

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.

ES

(11) NUMERO	468.077
(22) FECHA DE PRESENTACION	20 marzo 1.978

AI

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
782.651	30.3.1977	Estados Unidos
866.882	4.1.1978	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 5-(4-(BENZIL-METIL)-1-PIPERAZINIL)ALQUIL} BENZIMIDAZOL.

(71) SOLICITANTE (S)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Turnhoutsebaan 30 - Beerse - Bélgica.

(72) INVENTOR (ES)

Alfons Herman Margaretha Raeymaekers; Josephus Ludovicus Hubertus Van Gelder; Gustaff Maria Boeckx y Lodewijk Lucia Van Hemeldonck, todos de nacionalidad belga.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En las patentes estadounidenses 3.362.956 y 3.472.854 se describen diversas 1-(heterocicloalquil)piperazinas con actividad depresora sobre el sistema nervioso autónomo, el sistema cardiovascular y el sistema muscular esquelético. Los compuestos de esta invención difieren de estos compuestos conocidos esencialmente en la naturaleza del grupo bencimidazol o en la posición donde está sustituido el radical piperazinilmetilo.

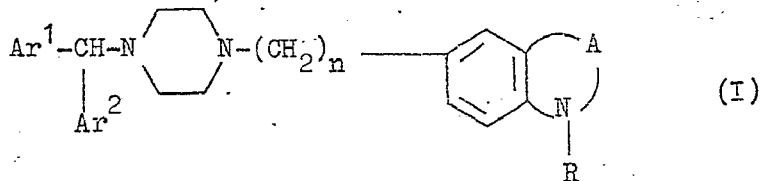
5

10

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 5-{4-(diarilmetil)-1-piperazinilalquil}bencimidazol que pueden ser representados estructuralmente por la fórmula:

15



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde

20

Ar^1 y Ar^2 están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alquiloxi(inferior)fenilo, nitrofenilo, tienilo y piridinilo;

25

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo, alquil(inferior)carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alquilo(inferior), alquil(inferior)sulfoniloxi-alquilo(inferior), haloalquilo inferior, ariltio-alquilo(inferior) y alquil(inferior)oxi-alquilo(inferior), donde el grupo arilo está selec-

30

1 cionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo susti-
tuído, tienilo y piridinilo, conteniendo el fenilo susti-
tuído uno o dos sustituyentes seleccionados independien-
5 y alquilo inferior;
y alquilo inferior;

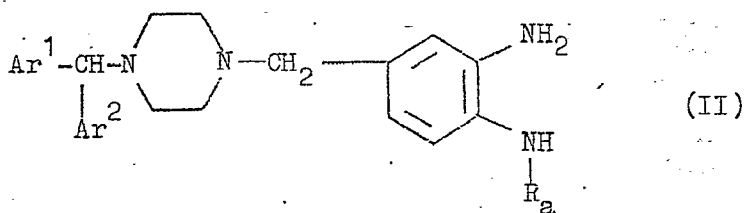
A es un miembro seleccionado entre el grupo formado por los
radicales bivalentes $-NH-CO-$ y $-N=C(R^1)-$, estando unidos
estos radicales bivalentes al núcleo de benceno por su át-
mo de nitrógeno y donde R^1 está seleccionado entre el
10 grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aril-al-
quilo(inferior), hidroxialquilo inferior, cicloalquilo,
arilo, amino, alquil(inferior)carbonilamino, alquil(in-
ferior)carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alquilo-
15 (inferior), alquil(inferior)oxicarbonilamino, alquil(in-
ferior)aminocarbonilamino y alquil(inferior)oxicarbonil-
alquilo(inferior), donde dicho arilo está seleccionado
entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido,
piridinilo, furanilo, tienilo y halotienilo y el fenilo
sustituido contiene uno o dos sustituyentes seleccionados
20 independientemente entre el grupo formado por halo, alqui-
lo inferior y alquilo inferior y

n es un número entero igual a 1 o 2, con la condición de
que cuando n es 2, entonces R está seleccionado entre el
grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y cicloal-
quilo y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por
25 hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo y arilo.

En el sentido utilizado en las definiciones ante-
riores y siguientes, el término "alquilo inferior" incluye los
radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada de 1
30 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-me-

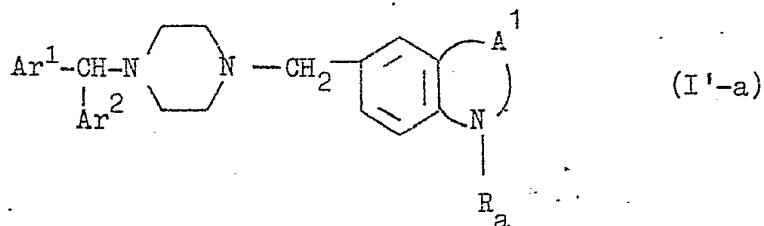
1 tiletilo, propilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, butilo,
pentilo, hexilo y similares; el término "cicloalquilo" se
refiere a los radicales hidrocarbonados cíclicos de 3 a 6
átomos de carbono como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopenti-
5 lo y ciclohexilo y el término "halo" se refiere a los halóge-
nos de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, cloro,
bromo y yodo.

Los compuestos de fórmula (I) donde n es 1, (I'),
pueden prepararse generalmente a partir de una bencenodiami-
10 na apropiada de fórmula:



15 donde Ar¹ y Ar² son los definidos anteriormente y R_a está
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo
inferior, aril-alquilo(inferior), hidroxialquilo inferior,
cicloalquilo y alquil(inferior)oxi-alquilo(inferior), some-
20 tiendo este último a una reacción de ciclación con un agente
ciclante apropiado y, opcionalmente, modificando los susti-
tuyentes R y R¹ en los compuestos así obtenidos de fórmula
(I') siguiendo procedimientos conocidos.

25 Los compuestos de fórmula (I') que pueden prepararse
directamente por ciclación de una bencenodiamina de fórmula
(II) son los de fórmula:

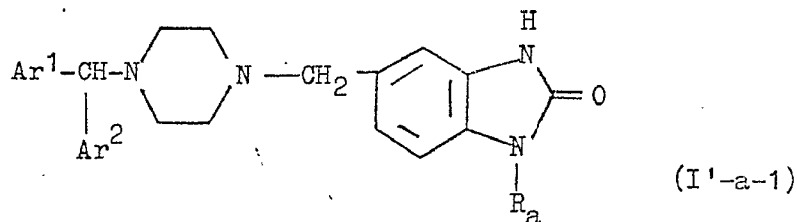


30

1 donde Ar^1 , Ar^2 y R_a son los definidos anteriormente y donde
5 A^1 representa un radical de fórmula $-NH-C(O)-$ o un radical
de fórmula $-N=C(R_a^1)-$, donde R_a^1 está seleccionado entre el
grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo-
10 (inferior), hidroxialquilo inferior, cicloalquilo, arilo,
amino, alquil(inferior) carbonilamino, alquil(inferior) carbo-
niloxi-alquilo(inferior), alquil(inferior) oxicarbonilamino,
alquil(inferior) oxicarbonil-alquilo(inferior) y aroiloxi-
alquilo(inferior).

10 Las reacciones de ciclación de las 1,2-bencenodiami-
nas para obtener bencimidazoles y bencimidazol-2-onas son
conocidas en general y todas ellas pueden realizarse en con-
diciones como las descritas en la bibliografía para la pre-
paración de bencimidazoles y bencimidazol-2-onas conocidas a
15 partir de las correspondientes bencenodiaminas. De acuerdo
con la naturaleza de A^1 en los compuestos (I'-a) a preparar,
pueden utilizarse por ejemplo los siguientes agentes ciclantes.

En la preparación de compuestos de fórmula (I'-a)
20 donde A^1 es el radical $-NH-C(O)-$, representados por la fórmula:



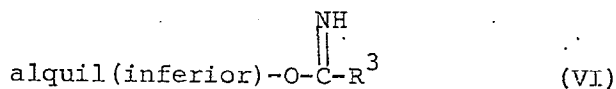
30 puede utilizarse urea, dicloruro de carbonilo o un isocianato
de metal alcalino como agente ciclante. Se han obtenido bue-
nos resultados con urea, en cuyo caso los compuestos (I'-a-1)
se obtienen convenientemente agitando y calentando una mezcla
de las sustancias reaccionantes en ausencia de disolvente.

1 o un producto de adición del mismo con un hidrógeno-sulfito
de metal alcalino. Cuando el agente ciclante es un aldehído,
puede agregarse a la mezcla de reacción un agente oxidante apro-
piado como, por ejemplo, nitrobenzeno, óxido mercuríco, sales
5 de Cu(II) y Pb(II) u otros oxidantes adecuados conocidos o
bien el propio aldehído, cuando se agrega en exceso, puede
servir como oxidante. En un método preferido de efectuar la
reacción de ciclación anterior, se utiliza un iminoéster de
fórmula (IV) y después los compuestos deseados (I'-a-2) se
10 preparan fácilmente agitando una mezcla de las sustancias
reaccionantes primero durante algún tiempo a la temperatura
ambiente y después a temperatura elevada en un medio ácido
como, por ejemplo, ácido acético, o un alcohol inferior al
que se ha agregado un ácido apropiado, v.g. ácido clorhídri-
co. Cuando el iminoéster (IV) se encuentra en forma de sal
15 de adición de ácido, no es necesario agregar ácido adicional.

Cuando R_a^1 es un grupo amino, el cierre del anillo pue-
de realizarse con cianamida o una sal metálica de la misma,
preferiblemente una sal alcalina o alcalino-térrea o con
20 BrCN. El cierre del anillo con cianamida puede realizarse
agitando y calentando la bencenodiamina sustituida junto con
la cianamida, en presencia de un ácido no oxidante apropiado
como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
fosfórico, acético y similares. La reacción se lleva a cabo
25 preferiblemente en un medio acuoso aunque pueden utilizarse
ventajosamente, especialmente cuando se emplea un ácido orgá-
nico, mezclas de agua con disolventes orgánicos inertes a la
reacción como, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos y aromá-
ticos halogenados, v.g. diclorometano, triclorometano, 1,2-
30 dicloroetano, clorobenceno, etc. Convenientemente la benceno-

1 diamina se convierte primero en una sal de adición de ácido
y después se hace reaccionar con la cianamida. Cuando se uti-
lizan cianamidas metálicas como agentes ciclantes, se agrega
un exceso del ácido para liberar la cianamida libre de la
5 sal. El cierre del anillo con BrCN se realiza ventajosamente
en un medio acuoso y a la temperatura ambiente. La benceno-
diamina se utiliza preferiblemente en forma de dihidroclo-
ruro o de otra sal.

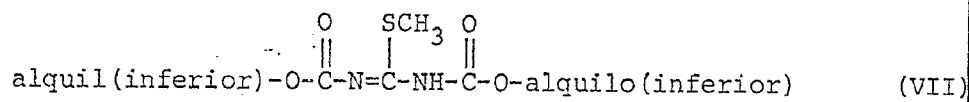
Cuando R_a^1 representa alquil(inferior)carbonilamino,
10 alquil(inferior)carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alqui-
lo(inferior), alquil(inferior)oxicarbonilamino o alquil(infe-
rior)oxicarbonil-alquilo(inferior), puede utilizarse como
agente ciclante un compuesto de fórmula:



donde R^3 es alquil(inferior)carbonilamino, alquil(inferior)
carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alquilo(inferior),
alquil(inferior)oxicarbonilamino o alquil(inferior)oxicarbo-
nil-alquilo(inferior) y la reacción puede llevarse a cabo
20 agitando y calentando una mezcla de las sustancias reaccio-
nantes en presencia de un ácido apropiado, preferiblemente
un ácido alquil(inferior)carboxílico como ácido acético, pro-
panoico y similares. Cuando R^3 en la fórmula (VI) representa
un grupo alquil(inferior)carbonilamino, la reacción anterior
25 se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico
apropiado, v.g. un hidrocarburo halogenado como diclorometano,
triclorometano y similares.

