3</sub>); 2,45 (s, 2, CH<sub>2</sub>-CO); entre 4,0 et 4,5 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,2 et 7,8 (m, 4, ArH).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,10; H, 5,07; N, 10,07. Trouvé: C, 55,90; H, 4,91; N, 10,19.

Acide méthyl-1 dihydro-3,4 1H-[1,4]oxazino[4,3-a]benzimidazolyl-1 thio-3' propionique (**8b**).

A 200 ml d'acide mercapto-3 propionique, on ajoute 0,294 mole de **5a**, 0,3 mole d'acide paratoluène sulfonique et 100 g de tamis moléculaire. On chauffe 1 heure à 100°. Après filtration,

la solution est concentrée et le résidu est versé sur 250 ml de soude 5 *N*. La phase aqueuse est lavée par l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est neutralisée par l'acide acétique. Le précipité est filtré et séché. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%,  $F = 180^\circ$ ; ir:  $\nu$  OH:  $3400\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  CO:  $1690\text{ cm}^{-1}$ ; rmn (DMSO- $d_6$ ): 2,0 (s, 3, C-CH<sub>3</sub>); entre 2,1 et 3,0 (m, 4, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 4,0 et 4,8 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,2 et 7,8 (m, 4, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57,51; H, 5,52; N, 9,58. Trouvé: C, 57,62; H, 5,63; N, 9,68.

Acide phényl-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazolyl-1 thio-3' propionique (**8c**).

Préparé de façon identique à **8b** à partir de **5b**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%,  $F = 193^\circ$  (acétonitrile); ir:  $\nu$  OH:  $3450\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  CO:  $1720\text{ cm}^{-1}$ ; rmn (DMSO- $d_6$ ): entre 2,2 et 2,8 (m, 4, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); entre 4,1 et 5,8 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 6,2 (s, 1, OH); entre 7,1 et 8,3 (m, 9, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,38; H, 5,12; N, 7,90. Trouvé: C, 64,19; H, 5,15; N, 7,78.

Méthode de préparation des composés **7d-f**.

A une solution de 0,277 mole d'un composé **8** dans 1,5 l de tétrahydrofurane, on introduit, en 30 mn, 0,5 mole de borohydrure de sodium, puis on ajoute goutte à goutte 0,79 mole de trifluoroéthérate de bore en 1 heure 30 minutes. Après 15 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par 500 ml d'acide chlorhydrique 2 *N*. Après neutralisation par la soude 4 *N*, la phase organique est lavée, séchée et concentrée.

Phényl-1 (hydroxy-3 propylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**7d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 72%,  $F = 153^\circ$  (éther); rmn (deutériochloroforme): entre 1,4 et 1,5 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-C-O); entre 2,3 et 2,65 (m, 2, S-CH<sub>2</sub>); entre 2,7 et 3,1 (m, 1, OH); entre 3,3 et 3,6 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-O); entre 3,8 et 4,5 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 8,0 et 7,0 (m, 9, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 67,03; H, 5,92; N, 8,23. Trouvé: C, 67,18; H, 5,96; N, 8,32.

Méthyl-1 (hydroxy-3 propylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**7e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 47%,  $F = 111^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme): entre 1,67 et 2,08 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-C-O); 2,10 (s, 3, CH<sub>3</sub>); entre 2,6 et 3,0 (m, 2, S-CH<sub>2</sub>-C); 3,4 (m, 1, OH); entre 3,5 et 3,9 (m, 2, S-C-C-CH<sub>2</sub>-O); entre 4,0 et 5,0 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); entre 7,2 et 8,0 (m, 4, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,40; H, 6,52; N, 10,06. Trouvé: C, 60,34; H, 6,53; N, 10,14.

Méthyl-1 (hydroxy-2 éthylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**7f**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 68%,  $F = 117^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme): 2,11 (s, 3, CH<sub>3</sub>); entre 2,8 et 3,0 (m, 2, S-CH<sub>2</sub>-C); 3,2 (m, 1, OH); entre 3,7 et 3,9 (m, 2, C-CH<sub>2</sub>-O); entre 4,0 et 5,0 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); entre 7,2 et 8,0 (m, 4, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,06; H, 6,10; N, 10,60. Trouvé: C, 59,24; H, 6,16; N, 10,03.

Hydroxyéthyl-1 (α-hydroxy) benzyl-2 benzimidazole (**9**).

