

D-1-145130

EX-JA

438467

438467

PATENTE DE INVENCION

Por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 14-10,
Nihombashi 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón,
relativa a:

**"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS BEN
CINIDAZOL 1,2-SISUBSTITUIDOS"**

Inventores: Katsumi Ueno, Makoto Sato, Masahiro
Arimoto, Hiroshi Kojima, Terukiyo
Yamasaki y Takeo Sakurai

**POOR
QUALITY**

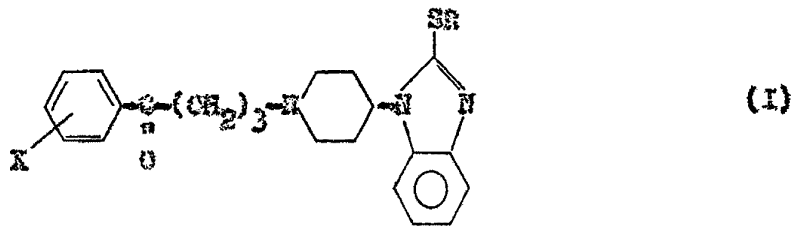
Int. Cl.: CO7D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

5. La presente invención se refiere a la preparación de nuevos derivados benzimidazol 1,2-disustituídos. Más particularmente, se refiere a la preparación del nuevo compuesto representado por la fórmula siguiente (I): - - - - -



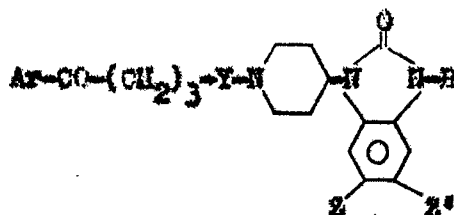
en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y X representa un átomo de halógeno. - - - - -

10.

2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15.

Hasta ahora, se conocen compuestos estructuralmente similares a los preparados según esta invención y se han descrito junto con su actividad depresiva sobre el sistema nervioso central en la publicación de la patente japonesa No. 2.062/1967, siendo benzimidazolinilpiperidinas que tienen la siguiente fórmula química: - - - - -

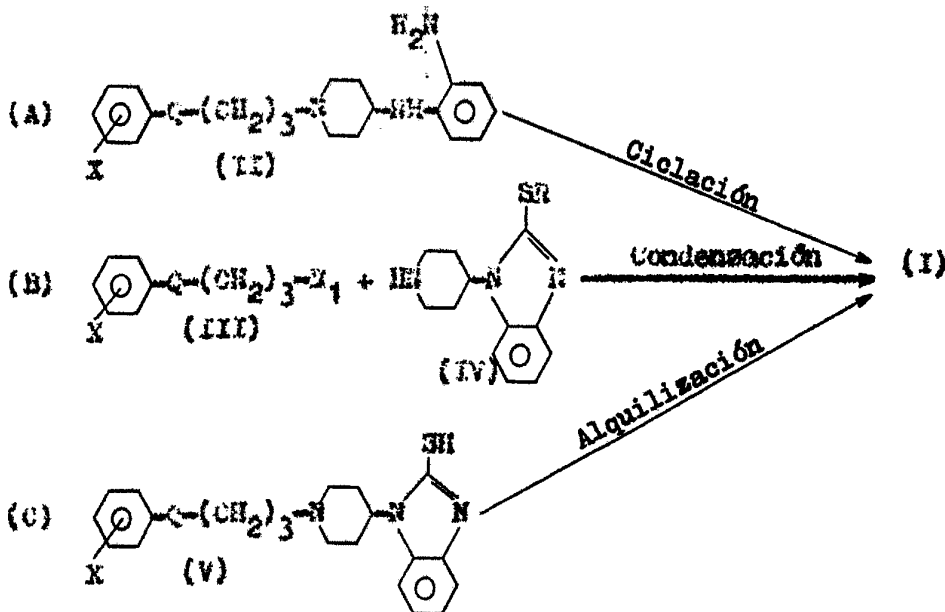


Estos compuestos conocidos, sin embargo, no han demostrado ser satisfactorios para el uso clínico debido a sus indeseables efectos secundarios o a sus insuficientes actividades.