Cuando R_a^1 representa un grupo alquil(inferior)oxicar-
bonilamino, también puede utilizarse como agente ciclante
30 un compuesto de fórmula:

1



5

y la reacción de ciclación se lleva a cabo de forma similar a la descrita anteriormente para la preparación de los compuestos (I'-a-2) donde R¹_a representa alquil(inferior)carbonilamino o alquil(inferior)oxicarbonilamino.

10

Algunos de los compuestos de fórmulas (I'-a-1) y (I'-a-2) pueden convertirse opcionalmente en otros compuestos de fórmula (I') por modificación y sustitución de los grupos R_a y R¹_a siguiendo procedimientos conocidos en este campo, como los siguientes:

15

Los compuestos de fórmula (I') donde R¹ representa un grupo amino también pueden derivar del correspondiente compuesto donde R¹ representa un grupo alquil(inferior)oxicarbonilamino por descarboxilación de este último en la forma habitual, por ejemplo por tratamiento con un álcali acuoso.

20

Los compuestos de fórmula (I') donde R¹ representa un grupo alquil(inferior)aminocarbonilamino se obtienen fácilmente a partir del correspondiente compuesto donde R¹ representa amino, agitando y calentando este último con un isocianato alcano(inferior) apropiado en un disolvente orgánico inerte a la reacción adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

25

Los compuestos de fórmula (I') donde R y/o R¹ representan un grupo alquil(inferior)carboniloxi-alquilo(inferior) o un grupo aroiloxi-alquilo(inferior) pueden prepararse sometiendo el correspondiente compuesto sustituido con hidroxialquilo inferior a una reacción de O-acilación con un agente acilante apropiado obtenido respectivamente a partir de un ácido alquil(inferior)carboxílico apropiado o de un ácido arilcarboxílico apropiado, preferiblemente un haluro de acilo como

30

1 el cloruro o un anhídrido derivado de dicho ácido. Las reac-
ciones de acilación pueden llevarse a cabo siguiendo los pro-
cedimientos habituales conocidos generalmente en este campo.

5 Los compuestos de fórmula (I') donde R y/o R¹ represen-
tan una cadena hidroxialquílica inferior pueden ser obtenidos
a su vez de sus ésteres con, por ejemplo, un ácido alquil(in-
ferior)- o aril-carboxílico, sometiendo este último a hidró-
lisis alcalina.

10 De forma similar, pueden prepararse los compuestos
(I'), donde R representa alquil(inferior)sulfoniloalquilo-
(inferior), por reacción del correspondiente alcohol con un
cloruro de alcano(inferior)sulfonilo apropiado.

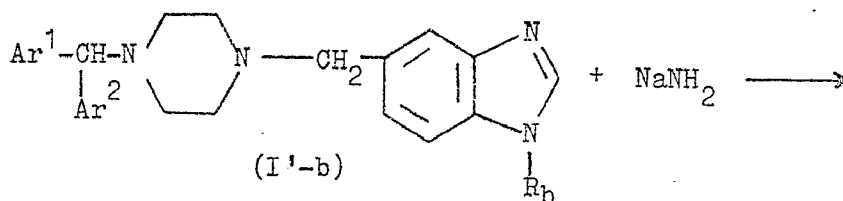
15 Los compuestos de fórmula (I') donde R representa halo-
alquilo inferior también pueden obtenerse a partir de los
correspondientes compuestos donde R representa hidroxialquilo
inferior por halogenación de este último con un agente halo-
genante apropiado, como es sabido en general, por ejemplo con
20 cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fós-
foro, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosforilo y simi-
lares. Los yoduros se obtienen preferiblemente a partir del
correspondiente cloruro o bromuro por sustitución de ese ha-
lógeno por yodo.

25 Los compuestos de fórmula (I') donde R representa aril-
tioalquilo(inferior) se preparan convenientemente por reac-
ción de un éster reactivo apropiado derivado del correspondien-
te compuesto sustituido con hidroxialquilo inferior con un
arantolato de metal alcalino apropiado, preferiblemente la
sal sódica, en un medio inerte a la reacción adecuado como,
por ejemplo, una mezcla de un alcohol inferior, v.g. metanol
30 o etanol y un disolvente orgánico relativamente polar como

1 N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexame-
tilfosfórica, dimetilsulfóxido y similares. Los ésteres reac-
tivos adecuados que pueden utilizarse son los haluros y sul-
fonatos como metanosulfonatos y 4-metilbencenosulfonatos.
5 La preparación de haluros y metanosulfonatos ha sido descri-
ta anteriormente y otros ésteres sulfónicos reactivos pueden
prepararse siguiendo el procedimiento descrito para la prepa-
ración de alquil(inferior)sulfonatos, pero utilizando un clo-
ruro de sulfonilo apropiado como agente sulfonilante.

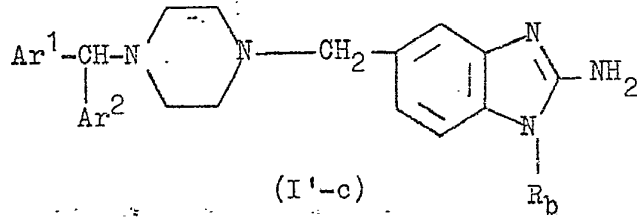
10 Los compuestos de fórmula (I') donde A es un radical
de fórmula $-N=C(NH_2)-$ y R representa alquilo inferior, aril-
alquilo(inferior), cicloalquilo o alquil(inferior)oxi-alqui-
lo(inferior), estando representado R por R_b y dichos compues-
tos por la fórmula (I'-c), también pueden prepararse por ami-
15 nación del correspondiente compuesto donde A representa
 $-N=CH-$, (I'-b), siguiendo el procedimiento descrito en J.Gen.
Chem.U.R.S.S., 33, 2289 (1963), empleando una amida metáli-
ca apropiada, preferiblemente amida sódica y un disolvente
orgánico apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilbencenamina
20 o dimetilbenceno, siendo preferido el primero cuando R repre-
senta alquilo, fenil-alquilo(inferior) o alquil(inferior)oxi-
alquilo(inferior) y el último cuando R es cicloalquilo.

25



30

1



5

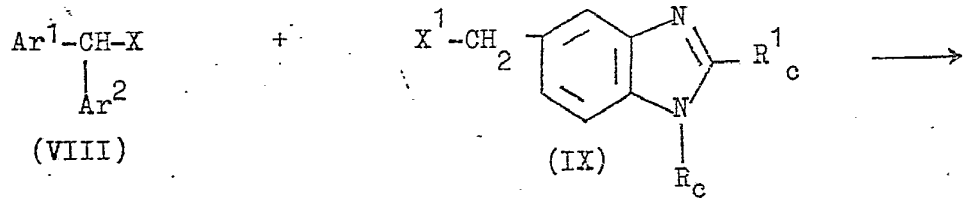
10

15

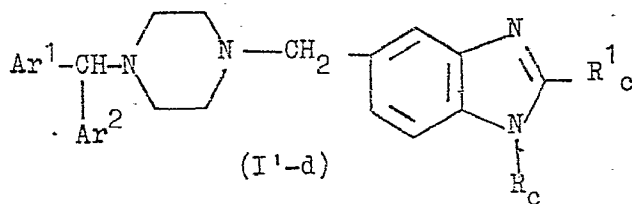
20

Otro método de preparación de los compuestos de fórmula (I') donde R es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo(inferior), cicloalquilo o alquil(inferior)oxi-alquilo(inferior), estando representado R por R_c y donde A es un radical de fórmula -N=C(R¹)-, donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo(inferior), cicloalquilo, amino, alquil(inferior)carbonilamino, alquil(inferior)carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alquilo(inferior) o arilo, donde R¹ es R_c, y los compuestos están representados por la fórmula (I'-d),

25



30



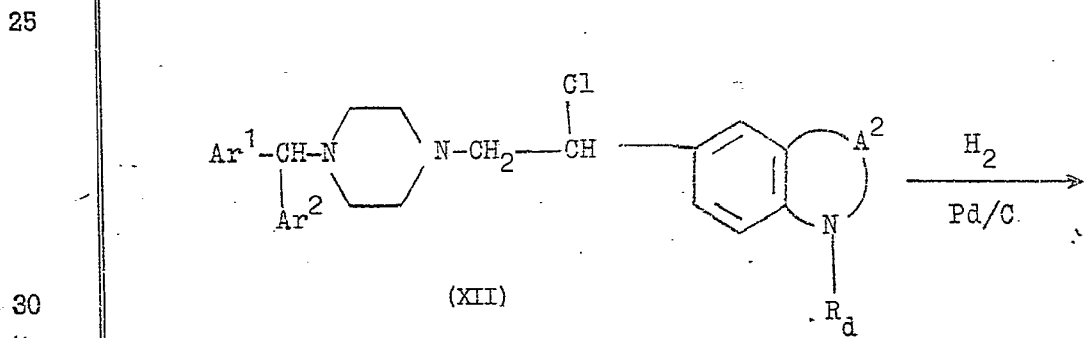
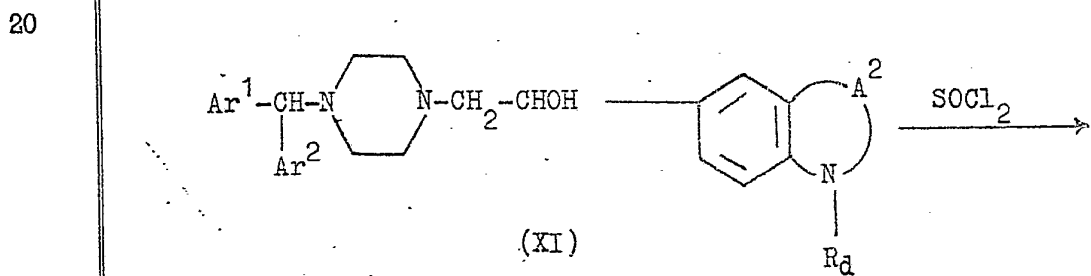
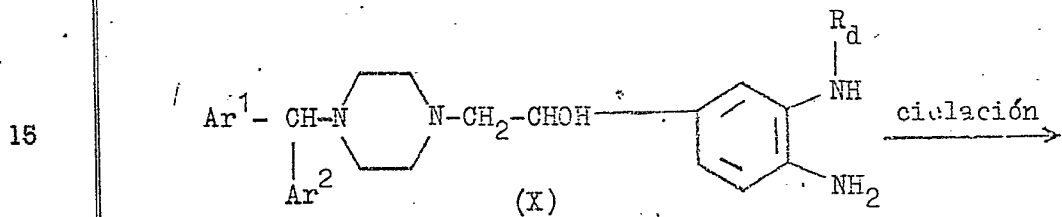
1 La reacción de (VIII) con (IX) se lleva a cabo prefe-
 riblemente en un disolvente orgánico apropiado inerte a la
 reacción como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. meta-
5 rol, etanol, propanol y alcoholes similares, un hidrocarbu-
 ro aromático, v.g. benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y
 similares; un éter, v.g. 1,4-dioxano, 2,2'-oxibispropano y
 similares; una cetona, v.g. 4-metil-2-pentanona; N,N-dimetil-
 formamida, nitrobenceno y similares. Para recoger el ácido
 que se libera en el transcurso de la reacción, puede agregar
10 se a la mezcla de reacción una base apropiada como, por ejem-
 plo, un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino o
 alcalino-térreo. Puede agregarse como promotor de la reacción
 una pequeña cantidad de un yoduro metálico apropiado, v.g.
 yoduro sódico o potásico. Es adecuado emplear temperaturas
15 algo elevadas para aumentar la velocidad de la reacción y
 preferiblemente la reacción se lleva a cabo a la temperatu-
 ra de reflujo de la mezcla.