On chauffe à reflux 0,13 mole de *N*-hydroxyéthyl orthophénylènediamine (**6**) et 0,26 mole d'acide mandélique dans 200 ml d'acide chlorhydrique 4 *N* pendant 8 heures. Puis on ajoute

200 ml d'eau et on neutralise la solution par l'ammoniaque 6 *N*. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée, séchée et concentrée. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%,  $F = 150^\circ$  (méthyl éthylcétone); ir:  $\nu$  OH:  $3420\text{ cm}^{-1}$  et  $3200\text{ cm}^{-1}$ .

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71,62; H, 6,01; N, 10,44. Trouvé: C, 71,52; H, 6,01; N, 10,29.

Phényl-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**10**).

A une solution de 0,93 mole de **9** dans 150 ml de diméthylformamide, on ajoute 10 ml de chlorure de thionyle et 15 ml de pyridine. On chauffe à  $60^\circ$  pendant 4 heures, puis on verse la solution sur l'eau glacée que l'on alcalinise par du carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée et concentrée. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%,  $F = 161^\circ$  (alcool isopropylique); rmn (deutériochloroforme): 4,1 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 6,0 (s, 1, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); entre 7,1 et 8,0 (m, 9, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: C, 76,78; H, 5,64; N, 11,20. Trouvé: C, 76,90; H, 5,59; N, 11,37.

Acide phényl-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazolyl-1 propionique (**11**).

A 1 l de dioxane, on ajoute 1 mole de **10** en présence de 1 g d'éther monométhyle de l'hydroquinone, puis 150 ml d'acrylonitrile. On ajoute 100 ml de triton B en maintenant la température entre  $20^\circ$  et  $28^\circ$ . Après 30 mn d'agitation, on ajoute 120 ml d'acrylonitrile et on continue l'agitation 1 heure. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée, Rdt = 59%. Le produit est utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

A 150 ml d'acide chlorhydrique 11 *N*, on ajoute 0,11 mole de produit précédent et on chauffe à reflux 2 heures. Après refroidissement on alcalinise la solution par de la soude. Après lavage de la solution aqueuse à l'acétate d'éthyle, on acidifie la solution par l'acide acétique. Le précipité est filtré et séché. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 76%,  $F = 216^\circ$ ; ir:  $\nu$  OH:  $3420\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu$  CO:  $1730\text{ cm}^{-1}$ ; rmn (DMSO- $d_6$ ): entre 1,9 et 2,7 (m, 4, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); entre 3,8 et 4,4 (m, 4, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); entre 7,0 et 8,0 (m, 9, ArH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 70,79; H, 5,63; N, 8,69. Trouvé: C, 70,99; H, 5,73; N, 8,76.

Phényl-1 (diméthylamino-3 propyl)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazole, dichlorhydrate (**1g**).

A une solution de 0,21 mole de **11**, dans 1,5 l de tétrahydrofurane, on introduit en 1 heure, 0,61 mole de borohydrure de sodium. Puis à  $10^\circ$ , on ajoute, goutte à goutte, 0,83 mole de trifluoroéthérate de bore. Après 48 heures d'agitation, le produit est hydrolysé par de l'eau et de l'acide chlorhydrique dilué. Après concentration, le résidu est alcalinisé par de la soude et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée, séchée et concentrée.

A une solution de 0,103 mole d'alcool précédent dans 900 ml de benzène anhydre, on verse 0,412 mole de triéthylamine. Puis on introduit goutte à goutte, une solution de 0,206 mole de chlorure d'acide méthane sulfonique dans 50 ml de benzène anhydre en 30 minutes en maintenant la température à  $10^\circ$ . Après 1 heure 30 minutes d'agitation, le solvant est concentré. Le résidu est repris par un mélange eau-acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée et concentrée.

A 100 ml de diméthylamine anhydre on ajoute 0,0517 mole de méthane sulfonate précédent et on laisse sous agitation en tube scellé pendant 15 heures. La solution est concentrée et le

résidu est repris par l'eau. La base est extraite par le chloroforme et transformée en dichlorhydrate. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 80%, F = 150° (décomposition).

*Anal.* Calculé pour  $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_{3/2}H_2O$ : C, 57,93; H, 6,95; N, 9,65. Trouvé: C, 58,13; H, 6,63; N, 9,77.

Tétrahydro-1,2,3,4 chloro-4 pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**13**).