RESUMEN DE LA INVENCION

9. Según ello, es un objetivo de esta invención proporcionar nuevos compuestos que presenten actividades neurolépticas más fuertes y menos efectos secundarios indeseables que los compuestos conocidos. - - - - -

10. Los compuestos preparados según esta invención pueden serlo según uno de los procesos alternativos representados por los siguientes esquemas de reacción (A) a (C):



en donde R es como se ha definido anteriormente y Q repre-

senta un grupo carbonilo o etilencetal; R₁ representa un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo, etc., o un derivado éster reactivo de un grupo hidróxido, tal como un grupo metansulfonilo, un grupo p-toluensulfonilo, etc. - - - -

3.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos preparados según esta invención, representados por la fórmula (I), pueden serlo según uno de los anteriores procesos (A) a (C), cuyos detalles se describen a continuación. - - - - -

10.

Proceso (A):

En este proceso, los compuestos deseados pueden producirse haciendo reaccionar las materias primas (II), derivado 2-aminocetilpiperidina, con un tiocompuesto que tiene un grupo -CS- tal como bisulfuro de carbono, etilxantato potásico, tiourea, tiofogeno, tiocianato amónico o etilxantatoformate, en presencia o ausencia de álcali catalítico en un disolvente adecuado a una temperatura de entre unos 10°C y unos 100°C. - - - - -

15.

20.

Como compuestos típicos, el bisulfuro de carbono puede ser el de uso preferido. Las materias primas (II) utilizadas en este proceso son nuevas y pueden producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar 4-(2-nitroanilino)piperidina con 2-(3-cloropropil)-2-(4-fluorfenil)-1,3-dioxorano y reduciendo entonces el compuesto resultante. - - - - -

Proceso (B):

5. Los compuestos preparados según esta invención y representados por la fórmula (I) pueden también producirse haciendo reaccionar derivados butanona (III) con derivados piperidina (IV) a una temperatura de entre unos 50 y 170°C en un disolvente, tal como xileno, tolueno, benceno, dicloro, dimetilformamida, butanol y similares o sin disolventes y, si es necesario, hidrolizando el producto resultante. -

10. En esta reacción puede también utilizarse un aceptor de ácido, tal como un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, piridina o trietilamina, y un acelerador de la reacción, tal como una pequeña cantidad de yoduro potásico. - - - - -

15. Cuando se utilizan derivados butanona (III) en que Q es un grupo etilacetil, el compuesto cetil resultante se obtiene con alto rendimiento y puede convertirse fácilmente en el correspondiente compuesto cetil por hidrólisis en un disolvente acuoso. - - - - -

20. Los derivados piperidina (IV) utilizados en este proceso como materiales de partida son también nuevos y pueden producirse haciendo reaccionar 1-(1-bencil-4-piperidil)-2-mercaptobencimidazol con cloroformato de fenilo e hidrolizando entonces el producto resultante. - - - - -

Proceso (C):

25. Cuando se desean derivados 2-alkilmercaptobenci-

midazol, los compuestos en suertida se preparan alquilizan-
do los correspondientes derivados 2-mercaptobenzimidazol
(V) con agentes alquilizantes conocidos, tales como sulfato
de dimetilo o un haluro de alquilo, bajo condiciones conven-
5. cionales de reacci6n. - - - - -

Los compuestos preparados segun esta invenci6n y
representados por la f6rmula (I) pueden convertirse en sus
sales de adici6n de 6cido farmac6uticamente 6tiles y acepta-
bles por reacci6n con un 6cido apropiado tal como, por ejem-
10. plo, un 6cido inorg6nico, tal como 6cido clorh6drico o sul-
f6rico, o un 6cido org6nico, tal como 6cido ac6tico, propi6-
nico o l6ctico. - - - - -

Los compuestos preparados segun esta invenci6n
pueden aislarse utilizando t6cnicas convencionales bien co-
15. nocidas, tales como cristalizaci6n o extracci6n. - - - - -

Como resulta evidente de la anterior descripci6n,
puede aplicarse segun el caso el proceso adecuado de prepa-
raci6n. - - - - -

Se observar6 que los aspectos m6s esenciales de
20. la presente invenci6n residen en el hallazgo de las muy dis-
tintas actividades neurol6pticas de ciertos nuevos deriva-
dos benzimidazol 1,2-bisubstituidos y de sus sales. - - - - -