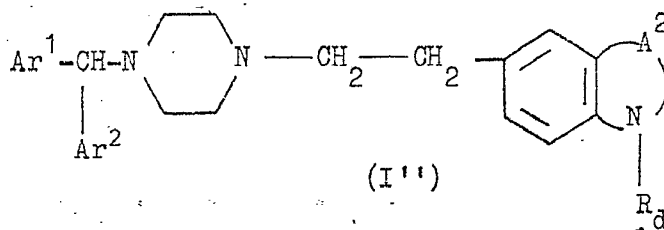
 Los compuestos de fórmula (I) donde n es 1, (I"), pue-
 den prepararse mediante la siguiente secuencia de reacciones

20 Una bencenodiamina apropiada de fórmula (X), donde Ar¹
 y Ar² son los definidos anteriormente y R_d es hidrógeno,
 alquilo inferior o cicloalquilo, se somete a una reacción de
 ciclación con un agente ciclante apropiado siguiendo los pro-
 cedimientos descritos anteriormente para la preparación de
25 los compuestos (I'-a) a partir de (II), para obtener un inter-
 mediario de fórmula (XI) donde Ar¹, Ar² y R_d tienen el sig-
 nificado indicado anteriormente y A² está seleccionado entre
 el grupo formado por -NH-C(O)- y -N=C(R_d¹)-, donde R_d¹ es
30 hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o arilo. Este últi-
 mo intermediario se hace reaccionar después con un agente

1 clorante apropiado, preferiblemente cloruro de tionilo, con
lo que se obtiene un compuesto intermedio de fórmula (XII).
Los compuestos (I") deseados se preparan después convenientemente
5 sometiendo (XII) a una reacción de deshalogenación reductiva,
por ejemplo por hidrogenación de (XII) en presencia de un catalizador
apropiado como paladio en carbón. Para evitar reacciones laterales,
es preferible agregar a la mezcla de reacción una pequeña cantidad
de un veneno catalítico adecuado como, por ejemplo, tiofeno.

10 Las reacciones anteriores están ilustradas en la siguiente
representación esquemática:





En todas las preparaciones anteriores y siguientes, los productos de reacción se aislan de la mezcla de reacción y, si es necesario, se purifican siguiendo procedimientos conocidos en este campo.

10 Las bencenodiaminas de fórmula (II), utilizadas como materiales de partida aquí, pueden prepararse en general mediante la siguiente secuencia de reacciones.

15 Se hace reaccionar una 1-(diarilmetil)piperazina apropiada de fórmula (XIII), donde Ar¹ y Ar² son los definidos anteriormente, con 1-cloro-4-(clorometil)-2-nitrobenceno o 4-(clorometil)-1-metoxi-2-nitrobenceno, agitando y calentando la mezcla de sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. etanol o propanol, para obtener un intermediario de

20 fórmula (XIV) donde R⁴ representa cloro o metoxi. Este último se hace reaccionar después con una amina apropiada de fórmula (XV) donde R_a tiene el significado indicado anteriormente, para formar un intermediario de fórmula (XVI). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico

25 apropiado como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, un alcohol inferior, v.g. etanol y similares o, cuando la amina reaccionante tiene propiedades disolventes adecuadas, en ausencia de cualquier disolvente extraño. Trabajando a temperaturas algo elevadas se aumenta la velocidad de reacción.

30

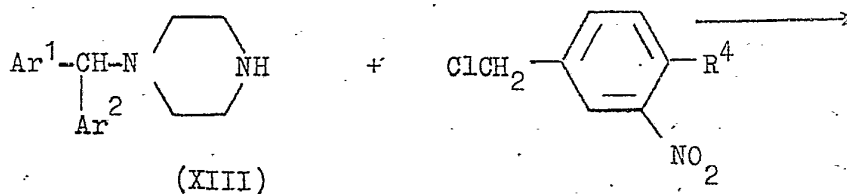
1

Los intermediarios deseados de fórmula (II) se obtienen por reducción del intermediario (XVI) obtenido en la etapa anterior, siguiendo los procedimientos habituales de reducción de nitro a amina como, por ejemplo, por tratamiento de (XVI) con hidrógeno nascente o preferiblemente por hidrogenación catalítica empleando un catalizador apropiado como níquel Raney.

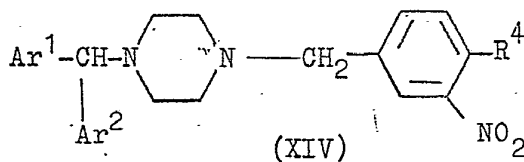
5

La anterior secuencia de reacción está ilustrada más claramente en el siguiente esquema:

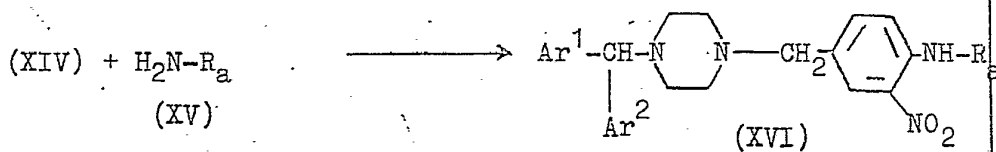
10



15

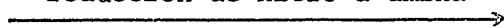


20



25

reducción de nitro a amina



(II)

30

Los materiales de partida de fórmula (IX) pueden prepararse en general mediante la siguiente secuencia de reac-

1 ción:

5 Se hace reaccionar ácido 4-flúor-3-nitrobenzoico con una amina apropiada de fórmula (XVII), donde R_c es el definido anteriormente, de forma similar a la descrita para la reacción de (XIV) con (XV). El intermediario (XVIII) así obtenido se somete después a una reacción de reducción nitro a amina como se ha descrito anteriormente, dando un intermediario de fórmula (XIX). Este último se convierte después en un derivado de bencimidazol de fórmula (XX) por ciclación con un agente ciclante apropiado como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos (I') a partir de (II). El ácido carboxílico (XX) se convierte después en el correspondiente cloruro de carbonilo (XXI) en la forma habitual, v.g. por reacción con cloruro de tionilo y el compuesto (XXI) así obtenido se hace reaccionar después con un alcohol inferior apropiado (XXII) para obtener un éster alquílico inferior de fórmula (XXIII). Este último se reduce después al correspondiente alcohol (XXIV) con un agente reductor apropiado como, por ejemplo, dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico (Red-Al). Los materiales de partida deseados de fórmula (IX) donde X^1 representa un grupo éster reactivo, X^1_a , estando representados estos ésteres reactivos por la fórmula (IX-a), se obtienen después convenientemente convirtiendo (XIV) en un éster reactivo siguiendo procedimientos comunes conocidos en este campo. Los haluros se preparan en general por reacción de (XXIV) con un agente halogenante adecuado como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosforilo y similares. Cuando el éster reactivo es un yoduro, se prepara preferiblemente a partir del correspondiente

10

15

20

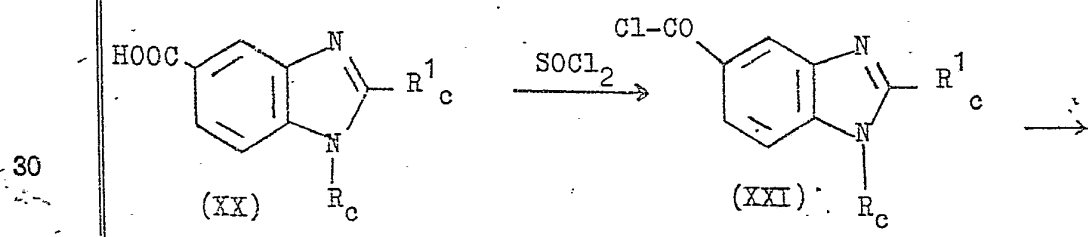
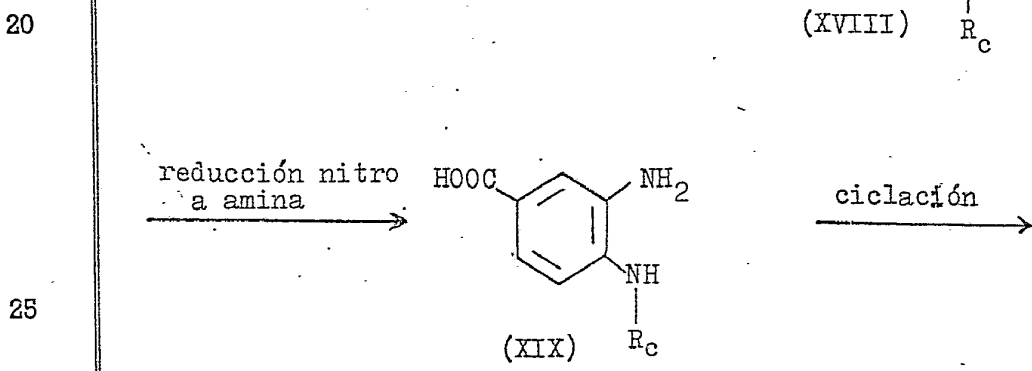
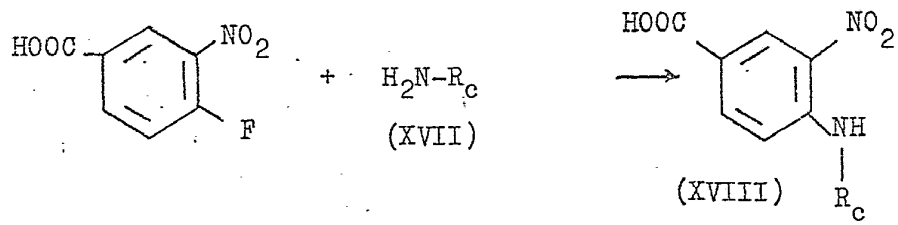
25

30

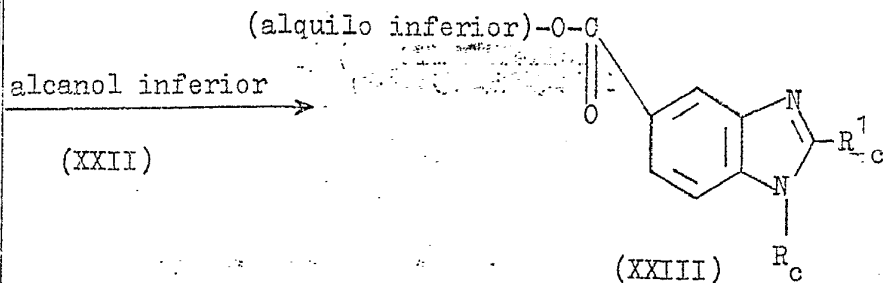
1 cloruro o bromuro por sustitución de ese halógeno por yodo.
Otros ésteres reactivos como los metanosulfonatos y los 4-
5 metilbencenosulfonatos se obtienen por reacción del alcohol
con un haluro de sulfonilo apropiado como, por ejemplo, clo-
ruro de metanosulfonilo y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo,
respectivamente.