A une solution de 0,2 mole de **12** (**7**) dans 400 ml de chloroforme, on ajoute 0,2 mole de triéthylamine. Après refroidissement à 5°, on introduit 0,4 mole de chlorure de thionyle dans 100 ml de chloroforme en 2 heures. On laisse sous agitation à température ambiante 24 heures. La solution est versée dans l'eau et le pH est ajusté à 7 par du carbonate de sodium. La solution chloroformique est lavée, séchée et concentrée. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 76%, F = 155° (acétate d'éthyle); *rmn* (deutériochloroforme): entre 1,8 et 2,7 (m, 4, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C); 4,0 (m, 2, N-CH<sub>2</sub>); 5,4 (m, 1, CH-Cl); entre 7,0 et 8,0 (m, 4, ArH).

*Anal.* Calculé pour  $C_{11}H_{11}ClN_2$ : C, 63,92; H, 5,37; N, 13,56. Trouvé: C, 64,20; H, 5,33; N, 13,71.

Méthode de préparation de **14a** et **14b**.

A 1 l de propanediol-1,3 ou d'éthylène glycol, on ajoute 0,3 mole de triéthylamine, puis 0,3 mole de **13**. On maintient la température à 65° pendant 24 heures et on verse le milieu sur 3 l d'eau. La phase aqueuse est extraite par le chloroforme, la phase organique est lavée, séchée et concentrée.

Tétrahydro-1,2,3,4 (hydroxy-2 éthoxy)-4 pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**14a**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 80%, F = 94° (acétate d'éthyle); *rmn* (deutériochloroforme): entre 1,8 et 2,5 (m, 4, N-C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); entre 3,8 et 4,2 (m, 6, N-CH<sub>2</sub>-C et O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 4,65 (m, 1, CH-O); 5,8 (m, 1, OH); entre 7,0 et 7,8 (m, 4, ArH).

Tétrahydro-1,2,3,4 (hydroxy-3 propoxy)-4 pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**14b**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 74%, F = 80° (acétate d'éthyle); *rmn* (deutériochloroforme): entre 1,8 et 2,5 (m, 6, N-C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C et O-C-CH<sub>2</sub>-C); entre 3,5 et 4,5 (m, 7, N-CH<sub>2</sub>-C et O-CH<sub>2</sub>-C-CH<sub>2</sub>-OH); 4,6 (m, 1, CH-O); entre 7,0 et 7,8 (m, 4, ArH).

*Anal.* Calculé pour  $C_{14}H_{18}N_2O_{2,5/6}H_2O$ : C, 64,34; H, 7,59; N, 10,72. Trouvé: C, 64,04; H, 7,66; N, 10,64.

Méthyl-1 (diméthylamino-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**1a**).

A une solution de 0,064 mole de **7a** dans 200 ml de méthanol on fait arriver un courant de diméthylamine jusqu'à saturation de la solution et on chauffe au reflux 3 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'eau et le chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 61%, F = 88° (éther de pétrole).

*Anal.* Calculé pour  $C_{15}H_{21}N_3O_2$ : C, 65,43; H, 7,69; N, 15,26. Trouvé: C, 65,41; H, 7,75; N, 15,56.

De façon identique nous avons obtenu **1b** et **1c** respectivement à partir de **7b** et **7c**.

Phényl-1 (diméthylamino-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**1b**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 59%, F = 105° (éther isopropylique).

*Anal.* Calculé pour  $C_{20}H_{23}N_3O_2$ : C, 71,19; H, 6,87; N, 12,46. Trouvé: C, 71,10; H, 6,98; N, 12,19.

Phényl-1 (diméthylamino-3 propoxy)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**1c**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 71%, F = 93° (éther isopropylique).

*Anal.* Calculé pour  $C_{21}H_{25}N_3O_2$ : C, 71,77; H, 7,17; N, 11,96. Trouvé: C, 71,71; H, 7,28; N, 12,05.

Phényl-1 (diméthylamino-3 propylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole (**1d**).

A une solution de 0,177 mole de **7d** dans 600 ml de benzène anhydre, on ajoute 0,7 mole de triéthylamine et on refroidit la solution à 15°. On ajoute en 1 heure, 0,358 mole de chlorure de l'acide méthane sulfonique en maintenant la température à 15°. Puis on laisse en agitation 2 heures à température ambiante. Après concentration le résidu est repris par l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Le méthane sulfonate est utilisé sans autre purification.

On refroidit un tube scellé à - 15° contenant 0,033 mole du méthane sulfonate précédent et on ajoute 150 ml de diméthylamine anhydre. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, la solution est concentrée et le résidu est repris par l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. La base obtenue est transformée en oxalate de façon habituelle. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 72%, F = 148°.

*Anal.* Calculé pour  $C_{23}H_{27}N_3O_5S$ : C, 60,37; H, 5,95; N, 9,18. Trouvé: C, 60,19; H, 5,80; N, 9,36.