Los compuestos preparados segun esta invenci6n
tienen un substituyente caracteristico representado por
25. -SR, en que R es como se ha definido anteriormente, en la

posición 2 del núcleo de benzimidazolilo. Por ello, los compuestos preparados según esta invención presentan actividades neurolépticas excelentes no obtenidas ordinariamente por medio de los bien conocidos agentes neurolépticos típicos, tales como el haloperidol o los derivados análogos de benzimidazolilo indicados anteriormente, siendo el benperidol el compuesto más similar a los preparados según la presente invención. - - - - -

5.

Son compuestos particularmente útiles de los preparados según la presente invención los que tienen la fórmula

10.

(I) en la que el grupo arilo  es un grupo 4-fluorfenilo y R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Esto

es, el 1-[7-(3-(4-fluobenzoil)propil)-4-piperidil]-2-mercapto benzimidazol (denominado a continuación Compuesto A) y el

15.

1-[7-(3-(4-fluobenzoil)propil)-4-piperidil]-2-metilmercapto benzimidazol (denominado a continuación Compuesto B) se dan como compuestos representativos de los preparados según la presente invención. - - - - -

Los compuestos preparados según esta invención

20.

tienen marcadas propiedades de tipo neuroléptico, tales como actividades antistansfanzínicas, antiapomorfínicas y descondicionantes, superiores que las de los neurolépticos conocidos. - - - - -

Desde el punto de vista farmacológico, es de señalar

25.

que los compuestos preparados según la presente invención presentan selectivamente efectos farmacológicamente

principales a ciertas dosis eficaces de administración en que no aparezcan efectos secundarios indeseables, mientras que los neurolépticos conocidos, tales como el haloperidol o el benperidol, presentan simultáneamente efectos secundarios deseados o indeseados en casi el mismo grado a sus dosis eficaces. Así, es imposible predecir selectivamente sus efectos farmacéuticos principales deseados. Para demostrar la superioridad de los compuestos preparados según esta invención desde este punto de vista, se compararon las propiedades farmacológicas de los compuestos representativos de los preparados según esta invención con los del haloperidol y del benperidol que son drogas antipsicóticas típicas. --

La valoración farmacológica de los compuestos se realizó en ratas sobre la base de la comparación de su antagonismo a la metanfetamina, tomado como efecto neuroléptico, con la capacidad de provocar catalepsia como efecto secundario. --

Los compuestos ensayados se administraron en forma de base libre o de sal de ácido. Los resultados experimentales son como siguen. --

(1) Ensayo de antinetanfetamina en ratas.

Se utilizaron para cada nivel de dosis cinco ratas macho de la cepa Wistar que pesaban de 130 a 210 g. Cada grupo de cinco ratas se mantuvo separado individualmente en jaulas de plástico. Los compuestos a ensayar se suspen-

dieron en una disolución acuosa al 0,5% de CHC y se administraron por vía oral, en un volumen de 2 ml/kg, a las ratas del grupo de medicación y al grupo de control se le administró sólo el disolvente, en el correspondiente volumen. Una o dos horas más tarde, se administró hidrocloreuro de metanfetamina (10 mg/kg i.p.) y entonces, una, dos y tres horas más tarde, se valoró el comportamiento estereotipado provocado por el hidrocloreuro de metanfetamina según el siguiente sistema de valoración. - - - - -

5.

10.

Sistema de valoración

15.

20.

Valor	Comportamiento estereotipado
0	Sueño
1	Agachamiento
2	Vigilancia
3	Limpieza y compostura
4	Andadura
5	Encabritado (más de 3 veces)
6	Husmeo
7	Movimiento del cuello
8	Janido, morido y roído
9	Movimiento del cuerpo, regreso y giro
10	Fuerte ataxia y muerte.

25.