10 Los materiales de partida de fórmula (IX) donde X^1 es
un radical piperazino, estando representados dichos deriva-
dos piperazino por la fórmula (IX-b), pueden obtenerse por
reacción de (IX-a) con piperazina siguiendo procedimientos
de N-alkilación conocidos, v.g. como se ha descrito anterior-
mente para la preparación de los compuestos (I'-d) por reac-
ción de (VIII) con (IX).

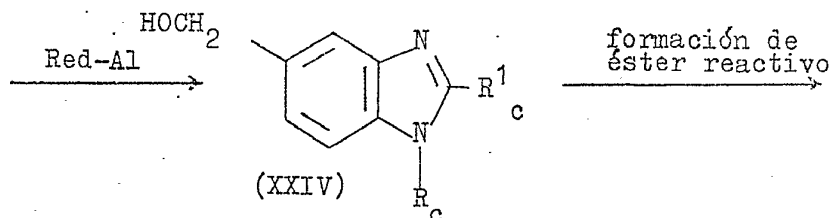
15 Los procedimientos anteriores pueden ser ilustrados
esquemáticamente como sigue:



1

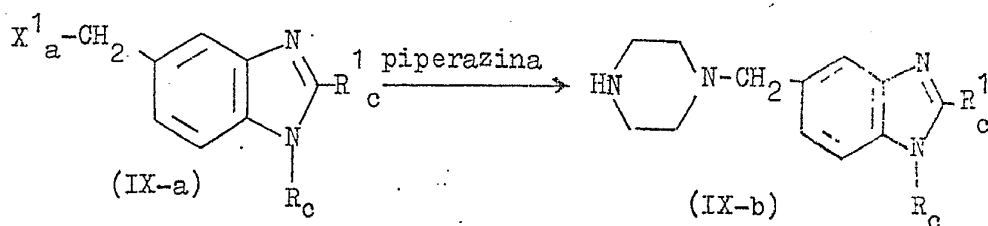


5



10

15



20

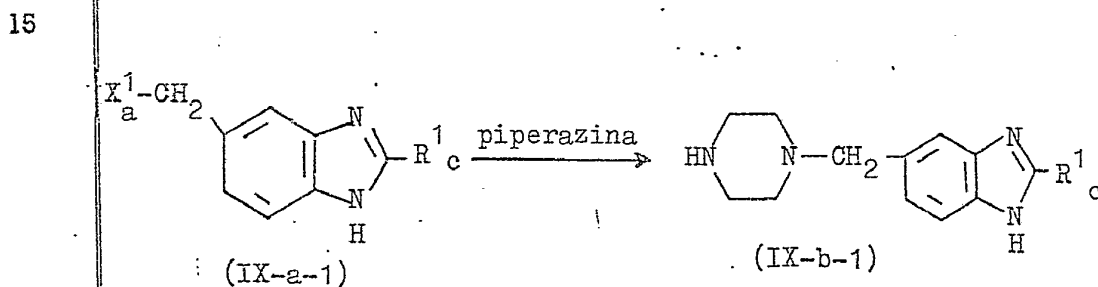
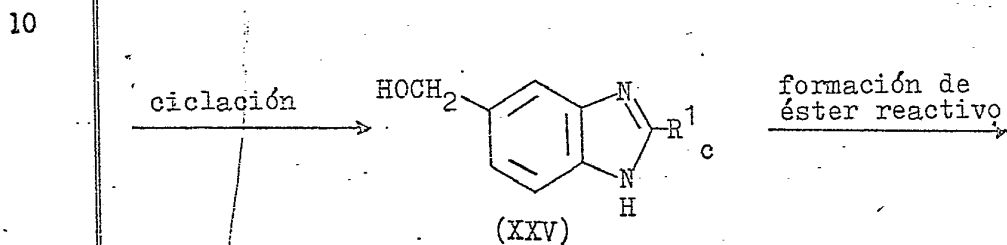
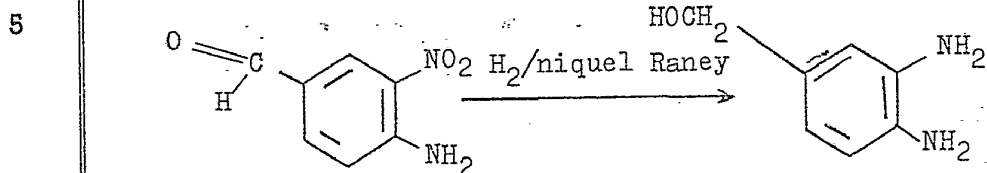
25

30

Los materiales de partida de fórmulas (IX-a) y (IX-b) donde R_c representa hidrógeno, (IX-a-1) y (IX-b-1) respectivamente, pueden ser preparados alternativamente a partir de 4-amino-3-nitrobenzaldehído, mediante las siguientes etapas:

- i) reducir simultáneamente el aldehído del grupo nitro por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador apropiado como, por ejemplo, níquel Raney, para obtener 3,4-diaminobencenometanol;
- ii) ciclar este último con un agente ciclante apropiado como el descrito anteriormente para formar un bencimidazolmetanol de fórmula (XXV);
- iii) convertir este último en un éster reactivo de fórmula (IX-a-1) en la forma habitual descrita anteriormente y

1 iv) para obtener un derivado de piperazina de fórmula (IX-b-1),
hacer reaccionar (IX-a-1) con piperazina como se ha in-
dicado anteriormente.



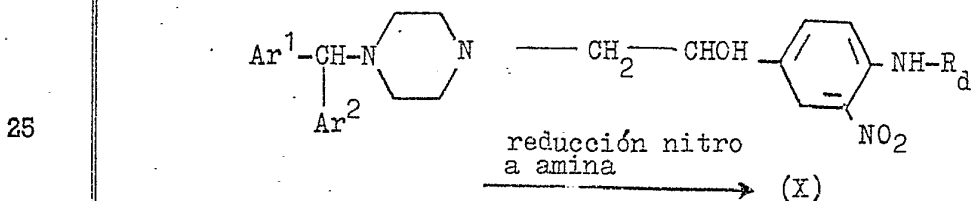
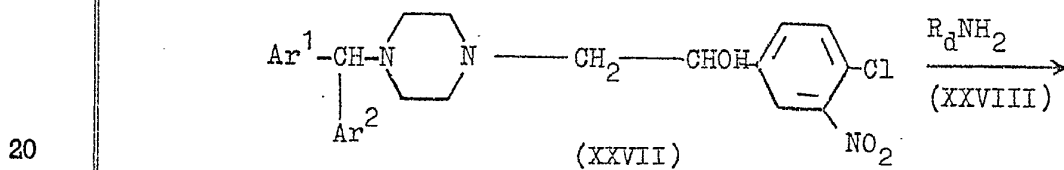
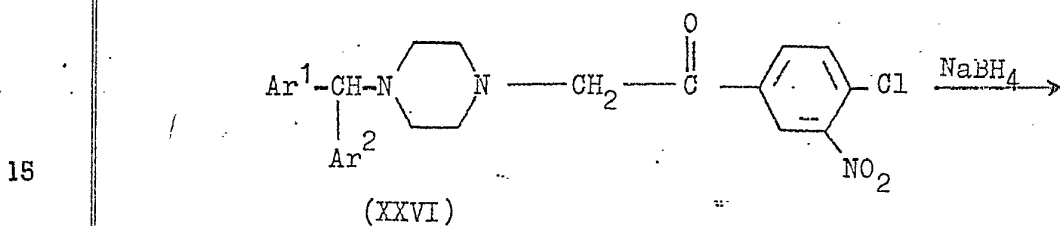
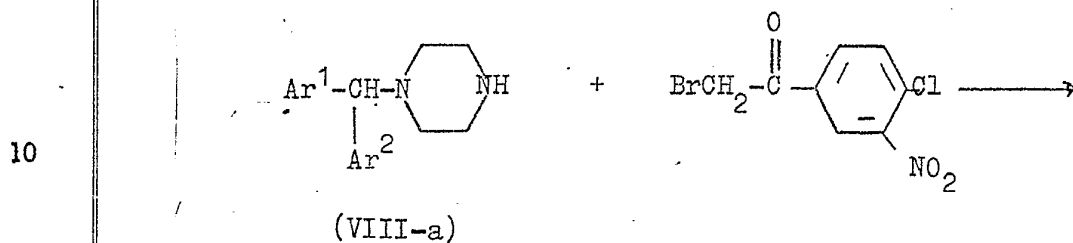
20 Los materiales de partida de fórmula (X) pueden prepara-
rarse mediante la siguiente secuencia de reacción:

25 Un compuesto apropiado de fórmula VIII donde X represen-
ta un radical 1-piperazinilo, (VIII-a), se hace reaccionar
primero con 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona para obte-
ner un intermediario de fórmula (XXVI). Después el grupo ceto-
na de (XXVI) se reduce al correspondiente alcohol con un agen-
te reductor apropiado, preferiblemente borohidruro sódico.

30 El compuesto (XXVII) así obtenido se hace reaccionar después
con una amina apropiada (XXVIII), donde R_d es el definido ante-
riormente, siguiendo el mismo procedimiento antes descrito pa-

1 ra la preparación de (XVI) a partir de (XIV) y (XV) y el
grupo nitro del compuesto (XXIX) así obtenido se somete des-
pués a una reacción de reducción de nitro a amina para formar
los materiales de partida deseados de fórmula (X).

5 Las reacciones anteriores están ilustradas a continua-
ción:



30 Los materiales de partida y los precursores utilizados
en todos los procedimientos anteriores para los que no se
dan aquí preparaciones específicas, son conocidos en general
y/o pueden ser preparados todos ellos siguiendo métodos cono-

1 cidos en este campo y descritos en la bibliografía para la
preparación de compuestos conocidos similares.

5 Los compuestos de fórmulas (II) y (XVI) son nuevos y
como intermediarios útiles en la preparación de los compues-
tos de fórmula (I) constituyen una característica adicional
de esta invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos
en sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente
activas, por tratamiento con un ácido apropiado como, por
ejemplo, un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, v.g.
clorhídrico, bromhídrico y similares y ácido sulfúrico, áci-
do nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgá-
nico como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidrox-
15 acético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, propanodioico,
butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hi-
droxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidrox-1,2,
3-propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico,
 α -hidroxibencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico,
bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfá-
20 mico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos
similares. Inversamente, la sal puede convertirse en la base
libre por tratamiento con un álcali.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácido farmacéuticamente aceptables poseen útil actividad
farmacológica. Más especialmente, inhiben fuertemente, a do-
sis muy bajas, la acción de diversos agonistas vasoactivos,
como, por ejemplo, la histamina y la serotonina. Estas pro-
piedades farmacológicas útiles son puestas claramente en evi-
30 dencia por su excelente actividad en los siguientes procedi-
mientos de ensayo.