De façon identique nous avons obtenu les dérivés **1e**, **1f** à partir des méthanes sulfonates de **7e** et de **7f**, ainsi que les dérivés **1h** et **1i** à partir des méthanes sulfonates de **15a** et de **15b**.

Méthyl-1 (diméthylamino-3 propylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole, dichlorhydrate (**1e**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 46%, F = 197°.

*Anal.* Calculé pour  $C_{16}H_{25}Cl_2N_3OS$ : C, 50,79; H, 6,66; N, 11,11. Trouvé: C, 50,57; H, 6,70; N, 11,26.

Méthyl-1 (diméthylamino-2 éthylthio)-1 dihydro-3,4 1*H*-[1,4]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazole, chlorhydrate (**1f**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 78%, F = 193°.

*Anal.* Calculé pour  $C_{15}H_{22}ClN_3OS, 1/2 H_2O$ : C, 53,96; H, 6,84; N, 12,58. Trouvé: C, 53,49; H, 6,51; N, 12,46.

Tétrahydro-1,2,3,4 (diméthylamino-2 éthoxy)-4 pyrido[1,2-*a*]benzimidazole, dioxalate (**1h**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 54%, F = 145°.

*Anal.* Calculé pour  $C_{19}H_{25}N_3O_9$ : C, 51,93; H, 5,73; N, 9,56. Trouvé: C, 51,80; H, 5,76; N, 9,83.

Tétrahydro-1,2,3,4 (diméthylamino-3 propoxy)-4 pyrido[1,2-*a*]benzimidazole, dioxalate (**1i**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 57%, F = 146°.

*Anal.* Calculé pour  $C_{20}H_{27}N_3O_9$ : C, 52,97; H, 6,00; N, 9,27. Trouvé: C, 52,84; H, 6,13; N, 9,52.

Bromure de tétrahydro-1,2,5,6 phényl-3*a* 3*H*-[1,4]oxazino[2',3':2,3][1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazolium-7 (**15a**).

Produit isolé lors de la recristallisation de **7b** F = 260° (éthanol).

*Anal.* Calculé pour  $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$ : C, 57,92; H, 4,59; N, 7,51. Trouvé: C, 57,92; H, 4,39; N, 7,26.

Méthane sulfonate d'hexahydro-1,2,3*a*,4,5,6 pyrido[2',3':3,2]-oxazino[4,3-*a*]benzimidazolium-7 (**15b**).

On dissout 0,049 mole de méthane sulfonate de **14a** dans 300 ml d'acétone et on laisse en agitation pendant 72 heures à

température ambiante. Le précipité est filtré et lavé à l'éther. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 75%,  $F = 140^\circ$ .

*Anal.* Calculé pour  $C_{14}H_{18}N_2O_4S \cdot 9/5 H_2O$ : C, 49,05; H, 6,35; N, 8,17. Trouvé: C, 49,33; H, 6,11; N, 8,01.

Méthane sulfonate d'hexahydro-1,2,4a,5,6,7 3*H*-pyrido[3',2':2,3]-oxazépine[4,3-*a*]benzimidazolium-8 (**15c**).

Obtenu de façon identique à **15b** à partir du méthane sulfonate de **14b**. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 83%,  $F = 90^\circ$ .

*Anal.* Calculé pour  $C_{15}H_{20}N_2SO_4$ : C, 52,61; H, 6,48; N, 8,18. Trouvé: C, 52,75; H, 6,41; N, 8,16.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Fauran, J. Eberlé, M. Turin et G. Raynaud, German Offen. 2,444,194 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 114-426m (1975).
- (2) T. Pugsley et W. Lippmann, *Psychopharmacologist*, **47**,

33 (1976).

(3) W. Lippmann et T. Pugsley, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1579 (1976).

(4) N. H. Cromwell et K. C. Tsou, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 993 (1949).

(5) H. C. Brown et W. Korytnyk, *ibid.*, **82**, 3866 (1960).

(6) G. R. Ramage et G. Trappe, *J. Chem. Soc.*, 4406 (1952).

(7) R. K. Grantham et O. Meth-Cohn, *ibid.*, série C, 70 (1969).

(8) D. Kendall, G. F. Duffin et J. Voltz, British Patent 885,520 (1961); *Chem. Abstr.*, **57**, 7428b (1962).

#### English Summary.

A general acid catalysed reaction of heterocyclization of 1-(hydroxyethyl)-2-ketobenzimidazole with an alcohol or a thiol is described. The methods used to prepare new derivatives of tricyclic benzimidazoles, bearing alkylamine side chains were accomplished.