Comparando el valor total del grupo medicado con el del grupo de control, se calcularon la ME_{50} y los límites de seguridad por medio del método Mitchfield-Wilcoxon (J. Pharmacol. 96, 99 (1949)). Los resultados se indican en

la Tabla 1. - - - - -

Tabla 1

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Tiempo de inyección de metemfetamina después del tratamiento con el compuesto de ensayo (h)</u>	<u>SE₅₀ y su límite de seguridad (mg/kg no)</u>	<u>Relación de potencia</u>
Compuesto A	2	0,054 (0,028-0,10)	8,9
Compuesto B	1	0,17 (0,085-0,34)	2,8
Damperidol	2	0,44 (0,20-0,97)	1,1
Haloperidol	1	0,45 (0,18-1,2)	1,0

(2) Ensayo de catalepsia en ratas.

5. Se utilizaron para cada nivel de dosis cinco ratas macho de la cepa Wistar que pesaban de 130 a 210 g. Después de medicación, se dispusieron ambas patas delanteras de las ratas en una varilla metálica horizontal, separada 12 cm del suelo, y las ratas fueron obligadas a permanecer sobre las patas traseras. La observación del comportamiento de las ratas se realizó 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas más tarde. Cuando los animales estuvieron en esta posición anormal durante más de 60 segundos, se consideró el síndrome cataléptico como positivo. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 2 siguiente. - - - - -

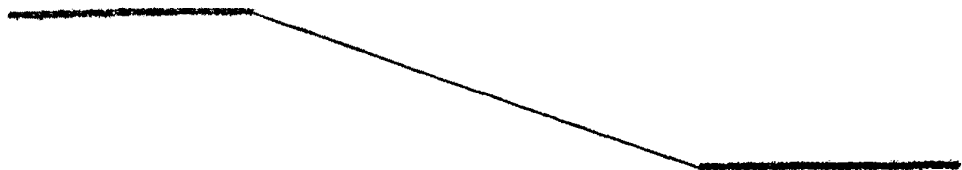


TABLA 2

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Tiempo de prueba de disociación (h)</u>	<u>DE₅₀ y su límite de seguridad (mg/kg po)^m</u>	<u>Relación de potencia</u>
Compuesto A	10	0,25 (0,14 - 0,46)	3,5
Compuesto B	10	0,68 (0,37 - 1,3)	1,3
Benperidol	8	0,92 (0,50 - 1,7)	0,95
Haloperidol	8	0,88 (0,50 - 1,5)	1,0

^m Estos valores se calcularon a partir de las respuestas en el momento en que se observó el efecto máximo.

De los resultados descritos anteriormente se deduce que los compuestos representativos de los preparados según la presente invención, es decir los compuestos (A) y (B), son muy eficaces en la supresión de la estereotipia inducida con metanfetamina mientras que los compuestos producen catalepsia sólo a mayores dosis. Se ha confirmado que existe una marcada disociación entre la dosis eficaz contra la metanfetamina y la dosis que produce catalepsia en estos compuestos, mientras que el haloperidol y el benperidol presentan ambos efectos a casi el mismo nivel de dosis. Según ello, los compuestos preparados según la invención se valoran como muy ventajosos en tanto que droga neuroléptica exogénea puesto que poseen nuevos modos de acción no obtenidos en las drogas conocidas del tipo butirofenano. - - - - -

Además, las actividades farmacológicas favorables de los compuestos preparados según la presente invención se han observado también por otros métodos. Los detalles se in-

dicen a continuación. - - - - -

(3) Ensayo antiepomorfínico en ratas.

Se utilizaron para cada nivel de dosis seis ratas macho de la cepa Wistar que pesaban de 120 a 200 g. Cada grupo de seis ratas se mantuvo separada e individualmente en jaulas de plástico y se administraron oralmente los compuestos de ensayo unos 30 minutos más tarde. Una, dos o cuatro horas más tarde se administró hidrocloreuro de apomorfina (1,25 mg/kg i.v.) y entonces, 20 minutos más tarde, se observó el roído (comportamiento estereotípico provocado por la apomorfina) durante un minuto. El efecto contra la apomorfina se consideró positivo cuando el comportamiento de roído no se observaba durante el período de observación de un minuto. Se calculó la ED_{50} a partir de la relación porcentual de inhibición de la dosis. Los resultados se indican en la Tabla 3. - - - - -

TABLA 3

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>ED_{50} y su límite de seguridad (mg/kg po)^a</u>	<u>Relación de potencia</u>
Compuesto A	0,095 (0,074 - 0,12) (2 h)	7,5
Compuesto B	0,41 (0,26 - 0,64) (2 h)	1,7
Benperidol	0,62 (0,38 - 1,0) (1 h)	1,1
Haloperidol	0,71 (0,52 - 0,97) (2 h)	1,0

^a Estos valores se calcularon a partir de las respuestas en el momento (cifras entre paréntesis) en que se observó el efecto máximo.