1 A. Actividad antihistamínica in vitro

Se suspenden unas tiras de íleo de cobaya en 100 ml de un baño Tyrode a 37,5°C, con una carga previa de 0,75 g y se gasifican con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂.

5 Los espasmos inducidos por la histamina (0,5 mg/litro) se registran quimográficamente con una palanca isotónica que da un aumento de cinco veces. Se estudia la interacción del compuesto a ensayar (tiempo de incubación 5 minutos) con el agonista. Cuando se ensayan estas condiciones, los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéu-
10 ticamente aceptables presentan una inhibición del 50 % de los espasmos inducidos por histamina a una concentración de solamente 0,0025 a 0,16 mg/ml.

15 B. Efectos antianafiláctico y antihistamínico in vivo

Los efectos antianafiláctico y antihistamínico de los compuestos (I) de esta invención y de sus sales fueron estudiados en vivo en cobayas.

20 Unas cobayas de 400 a 500 g de peso se sensibilizan a la ovoalbúmina mediante inyección subplantar (s.p.) de 0,05 ml de antisuero en la pata trasera izquierda. Después los animales se mantienen en ayunas y se tratan por vía oral, 24 horas después de la sensibilización, con solución salina (animales de control) o con una dosis particular del compues-
25 to bajo investigación.

30 La inyección de histamina (a una dosis de 50 µg) se administra s.p. en la pata trasera derecha 2 horas después del pretratamiento oral con el compuesto. Primero se miden los diámetros de ambas patas traseras antes de la inyección de histamina y de nuevo 10 minutos después. Los animales se atacan intravenosamente con 0,6 mg de ovoalbúmina 30 minutos

1 después de la inyección de histamina. Todos los animales
de control desarrollan síntomas típicos de choque anafilác-
tico primario (toses, respiración dificultosa, convulsiones)
5 y el 85 % de estos animales de control mueren dentro de los
15 minutos siguientes a la inyección de ovoalbúmina. La pro-
tección contra la muerte se utiliza como criterio de los po-
sibles efectos de la droga.

10 El edema medio de la pata causado por la histamina en
200 animales de control, 10 minutos después de la inyección
de histamina es de 15 unidades (1 unidad = 0,1 mm). Las reaccio-
nes inferiores a 10 unidades que se producen en menos del
5 % de los animales de control se consideran como inhibición
efectiva del edema causado por la histamina en los animales
tratados con el compuesto.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales presentan
una actividad del 100 % contra la anafilaxis en cobayas cuan-
do se administran mediante una dosis oral única de 2,5 mg/kg.
A la misma dosis, reducen eficazmente el edema de la pata
inducido por histamina.

20 C. Actividad contra la anafilaxis cutánea pasiva en ratas

25 La anafilaxis cutánea pasiva en la rata ha sido estu-
diada ampliamente como modelo de la hipersensibilidad inme-
diata debida a anticuerpos "reagínicos". Para este ensayo,
se prepara un suero que contiene este tipo de anticuerpo de
acuerdo con el procedimiento descrito en Immunology 7, 681
30 (1964) y se inyecta intradérmicamente en dos puntos diferen-
tes de la espalda de los animales de ensayo. Cuarenta y ocho
horas más tarde se inyectan intravenosamente ovoalbúmina y
azul de triptano. Dos observadores independientes atribuyen
una puntuación a cada punto de reacción de la piel interna

1 expuesta por comparación con las intensidades de reacción
normalizadas. La máxima puntuación de intensidad para un
centro de reacción individual es 4 y la puntuación total
máxima para una rata individual es, por lo tanto 16 (4 x 2 x
5 2 observadores). El tratamiento con el compuesto a ensayar
o con agua (animales de control) se administra por vía oral
2 horas antes de la inyección de ovoalbúmina. La eficacia del
tratamiento se evalúa comparando las intensidades del color
azul del triptano en los puntos de reacción en las ratas
10 tratadas con agua y tratadas con el compuesto. Los resulta-
dos se expresan como valores DE₅₀, es decir, la dosis requie-
rida para producir una inhibición del 50 % de la anafilaxis
cutánea pasiva inducida en ratas. Los valores DE₅₀ determina-
dos para los compuestos de fórmula (I) y sus sales resultan
15 ser solamente de 0,16 y 5 mg/kg.

Como consecuencia de sus útiles propiedades farmacoló-
gicas, los compuestos (I) de esta invención y sus sales de
adición de ácido farmacéuticamente aceptables resultan en
general activos como agentes antihistamínicos, antialérgicos
20 y antiasmáticos, en dosis que oscilan aproximadamente entre
0,2 y 10 mg/kg de peso corporal, por administración sisté-
mica a los animales de sangre caliente.

A la vista de su útil actividad antihistamínica, anti-
alérgica y antiasmática, los compuestos de esta invención
25 pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para
su administración. Para preparar las composiciones farmacéuti-
cas de esta invención, se combina una cantidad antihistamíni-
ca, antianafiláctica o antiasmática efectiva del compuesto,
particular, en forma de base o de sal de adición de ácido,
30 como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo far

1 macéuticamente aceptable que puede adoptar una amplia variedad de formas de acuerdo con la forma de preparación deseada para la administración.

5 Estas composiciones farmacéuticas se preparan convenientemente en forma de dosis unitaria adecuada preferiblemente para su administración por vía oral, rectal o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de los preparados líquidos orales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

10 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la dosis unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo está constituido habitualmente por agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para favorecer la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables cuyo vehículo está constituido por una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las sales de adición de ácido de los compuestos (I), debido a su mayor solubilidad en agua sobre la forma básica correspondiente, son evidentemente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

15
20
25
30

1 Es especialmente ventajoso formular las composiciones
farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitaria
para facilitar la administración y la uniformidad de la po-
sología. El término "dosis unitaria" utilizado en la memoria
5 y en las reivindicaciones se refiere a unidades físicamente
discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada
unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo,
calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en
asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejem-
10 plos de estas dosis unitarias las tabletas (incluidas las
tabletas rayadas y recubiertas), cápsulas, píldoras, bolsi-
tas de polvos, sellos, soluciones o suspensiones inyectables,
cucharaditas, cucharadas y similares y múltiplos segregados
de las mismas.

15 Además de ser agentes antihistamínicos, antialérgicos
y antiasmáticos, los compuestos de fórmula (I) también son
vasoactivos y como consecuencia de ello, pueden ser utiliza-
dos en el tratamiento de pacientes de enfermedades vascula-
res, especialmente perturbaciones del sistema vascular peri-
20 férico.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar y no limi-
tar el alcance de esta invención. Salvo indicación en contra-
rio, todas las partes son en peso.

EJEMPLO 1

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 10,3 partes de 1-cloro-4-(clorometil)-2-nitroben-
ceno, 25,2 partes de 1-(difenilmetil)piperazina y 120 partes
de etanol. La mezcla de reacción se enfría y evapora. El re-
siduo se recoge en unas 100 partes de agua y el producto se
30 extrae con metilbenceno. El extracto se lava con agua, se se-

1 ca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromato-
grafía en columna de gel de sílice, empleando triclorometano
como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora
5 el eluyente. El residuo se cristaliza en una mezcla de 2,2'-
oxibispropano y hexano (1:2 en volumen). El producto se sepa-
ra por filtración, se lava con hexano y se seca dando 19,6
partes de 1-(4-cloro-3-nitrofenilmetil)-4-(difenilmetil)piper-
razina, p.f. 101,6°C.

De forma similar se obtienen:

10 1-(4-cloro-3-nitrofenilmetil)-4-[(4-fluorfenil)fenilmetil]pi-
perazina, p.f. 99,5°C

1-[bis(4-fluorfenil)metil]-4-(4-cloro-3-nitrofenilmetil)piper-
razina, p.f. 105,9°C y

15 monohidrato de dihidrocloruro de 1-(difenilmetil)-4-(4-meto-
xi-3-nitrofenilmetil)piperazina, p.f. 257°C.

EJEMPLO 2

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 13,9 partes de 1-(difenilmetil)piperazina,
8,35 partes de 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona y
20 40 partes de 2-propanona. El precipitado formado se separa
por filtración y al filtrado se añaden 2,2'-oxibispropano.
La mezcla se trata con carbón activo. Este último se separa
por filtración y al filtrado se agrega un exceso de 2-propa-
nol, previamente saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso.
25 El hidrocloreuro formado se separa por filtración, se agita en
80 partes de 2-propanol, se filtra de nuevo y se cristaliza
en etanol. El producto se filtra y se recristaliza en 2-meto-
xietanol, dando 6,4 partes de dihidrocloruro de 1-(4-cloro-3-
nitrofenil)-2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]etanona, p.f.
30 165°C.

1 A una mezcla agitada de 5,2 partes de dihidrocloruro
de 1-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-[4-(difenilmetil)-1-piperazi-
nil]etanona en 40 partes de metanol se añaden poco a poco
0,76 partes de borohidruro sódico. Una vez completada la adi-
5 ción, se continúa agitando durante 30 minutos a la tempera-
tura ambiente. La mezcla de reacción se descompone por adi-
ción de una mezcla de 2 partes de ácido acético y 10 partes
de agua. Se evapora el disolvente y al residuo se añaden 50
partes de agua. La mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico.
10 El producto precipitado se separa por filtración, se lava
con agua y con una pequeña cantidad de 2-propanol y se cris-
taliza en etanol, dando 4,3 partes (95,1 %) de α -(4-cloro-3-
nitrofenil)-4-(difenilmetil)-1-piperazinetanol, p.f. 163,4°C.

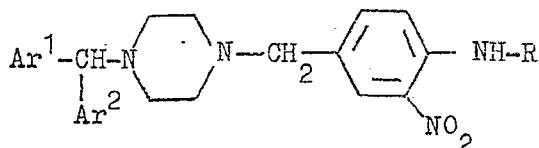
EJEMPLO 3



15 A lo largo de 20 horas se hace borbotear metanamina
gaseosa a través de una mezcla agitada y caliente (60-70°C)
de 63,3 partes de 1-(4-cloro-3-nitrofenilmetil)-4-(difenilme-
til)piperazina y 450 partes de dimetilsulfóxido. Se enfría
la mezcla de reacción y se vierte en agua de hielo. El pro-
20 ducto precipitado se separa por filtración, se lava con
agua y se recoge en metilbenceno. Este último se seca, se
filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía
en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-
metano y metanol (98:2 en volumen) como eluyente. Se recogen
25 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo
se cristaliza en 2,2'-oxibispropano, dando 30,4 partes de
4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N-metil-2-nitrobence-
namina, p.f. 120,6°C.



EJEMPLO 4

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y empleando en

1 lugar de la metanamina allí utilizada una cantidad equivalen
 te de una amina apropiada, ya sea en forma gaseosa, cuando
 dicha amina es la etanamina, o en forma líquida cuando dicha
 amina es distinta de la etanamina, se obtienen los siguien-
 5 tes compuestos:



10	Ar ¹	Ar ²	R	P.f. °C
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	128,2
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₃ H ₇	124,4
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	119,5
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₄ H ₉	101,4
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	143,2
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₅ H ₁₁	125
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₆ H ₁₃	129,5
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	123,2
20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		(aceite)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		-
25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	129,5
	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	108,2
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	128,8
	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	120,6
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-

	<u>Ar¹</u>	<u>Ar²</u>	<u>R</u>
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₄ H ₉
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₅ H ₁₁
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₆ H ₁₃
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃
	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ OH
20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

EJEMPLO 8

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, también se preparan:

α - {3-amino-4-(etilamino) fenil} - 4-(difenilmetil) - 1-piperazin-
 25 etanol como residuo oleoso y
 α - {3-amino-4-(propilamino) fenil} - 4-(difenilmetil) - 1-pipera-
 zinetanol como residuo oleoso.