(4) Ensayo de evitación condicionada por medio de una caja de vaivén.

- Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar que pesaban de 175 a 215 g. Se utilizó una caja de vaivén compuesta por dos cámaras divididas por una placa con un orificio cuadrado. El suelo de cada cámara era de rejilla de acero que podía cargarse eléctricamente. Todo el aparato se montó en una habitación acústicamente aislada. El programa de enseñanza era el siguiente: Cada sesión se iniciaba suministrando sonido de un zumbador como estímulo condicionado durante 3 segundos. A menos que las ratas ocuparan el otro compartimento 1,5 segundos después, el suelo de la rejilla se electrificaba durante 4 segundos como estímulo no condicionado. Cada rata se enseñó durante más de 2 semanas con un tratamiento diario de 30 sesiones a un intervalo de 60 segundos. Los estudios de la droga se realizaron utilizando las ratas que presentaron un régimen de evitación superior al 80%. - - - - -
5.
10.
15.

- Los compuestos de ensayo se suspendieron en una disolución acuosa al 0,5% de CMC y se dieron oralmente a un volumen de 2 ml/kg a las ratas del grupo de medicación mientras que el grupo de control recibió sólo el disolvente en el volumen correspondiente. Se sometieron 6 ratas por grupo a 10 pruebas consecutivas 1, 2, 4, 6, 8 y 10 horas después de la medicación, respectivamente. En este caso se tomó un intervalo de 3 segundos entre el final del estímulo condicionado y el inicio del no condicionado. Se calcularon cada
20.
25.

vez los valores de DE_{50} a partir de los porcentajes medios de fallos de evitación. - - - - -

Los resultados se ilustran en la Tabla 4. - - - -

TABLA 4

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DE_{50} y su límite de seguridad (mg/l22 po)^m</u>	<u>Relación de potencia</u>
Compuesto A	0,06 (0,030 - 0,12) (6 h)	8,8
Compuesto B	0,34 (0,18 - 0,65) (4 h)	1,6
Benperidol	0,81 (0,44 - 1,5) (4 h)	0,7
Haloperidol	0,53 (0,29 - 0,95) (4 h)	1,0

^m Estos valores se calcularon a partir de la respuesta en el momento (cifras entre paréntesis) en que se observó el efecto máximo.

5.

10.

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Preparación (preparación de los materiales de partida) y de los siguientes Ejemplos, que se dan sólo con fines de ilustración y no deben entenderse limitativos de la invención.-

EJEMPLO 1 DE PREPARACION

15.

Una muestra de 7,34 g de 4-cloro-1-(4-fluorfenil)-1-butanonacetilacetol, 6,8 g de 4-(2-nitroanilino)piperidina, 1,59 g de carbonato sódico, 0,1 g de yoduro potásico y 10 ml de n-butanol se refluxó, mientras se agitaba, durante 30 horas. Después de la reacción, la disolución de reacción

5. se concentró y se sometió a cromatografía en columna de sílica. Después la fracción se eluyó con benceno y se descartó una mezcla de benceno y cloroformo (1:1 en volumen), la fracción se eluyó con cloroformo y se recogió una mezcla de cloroformo y etanol (4:1 en volumen) y se concentró. - - -

10. El residuo se recristalizó a partir de una mezcla de éter de dietilo y n-hexano para obtener 7,29 g de agujas amarillas de 1- β -(4-fluorobenzoil)propil-4-(2-nitroanilino)piperidinaetilencetal que tienen un punto de fusión de 78 a 80,5°C. - - - - -

Análisis elemental para $C_{23}H_{28}FN_3O_4$

Calculado (%): C 64,32 H 6,57 N 9,78

Hallado (%): C 64,49 H 6,56 N 9,86

15. Se agitó una mezcla de 4 g de los cristales, 100 ml de metanol y 4 ml de níquel Raney. Acabada la absorción de hidrógeno, el catalizador se eliminó por filtración y la disolución se concentró. El residuo se recristalizó a partir de éter de dietilo para dar agujas de 1- β -(4-fluorobenzoil)propil-4-(2-aminoanilino)piperidinaetilencetal que tienen un punto de fusión de 113 a 113,5°C. - - - - -

Análisis elemental para $C_{23}H_{30}FN_3O_2$

Calculado (%): C 69,14 H 7,57 N 10,52

Hallado (%): C 69,18 H 7,38 N 10,44

EJEMPLO 2 DE FENOTARACINA

25. Una mezcla de 2,59 g de 1-(1-bencil-4-piperidil)-

5. 2-mercaptobenzimidazol, 3,76 g de cloroformato de fenilo, 1,62 g de trietilamina y 150 ml de benceno seco se refluxó, mientras se agitaba, durante 20 horas. Después de enfriar, la disolución se filtró y el filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de una mezcla de cloroformo y de metanol para obtener cristales incoloros de 1-(1-fenoxycarbonil-4-piperidil)-2-fenoxycarbonilmercaptobenzimidazol que tienen un punto de fusión de 200 a 203°C. - - - - -

10. Análisis elemental para $C_{26}H_{23}N_3O_2S$:

Calculado (%): C 65,94 H 4,90 N 8,87

Hallado (%): C 65,99 H 4,99 N 9,02

15. A 2,4 g de los cristales así obtenidos se les añadieron 70 ml de etanol y 70 ml de una disolución de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se refluxó durante 5 horas y se destiló etanol de la disolución. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con éter de dietilo. La disolución acuosa se aciduló con ácido acético y se extrajo con éter de dietilo. La disolución acuosa se alcalinizó con amoníaco acuoso y se extrajo con cloroformo. La disolución de cloroformo se secó y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de cloroformo para obtener 1,03 g de agujas incoloras de 1-(4-piperidil)-2-mercaptobenzimidazol que tienen un punto de fusión de 252 a 256°C. - - - - -

20. Análisis elemental para $C_{12}H_{13}N_3S$:

Calculado (%): C 61,77 H 6,48 N 18,01

Hallado (%): C 61,74 H 6,42 N 17,73

EJEMPLO 3 DE PREPARACION

5. A una mezcla de 5 g de 1-(1-bencil-4-piperidil)-2-mercaptobenzimidazol, 35 ml de metanol, 3,5 ml de agua y 1,24 g de hidróxido sódico se le añadieron gota a gota 2,11 g de sulfato de dietilo en 2,5 horas y se prosiguió la agitación durante otra media hora. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La disolución de cloroformo se secó y se concentró. La substancia aceitosa obtenida se disolvió en éter de dietilo y se sometió a cromatografía en gel de sílice. - - - - -

15. La fracción se eluyó con éter de dietilo y se recogió con cloroformo y se concentró para obtener 6,77 g de una substancia gomosa de color amarillento pálido. A la substancia gomosa se le añadió una mezcla de etanol y ácido clorhídrico para solidificar la substancia gomosa. El producto así obtenido se recogió y se recristalizó a partir de etanol para obtener cristales incoloros de hidrocloreuro de 1-(1-bencil-4-piperidil)-2-mercaptobenzimidazol que tienen un punto de fusión de 207 a 209°C. - - - - -

20. Análisis elemental para $C_{23}H_{27}N_3S$

Calculado (%): C 64,24 H 6,47 N 11,24

Hallado (%): C 64,07 H 6,29 N 11,54

25. Se trataron 4,55 g de los cristales así obtenidos de manera similar a la empleada en el Ejemplo 1 de Preparación para obtener 2,2 g de 1-(4-piperidil)-2-mercaptobenzimidazol.