EJEMPLO 9

Se agita durante 3 horas a 60°C una mezcla de 7,1 partes
 30 de ácido 4-flúor-3-nitrobenzoico, 9,1 partes de 1-propa-

1 namina y 25 partes de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción
se vierte en 150 partes de agua. El producto precipitado se
separa por filtración, se lava con agua y se seca, dando
8,8 partes de ácido 3-nitro-4-(propilamino)benzoico, p.f.
5 208°C.

Una mezcla de 4,5 partes de ácido 3-nitro-4-(propilami-
no)benzoico y 80 partes de metanol se hidrogena a la presión
normal y a la temperatura ambiente con 2 partes de cataliza-
dor de níquel Raney. Cuando se ha absorbido la cantidad cal-
10 culada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración,
se añaden al filtrado 100 partes de ácido acético y la mez-
cla se evapora, dando como residuo 4,5 partes de ácido 3-am-
ino-4-(propilamino)benzoico.

Una mezcla de 4,5 partes de ácido 3-amino-4-(propilami-
15 no)benzoico, 2,6 partes de hidrocloreuro de etanocarboximidato
de etilo y 50 partes de ácido acético se agita primero duran-
te 20 minutos a la temperatura ambiente y después durante 10
minutos a reflujo. Se evapora la mezcla de reacción y el re-
sido se cristaliza en 2-propanol. El producto se separa por
20 filtración, se lava con agua y 2-propanol y se seca, dando
1,8 partes de ácido 2-metil-1-propil-1H-bencimidazol-5-carbo-
xílico, p.f. > 260°C.

A una mezcla agitada de 18 partes de ácido 2-metil-1-
propil-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 150 partes de tricloro-
25 rometano se añaden gota a gota 29,8 partes de cloruro de tio-
nilo. Una vez completada la adición, se continúa agitando
durante 20 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se enfría,
se seca, se filtra y evapora, dando como residuo 22,5 partes
de monohidrocloreuro de cloruro de 2-metil-1-propil-1H-benci-
30 midazol-5-carbonilo.

1 Una solución de 22,5 partes de monohidroclore de clo-
ruro de 2-metil-1-propil-1H-bencimidazol-5-carbonilo en 150
partes de triclorometano se descompone con 32 partes de me-
tanol. Después de agitar durante 10 minutos a reflujo, se
5 evapora la mezcla de reacción. El residuo se recoge en agua
y la mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto
se extrae dos veces con 120 partes de diclorometano. Los
extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El re-
siduo sólido se lava con 2,2'-oxibispropano y se seca, dando
10 18,8 partes de 2-metil-1-propil-1H-bencimidazol-5-carboxila-
to de metilo.

 A una solución agitada de 18 partes de dihidro-bis(2-
metoxietoxi)aluminato sódico en 22,5 partes de metilbenceno
se añade gota a gota una solución de 11,6 partes de 2-metil-
15 1-propil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo en 45 par-
tes de metilbenceno. Una vez completada la adición, se conti-
núa agitando a la temperatura ambiente durante 15 minutos.
La mezcla de reacción se descompone con hidróxido sódico 10N.
La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y evapora. El
20 residuo se convierte en el hidroclore de 2-propanona y 2-
propanol. La sal se separa por filtración y se seca, dando
6,7 partes de monohidroclore de 2-metil-1-propil-1H-benci-
midazol-5-metanol, p.f. > 260°C.

 Una solución de 36 partes de 2-metil-1-propil-1H-benci-
midazol-5-metanol en 150 partes de triclorometano se acidula
con un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después se
agregan gota a gota 32 partes de cloruro de tionilo. Una vez
completada la adición, la mezcla se agita durante una hora
a la temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción
25 y el residuo se cristaliza en 2-propanona. El producto se se-
30

1 para por filtración, se lava con 2-propanona y se seca, dando 40,9 partes de monohidrocloruro de 5-(clorometil)-2-metil-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 180°C.

5 De forma similar se prepara monohidrocloruro de 5-(clorometil)-1-etil-2-fenil-1H-bencimidazol, p.f. 175,9°C.

EJEMPLO 10

10 Una mezcla de 8,3 partes de 4-amino-3-nitrobenzaldehído en 200 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 5 partes de catalizador de níquel Raney. Cuando se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora, dando 8,5 partes de 3,4-diaminobencenometanol como residuo oleoso.

EJEMPLO 11

15 Se agita primero durante 2 horas a la temperatura ambiente y después durante 2 horas a reflujo una mezcla de 6,9 partes de 3,4-diaminobencenometanol, 8,3 partes de hidrocloreuro de butanimidato de etilo y 80 partes de etanol. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se agita en agua. La
20 mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico y el producto se extrae con 4-metil-2-pentanona. El extracto se seca, se filtra y evapora, dando como residuo 6,2 partes de 2-propil-1H-bencimidazol-5-metanol. De forma similar se preparan:
25 hidrocloruro de 2-metil-1H-bencimidazol-5-metanol, p. f. 200°C
hidrocloreuro de 2-fenil-1H-bencimidazol-5-metanol, p.f. 220°C
2-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-metanol como residuo
2-etil-1H-bencimidazol-5-metanol como residuo
2-ciclopentil-1H-bencimidazol-5-metanol como residuo
2-ciclopropil-1H-bencimidazol-5-metanol como residuo
30 α -{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-2-metil-1H-

1 bencimidazol-5-metanol, p.f. 174,6°C
α-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-metil-1-propil-1H-
bencimidazol-5-metanol, p.f. 146,6°C
α-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-etil-1-propil-1H-
5 bencimidazol-5-metanol como residuo oleoso y
trihidrocloruro de α-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-
1,2-dipropil-1H-bencimidazol-5-metanol, p.f. 235-240°C.

EJEMPLO 12

10 A 8,5 partes de 3,4-diaminobencenometanol se añaden
sucesivamente 35 partes de 1,1',1''-{metilidín-tri(oxi)} tri-
etano y 3 gotas de ácido acético. Se agita la mezcla y se
calienta a reflujo durante 2 horas. Se evapora la mezcla de
reacción y el residuo se convierte en el hidrocloreuro en
2-propanol. La sal se separa por filtración y se lava con
15 una pequeña cantidad de 2-propanol dando, después de secar,
7,4 partes de hidrocloreuro de 1H-bencimidazol-5-metanol,
p.f. 190°C.

EJEMPLO 13

20 Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente
una mezcla de 24,8 partes de 3,4-diaminobencenometanol,
48,7 partes de hidrocloreuro de benzoato de 2-(etoxiimino)
etilo y 320 partes de etanol. Se evapora el disolvente y el
residuo se disuelve en 40 partes de metanol. La solución se
alcaliniza con hidróxido amónico y se añaden 900 partes de
25 triclorometano. El cloruro amónico formado se separa por
filtración y el filtrado se seca, se filtra y evapora. El
residuo se disuelve en 750 partes de triclorometano y la
solución se trata con carbón activo. Este último se separa
por filtración y el filtrado se evapora, dando como residuo
30 34 partes (66,9 %) de benzoato de 5-(hidroximetil)-1H-benci-

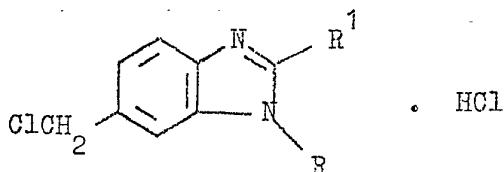
1 midazol-2-il-metilo.



EJEMPLO 14

5 A una mezcla agitada de 6,2 partes de 2-propil-1H-bencimidazol-5-metanol y 38 partes de triclorometano se añaden gota a gota 40 partes de cloruro de tienilo. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 15 minutos a la temperatura de reflujo. Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en 80 partes de 2-propanona. Se deja cristalizar el producto y después se separa por filtración y se seca, dando 4,3 partes de monohidrocloruro de 5-(clorometil)-2-propil-1H-bencimidazol.

EJEMPLO 15

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se preparan también los siguientes compuestos:



R	R ¹	P.f. °C
H	C ₂ H ₅	-
H	CH(CH ₃) ₂	-
H		-
H		-
H	CH ₃	205
H	H	215
H	C ₆ H ₅	228
CH ₃	CH ₃	204
C ₂ H ₅	CH ₃	-
H	CH ₂ OC(O)C ₆ H ₅	-

EJEMPLO 16

1 A una mezcla agitada de 10,3 partes de trihidrocloruro de α -{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-metanol en 75 partes de triclorometano
5 se añaden gota a gota 4,3 partes de cloruro de tionilo a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 30 minutos a la temperatura de reflujo. Después de enfriar, el producto precipitado se separa por filtración, se lava con triclorometano y con 2,2'-oxibispropano y se seca, dando 9 partes (85,8 %) de trihidrocloruro de 5-{1-cloro-2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-1-etil-2-metil-1H-bencimidazol.

De forma similar se preparan:

15 trihidrocloruro de 5-{1-cloro-2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-2-metil-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 170-180°C (desc.).

trihidrocloruro de 5-{1-cloro-2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-2-etil-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 180°C y
20 trihidrocloruro de 5-{1-cloro-2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-1,2-dipropil-1H-bencimidazol.

EJEMPLO 17

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 22 horas una mezcla de 4,64 partes de 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-metil-1,2-bencenodiamina, 3,71 partes de N,N'-bis(metoxicarbonil)carbamidato de metilo, 4,32 partes de ácido acético y 150 partes de triclorometano. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se evapora. El residuo se recoge en unas 100 partes de agua. El precipitado formado se separa por filtración y el filtrado se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con tri-

30

1 clorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra
y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en co-
luna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano
5 y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
cristaliza en 2-propanona. El producto se separa por filtra-
ción, se lava con 2-propanona y con 2,2'-oxibispropano y se
seca, dando 2,6 partes de {5-{4-(difenilmetil)-1-piperazi-
nilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-il} carbamato de metilo,
10 p.f. 196,5°C.

De forma similar se preparan:

{5-{4-{(4-fluorfenil)fenilmetil}-1-piperazinilmetil}-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il} carbamato de metilo, p.f. 191,2°C
monohidrato de {5-{4-{bis(4-fluorfenil)metil}-1-piperazinil-
15 metil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-il} carbamato de metilo,
p.f. 156,4°C y
5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-propil-1H-bencimi-
dazol-2-il} carbamato de metilo, p.f. 139,5°C.