bencimidazol que tenían un punto de fusión de 114 a 115°C.-

EJEMPLO 1

5. Una mezcla de 3,53 g de 4-cloro-1-(4-fluorfenil)-1-butenoacetilacetato, 6,4 g de 1-(4-piperidil)-2-mercaptobencimidazol preparado como en el Ejemplo 1 de Preparación, 0,14 g de yoduro potásico y 72 ml de butanol normal se calentó a 130°C durante 16 horas en un tubo cerrado. Después de enfriar, se añadió benceno a la misma y la disolución resultante se filtró y se evaporó. Se añadieron al residuo
10. 100 ml de etanol y 100 ml de disolución de ácido clorhídrico al 10%, se refuyó durante 1 hora, se enfrió, se neutralizó con una disolución de hidróxido sódico al 10%, se concentró y se extrajo con 100 ml de cloroformo por tres veces. - - - - -
15. La disolución en cloroformo se lavó subsecuentemente con agua, se secó y se concentró para dar una sustancia gomosa. La sustancia gomosa así obtenida se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyéndose sucesivamente con cloroformo, una mezcla de cloroformo y etanol (4:1 en volumen) y una mezcla de cloroformo y etanol (1:1 en volumen). Después de eliminar la fracción eluida con cloroformo, la fracción eluida con la mezcla de cloroformo-etanol se recogió y se eliminó el disolvente. El residuo se recristalizó a partir de acetona para
20. dar 1,82 g de cristales incoloros de 1- $\sqrt{1}$ -(3-(4-fluorbenzilo)-propil)-4-piperidil-2-mercaptobencimidazol que tenían un
- 25.

punto de fusión de 201 a 203°C. - - - - -

Análisis elemental para $C_{22}H_{24}FN_3O_2S$:

Calculado (%): C 66,47 H 6,09 N 10,57

Hallado (%): C 66,30 H 6,26 N 10,65

5.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 600 mg de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fluobenzoil)propil-4-(2-aminosulino)piperidina, 114 mg de hidróxido potásico, 154 mg de bisulfuro de carbono, 20 ml de etanol y 2 ml de agua se calentó a 80°C durante 3 horas en un tubo cerrado. La disolución de reacción se concentró y se añadió con a la misma 10 ml de etanol, 4 ml de agua y 1 ml de una disolución concentrada de ácido clorhídrico. Después de ello, la disolución se neutralizó con una disolución de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de acetona para dar 470 mg de cristales incoloros de 1- $\sqrt{3}$ -(3-(4-fluobenzoil)propil)-4-piperidil-2-mercaptobencimidazol que tenían un punto de fusión de 201 a 203°C. - - - - -

10.

15.

20.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 0,99 g de 1-(4-piperidil)-2-metilmercaptobencimidazol, preparado como en el Ejemplo 3 de Preparación, 0,81 g de 4-cloro-1-(4-fluofenil)-1-butanona, 0,27 g de carbonato sódico anhídrico y 9 ml de butanol normal se

- agitó y se refluxó durante 56 horas. Después de la reacción, se destiló el disolvente y se añadió agua al residuo, a lo que siguió la extracción con cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar
5. una sustancia gomosa. La sustancia así obtenida se disolvió en benceno y se sometió a cromatografía en gel de sílice y se eluyó sucesivamente con 200 ml de una mezcla de benceno y cloroformo (1:2 en volumen), 200 ml de una mezcla de benceno y cloroformo (1:1 en volumen) y 300 ml de cloroformo.
10. Después de eliminar la fracción eluida con la mezcla de benceno y cloroformo (1:2 en volumen), la fracción eluida con la mezcla de benceno y cloroformo (1:1 en volumen) y cloroformo se recogió, se concentró y se recristalizó a partir de una mezcla de éter de dietilo-hexano normal para dar
15. 0,71 g de cristales incoloros de 1- $\sqrt{7}$ -(3-(4-fluobenzoil)propil)-4-piperidil-2-etilmercaptobenzimidazol que tenían un punto de fusión de 98 a 98,5°C. - - - - -

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}FN_3OS$:

20. Calculado (%): C 67,12 H 6,37 N 10,21
Hallado (%): C 67,30 H 6,37 N 10,26

EJEMPLO 4

- Una mezcla de 400 mg de 1- $\sqrt{7}$ -(4-fluobenzoil)propil-4-(2-aminosilino)piperidinaetilencetal preparado como en el Ejemplo 1 de Preparación, 112 mg de hidróxido potásico, 238 mg de bisulfuro de carbono, 1 ml de etanol y 0,2 ml
- 25.