EJEMPLO 18

20 Se agita y se calienta durante hora y media a 190°C
una mezcla de 4,64 partes de 4-{4-(difenilmetil)-1-pipera-
zínilmetil}-N¹-metil-1,2-bencenodiamina y 1,2 partes de
urea. Se enfría la mezcla de reacción y se disuelve en una
mezcla de 150 partes de agua y 6 partes de una solución de
25 ácido clorhídrico 10N. La solución se trata con carbón
activo. Este último se separa por filtración y el filtrado
se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico 5N. El
producto se extrae tres veces con diclorometano. Los extrac-
tos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo
30 sólido se agita en 20 partes de etanol. El producto se sepa-

1 ra por filtración y se purifica por cromatografía en columna
de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y
metanol (97,5:2,5 en volumen) como eluyente. Se recogen las
5 fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo sólido
se trata con 20 partes de etanol. El producto se separa
por filtración, se lava con una pequeña cantidad de etanol
y se seca, dando 1,7 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazini-
metil}-1,3-dihidro-1-metil-2H-bencimidazol-2-ona,
p.f. 246°C.

10 De forma similar se prepara:

5-{4-(difenilmetil)-1-piperazini-
metil}-1-etil-1,3-dihidro-
2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 239,8°C.

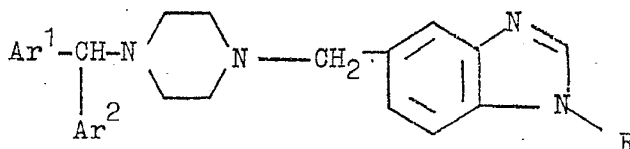
EJEMPLO 19


15 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 5 partes de 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazini-
metil}-N¹-propil-1,2-bencenodiamina, 35 partes de 1,1',1"-{me-
tilidín-tri(oxi)}trietano y 1,5 partes de ácido acético. La
mezcla de reacción se enfría y evapora. El residuo se reco-
20 ge en 100 partes de agua y se agrega una solución de ácido
clorhídrico 10N hasta que todo el sólido pasa a solución.
Esta solución se trata con carbón activo. Este último se
separa por filtración y el filtrado se alcaliniza con una
solución de hidróxido sódico. El producto se extrae con di-
25 clorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El
residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice, empleando una mezcla de triclorometano y metanol
(95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en
30 4-metil-2-pentanona. El producto se separa por filtración,
se lava con una pequeña cantidad de 4-metil-2-pentanona y


1 con 2,2'-oxibispropano y se seca, dando 2,2 partes de 5-[4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 154,8°C.

EJEMPLO 20

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 y empleando una cantidad equivalente de una 4-{4-(diarilmetil)-1-piperazinilmetil}-1,2-bencenodiamina apropiada en lugar de la 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-propil-1,2-bencenodiamina allí utilizada, se obtienen los siguientes compuestos en forma de base libre o en forma de hidrocioruro después de
10 tratar la base libre con ácido clorhídrico en una mezcla de etanol y 2-propanol:



Ar ¹	Ar ²	R	Forma básica o salina	P.f. °C
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	base	179
20 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	base	164,3
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	base	133,1
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₄ H ₉	base	164,5
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	base	170
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₅ H ₁₁	base	158,4
25 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	nC ₆ H ₁₃	base	136,2
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	3HCl	229,4
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		base	143,8

	<u>Ar¹</u>	<u>Ar²</u>	<u>R</u>	<u>Forma básica o salina</u>	<u>P.f. °C</u>
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		base	143,4
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	base	193,5
	4-F-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ OH	basé.1/2H ₂ O	135,5
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ OH	base	130,9

EJEMPLO 21

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, se prepara 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol, p.f. 161,7°C, por reacción de 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-(2-metoxietil)-1,2-bencenodiamina con trimetoximetano.

EJEMPLO 22

15 Se calienta suavemente hasta que todo el sólido pasa a solución una mezcla de 4,6 partes de 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-metil-1,2-bencenodiamina, 1,48 partes de hidrocioruro de etanimidato de etilo y 80 partes de 2-propanol. Se continúa agitando primero durante una hora a la temperatura ambiente y después durante 3 horas a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se filtra. Se evapora el filtrado, el residuo se recoge en agua y se agrega una solución de ácido clorhídrico hasta que todo el sólido pasa a solución. Esta solución se trata con carbón activo. Se filtra este último y el filtrado se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico al 60 %. El producto se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de triclorometano, metanol e hidróxido amónico (97:2:1 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el

20

25

30

1 eluyente. El residuo se cristaliza en 2-propanol. El produc
to se separa por filtración, se lava con 2-propanol y con
2,2'-oxibispropano y se seca a vacío durante el fin de se
5 mana a 80°C, dando 2,3 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-pi
perazinilmetil}-1,2-dimetil-1H-bencimidazol, p.f. 206,2°C.

De forma similar, se prepara :

5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-2-fenil-1H-
bencimidazol, p.f. 189,6°C.

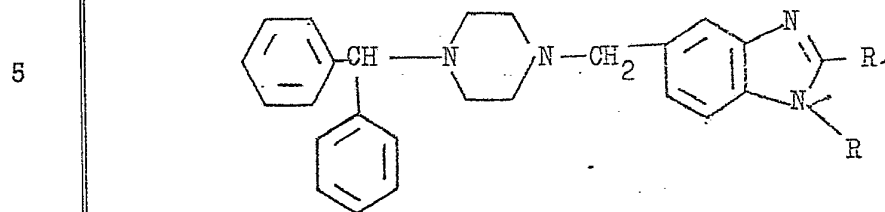
EJEMPLO 23

10 Se agita a la temperatura ambiente hasta que todo
el sólido pasa a solución una mezcla de 4,8 partes de 4-
{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-etil-1,2-benceno-
diamina y 25 partes de ácido acético. Después se agregan
1,73 partes de hidrocioruro de etanimidato de etilo y se
15 continúa agitando primero durante una hora a la tempera
tura ambiente y después durante otra hora a reflujo. Se eva
pora la mezcla de reacción y el residuo se agita en agua.
La mezcla se alcaliniza con una solución de hidróxido só-
dico y el producto se extrae con diclorometano. El extracto
20 se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por
cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mez
cla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen) como elu
yente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el elu
yente. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. El
25 producto se separa por filtración y se seca, dando 2,7 par
tes de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-2-
metil-1H-bencimidazol, p.f. 152,9°C.



EJEMPLO 24

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 y emplean
do cantidades equivalentes de los materiales de partida






1 apropiados, se obtienen en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido después de tratar la base libre con un ácido apropiado, los compuestos de fórmula:


























10







	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>Forma básica o salina</u>	<u>P.f. °C</u>
	nC ₃ H ₇	CH ₃	base	159,2
	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	base	173,2
	n-C ₄ H ₉	CH ₃	base	146,8
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	base	178,9
15	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	base	143,9
	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	base	156,2
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	base	212,8
		CH ₃	3 1/2 (COOH) ₂ · H ₂ O	167,6
20		CH ₃	2 (COOH) ₂	156,5
	CH ₃	C ₂ H ₅	base	165,8
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	base	134,4
25	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	base	150,1
	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	base	163,4
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	base	128,6
	n-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	base	145,2
	nC ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	base	110,2

30

1	R	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
		C ₂ H ₅	base	116
5		C ₂ H ₅	base	172,8
	CH ₃	n-C ₃ H ₇	base	155,3
	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	base	118,5
	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	base	138,7
10	CH(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	base	117,2
	n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	base	141,1
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	base	153,2
	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	base	130,7
	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₃ H ₇	base	84,5
15		n-C ₃ H ₇	base	135,8
		n-C ₃ H ₇	base	172,2
20	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	base	156,4
	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	base	120,5
	n-C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	base	102,3
	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	3(COOH) ₂ ·H ₂ O 1/2 C ₂ H ₅ OH	142,8
25	n-C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	base	118,3
	n-C ₅ H ₁₁	CH(CH ₃) ₂	base	136
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	base	152,3
	n-C ₆ H ₁₃	CH(CH ₃) ₂	base	133,6
30		CH(CH ₃) ₂	base	164

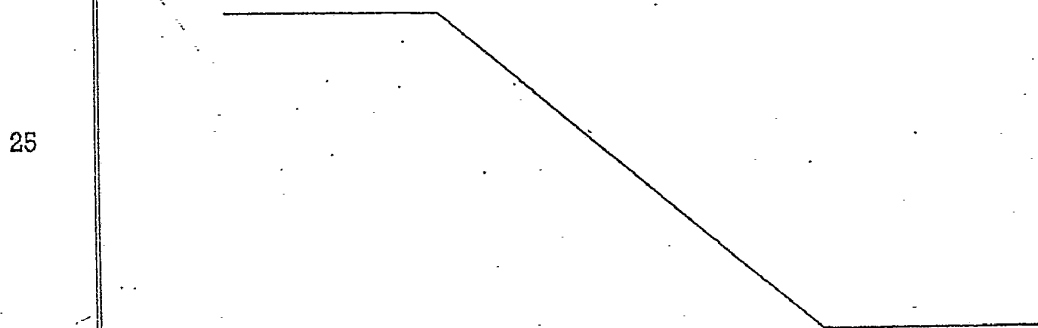
	R	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
1		CH(CH ₃) ₂	base	199,1
5	CH ₃	n-C ₄ H ₉	base	169,8
	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	base	124,8
	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	base	128
	CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	base	118,1
	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	base	132,5
10	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	base	114,7
	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₄ H ₉	base	129,8
	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₄ H ₉	3 1/2 (COOH) ₂ · 1 1/2 H ₂ O	118,7
15		n-C ₄ H ₉	base	152
		n-C ₄ H ₉	base	176,1
	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	base	119
	n-C ₃ H ₇	n-C ₅ H ₁₁	base	115,4
	20	CH ₃	CH ₂ OH	base
C ₂ H ₅		CH ₂ OH	base	176,5
CH ₃			base	190,9
25		C ₂ H ₅		base
	n-C ₃ H ₇		base	161,8
	30	CH(CH ₃) ₂		3 (COOH) ₂ · 3H ₂ O

	R	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
1	n-C ₄ H ₉		base	188,3
5	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		base	146,1
	n-C ₅ H ₁₁		base	167,4
	n-C ₆ H ₁₃		base	106,5
10			base	111,5
			base	143,6
15	CH ₃		base	132,9
	C ₂ H ₅		base	164,5
20	n-C ₃ H ₇		base	169,6
	CH(CH ₃) ₂		base	148,7
	n-C ₄ H ₉		base	138,2
25	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		base	135,8
	n-C ₅ H ₁₁		base	134,9
30	n-C ₆ H ₁₃		base	126,7

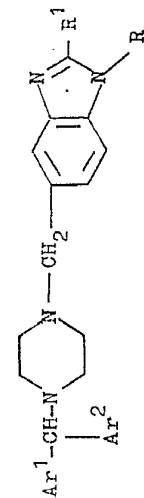
	R	R'	Forma básica o salina	P.f. °C
1			base	169,8
5			base	192,7
	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	base	187,5
	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	base	137,5
	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	base.1/2H ₂ O	215,3
10	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	base	122,7
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	base	143,8
	n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	base	120,1
	n-C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₅	base	117,3
15		C ₆ H ₅	base	140,8
		C ₆ H ₅	base	189,3

EJEMPLO 25

Seguindo el procedimiento del Ejemplo 23 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