- de agua se calentó a unos 80°C durante 3 horas en un tubo cerrado. La mezcla se concentró y se le añadieron 10 ml de etanol, 4 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. La disolución se refluxó durante 10 minutos. Después de enfriar, la disolución se neutralizó con una disolución de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía en columna de alúmina. La fracción eluida con cloroformo se recogió y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de acetona para dar 377 mg de cristales incoloros de 1-[1-(3-(4-fluorobenzil)propil)-4-piperidil]-2-mercaptobencimidazol que tenían un punto de fusión de 201 a 203°C. - - -

EJEMPLO 5

15. Una mezcla de 398 mg de 1-[1-(3-(4-fluorobenzil)propil)-4-piperidil]-2-mercaptobencimidazol, 2 ml de bromuro de isopropilo y 5 ml de dioxano se calentó durante 38 horas a 120°C en un tubo cerrado. Después de enfriar, se separó el precipitado por filtración y se recristalizó a partir de una mezcla de cloroformo-etanol para dar 242 mg de cristales incoloros de hidrocianuro de 1-[1-(3-(4-fluorobenzil)propil)-4-piperidil]-2-isopropiltiobencimidazol que tenían un punto de fusión de 222 a 224,5°C (descomp.). - - - - -

Análisis elemental para $C_{25}H_{30}FN_3OS \cdot HBr$

25. Calculado (%): C 57,69 H 6,00 N 8,07
Hallado (%): C 57,39 H 6,08 N 7,81

EJEMPLO 6

Se disolvieron 15,9 g de 1- $\sqrt{1}$ -(3-(4-fluobenzoil) propil)-4-piperidil]-2-mercaptobenzimidazol y 3,2 g de hidróxido sódico en una mezcla de 24 ml de agua y 200 ml de metanol. A la disolución se le añadieron 7,06 g de sulfato de dimetilo en 4 horas a temperatura ambiente (es decir, unos 20-30°C) y entonces la disolución se agitó durante otros 20 minutos. Después de la reacción, la disolución se concentró y se le añadió una disolución diluida de hidróxido sódico, a lo que siguió la extracción con cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de etanol para dar cristales incoloros de 1- $\sqrt{1}$ -(3-(4-fluobenzoil)-propil)-4-piperidil]-2-metilmercaptobenzimidazol que tenían un punto de fusión de 98 a 98,5°C. - - - - -

5.

10.

15.

Si bien la invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse en ella varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

20.

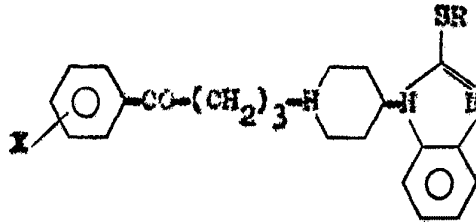
N O T A

Se declara de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

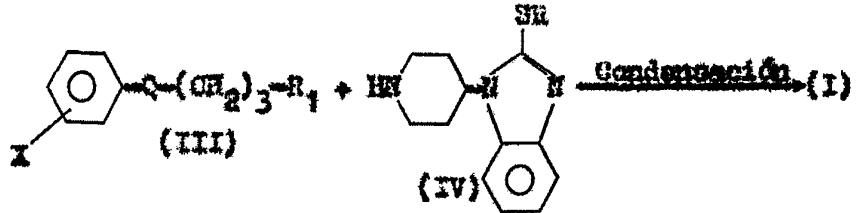
REIVINDICACIONES

25. 1.- Procedimiento para preparar derivados benzimidazol-

imidazol 1,2-bisubstituidos, de la fórmula: - - - - -



5. en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y X representa un átomo de halógeno, o sus sales de adición de ácido, caracterizado por utilizar para ello el siguiente esquema de reacción - - - - -



10. siendo R como se ha definido anteriormente y representando Q un grupo carbonilo o etilencetal, representando R₁ un átomo de halógeno tal como cloro y bromo, o un derivado éster reactivo de un grupo hidroxilo, tal como un grupo metansulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS BENZIMIDAZOL 1,2-BISUBSTITUIDOS". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintitres hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

maf.

MADRID, 12 JUN. 1975
 P. A. M. CURELL SUÑOL