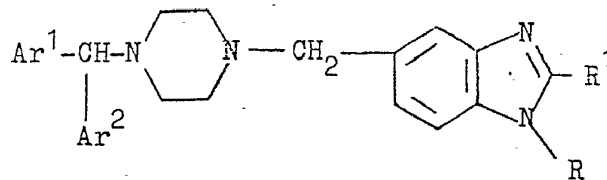


30



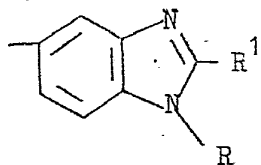
	Ar ¹	Ar ²	R	R ¹	P.f. °C
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	191,2
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	164,9
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	166,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	171,6
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₄ CH ₃	142,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH		177,1
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH		206
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ C ₆ H ₅	210,7
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ C ₆ H ₅	137,5
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	153,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	183
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	166,3
20	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	157,6
	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	187,7
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	150,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	202
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	187
25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₅	172,3
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH	161,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	148,5-149
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ OH	150,8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	182,6
30	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ OH	121,2-122,8



1





5

	Ar^1	Ar^2	R	
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
10	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	(
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
15	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	C
	4-F- C_6H_4	4-F- C_6H_4	CH_3	C
20	C_6H_5	4-F- C_6H_4	CH_3	C
	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	4
	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	3
	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	4
	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	4
25	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	C
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF
	C_6H_5	C_6H_5	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	CF
	C_6H_5	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF
30	C_6H_5	C_6H_5	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	CF





R^1	P.f. °C
CH ₃	191,2
CH ₂ CH ₃	164,9
CH ₂ CH ₂ CH ₃	166,8
CH(CH ₃) ₂	171,6
(CH ₂) ₄ CH ₃	142,8
	177,1
	206
CH ₂ C ₆ H ₅	210,7
CH ₂ C ₆ H ₅	137,5
C ₆ H ₅	153,8
C ₆ H ₅	183
C ₆ H ₅	166,3
C ₆ H ₅	157,6
4-F-C ₆ H ₄	187,7
3-CH ₃ -C ₆ H ₄	150,8
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	202
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	187
C ₆ H ₅	172,3
CH ₂ OH	161,8
CH ₂ OH	148,5-149
CH ₂ OH	150,8
CH ₂ OH	182,6
CH ₂ OH	121,2-122,8

	Ar ¹	Ar ²	R	R ¹	P.f. °C
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ OH	116, 8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		CH ₂ OH	166, 3
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		CH ₂ OH	159, 2-162, 8
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH	213, 2
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH	184, 7
10	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ OH	184, 4
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ OH	168, 1
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	135, 2
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	169, 1
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	5-Cl-2-tienilo	164, 5
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-Cl-2-tienilo	146, 3
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	159
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	122

20

25

30

	<u>Ar¹</u>	<u>Ar²</u>	<u>R</u>
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₅ CH ₃
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
10	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃
20			
25			
30			

R	R ¹	P.f. °C
H ₃	CH ₂ OH	116,8
]	CH ₂ OH	166,3
	CH ₂ OH	159,2-162,8
	CH ₂ OH	213,2
H	CH ₂ OH	184,7
H ₂ OH	CH ₂ OH	184,4
	CH ₂ OH	168,1
H ₃	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	135,2
H	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	169,1
H	5-Cl-2-tienilo	164,5
H ₃	5-Cl-2-tienilo	146,3
H	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	159
H ₃	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	122

EJEMPLO 26

1 Se agita primero durante la noche a la temperatura ambiente y después durante una hora a reflujo una mezcla de 5,6 partes de 3-{[2-amino-4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-fenil]amino}-1-propanol, 2,8 partes de hidrocloreto de bencenocarboximidato de etilo y 50 partes de ácido acético. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se agita en agua. La mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico y el producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se 5 filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen). Se recogen las fracciones con el máximo valor de Rf y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 35 partes de 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 1,8 partes (24,8 %) de acetato de 3-{5-[4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-2-fenil-1H-benzimidazol-1-il}propilo, p.f. 111,5°C.

De forma similar se preparan:

20 acetato de 3-{5-[4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-2-metil-1H-benzimidazol-1-il}propilo, p.f. 126,6°C, por reacción de 3-{[2-amino-4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-fenil]amino}-1-propanol con hidrocloreto de etanimidato de etilo y 25 acetato de 1-butil-5-[4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-1H-benzimidazol-2-il-metilo, p.f. 151,2°C, por reacción de N¹-butil-4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil]-1,2-bencendiamina con hidrocloreto de 2-hidroxietanimidato de etilo.

EJEMPLO 27

1 Se agita en un baño de aceite primero durante una hora
a 50°C y después durante hora y media a 120°C una mezcla de
3,9 partes de 4-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-N¹-me-
5 til-1,2-bencenodiamina, 2,5 partes de 4-clorobenzaldehido y
18 partes de nitrobenzeno. Se enfría la mezcla de reacción
y se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambien-
te. Se agregan unas 100 partes de agua y la mezcla se acidula
con una solución de ácido clorhídrico 10N. El producto se ex-
10 trae con 2,2'-oxibispropano. La fase acuosa se trata con car-
bón activo. Este último se separa por filtración y el filtra-
do se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico al 50 %.
El producto se extrae con diclorometano y el extracto se la-
va con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se cris-
15 taliza en 35 partes de 1,1'-oxibisetano. El producto se sepa-
ra por filtración, se lava con 1,1'-oxibisetano y se seca,
dando 1,3 partes de 2-(4-clorofenil)-5-{4-(difenilmetil)-1-
piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol, p.f. 198,3°C.

EJEMPLO 28

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se preparan:
2-(2-clorofenil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-
metil-1H-bencimidazol, p.f. 216,6°C
2-(3-clorofenil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-
25 metil-1H-bencimidazol, p.f. 149,4°C
5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-2-(2-metil-
fenil)-1H-bencimidazol, p.f. 200,2°C
5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-2-(4-piridi-
nil)-1H-bencimidazol, p.f. 149,6°C y
30 hemihidrato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-(2-
furanil)-1-metil-1H-bencimidazol, p.f. 185,8°C.

1

EJEMPLO 29

5

10

15

Se agita durante 3 horas a 50-60°C una mezcla de 4,05 partes de 1-(4-fluorfenil)fenilmetil}piperazina, 3,9 partes de 5-(clorometil)-2-metil-1-propil-1H-bencimidazol, 4,8 partes de carbonato sódico y 45 partes de N,N-dimetilformamida. Se evapora la N,N-dimetilformamida y al residuo se añaden 100 partes de agua. El producto se extrae dos veces con metilbenceno. Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convierte en el hidrocloreuro en 2-propanol. La sal se separa por filtración y la base libre se libera de forma convencional con hidróxido amónico en agua. El producto se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo se cristaliza en 2,2'-oxibispropano a la temperatura ambiente, dando después de secar 4,8 partes de 5-(4-(4-fluorfenil)fenilmetil}-1-piperazinilmetil}-2-metil-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 105,1°C.

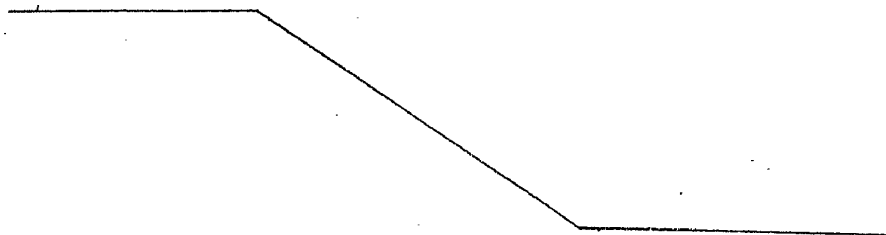
20

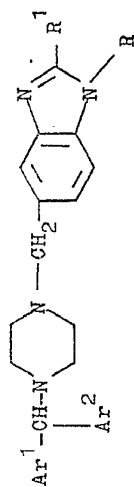
EJEMPLO 30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, después de tratar la base libre con un ácido apropiado:

25

30





Ar ¹	Ar ²	R	R ¹	Forma básica O salina	P. f. °C
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	base.H ₂ O	129,4
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	3HCl.H ₂ O	227,7
C ₆ H ₅	2-piridinilo	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	158,8
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	106,1
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃ ····	base	111,4
4-Cl-C ₆ H ₄	2-piridinilo	n-C ₃ H ₇	CH ₃ ····	3HCl.H ₂ O	230,1
2-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	155,4
4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃ ····	base	140,6
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	110,8
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃ ····	base	146,8
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅ ····	3HCl	232,2
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	n-C ₃ H ₇ ····	3HCl.1/2H ₂ O	273,5
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃) ₂ ····	3HCl.1/2H ₂ O	230,7
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H		3(COOH) ₂	131,2
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H		2 1/2 (COOH) ₂	177,7
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3HCl.H ₂ O	242,3
3-piridinilo	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	134,5
4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	base	129,5
4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	base	173,6
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	CH ₃	base	131,6
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	base	169,9

1

5

10

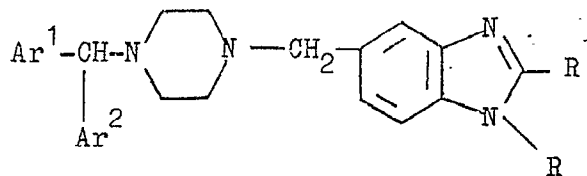
15

20

25

30

1



5

10

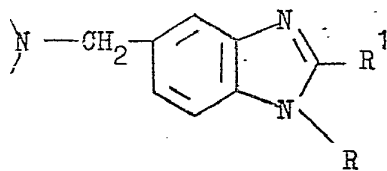
15



20

25

30

Ar ¹	Ar ²	R	R ¹	Forma b. o sal
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	base.H ₂ O
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	3HCl.H ₂ O
C ₆ H ₅	2-piridinilo	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-Cl-C ₆ H ₄	2-piridinilo	n-C ₃ H ₇	CH ₃	3HCl.H ₂ O
2-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	3HCl
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	3HCl.1/2
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃) ₂	3HCl.1/2
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H		3(COOH) ₂
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H		2 1/2 (COO)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3HCl.H ₂ O
3-piridinilo	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base
4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	base
4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	base
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	CH ₃	base
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	base



R^1	Forma básica o salina	P.f. °C
H	base.H ₂ O	129,4
CH ₃	3HCl.H ₂ O	227,7
CH ₃	base	158,8
CH ₃	base	106,1
CH ₃	base	111,4
CH ₃	3HCl.H ₂ O	230,1
CH ₃	base	155,4
CH ₃	base	140,6
CH ₃	base	110,8
CH ₃	base	146,8
C ₂ H ₅	3HCl	232,2
n-C ₃ H ₇	3HCl.1/2H ₂ O	273,5
CH(CH ₃) ₂	3HCl.1/2H ₂ O	230,7
	3(COOH) ₂	131,2
	2 1/2 (COOH) ₂	177,7
C ₆ H ₅	3HCl.H ₂ O	242,3
CH ₃	base	134,5
CH ₃	base	129,5
CH ₃	base	173,6
CH ₃	base	131,6
CH ₃	base	169,9

	Ar ¹	Ar ²	R	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
1	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	base	147,9
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	base	129,4
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	$\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-C}_6\text{H}_5$	base	167,8
	2-F-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	112,6
	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃	base	109,1
10	2-tienilo	4-Cl-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃	2 (COOH) ₂	172,8

3030

1

5

10

15

20

25

30

I	Ar^1	Ar^2	R	R^1
	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -O-C(=O)-C ₆ H ₅
	2-F-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃
10	2-tienilo	4-Cl-C ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	CH ₃
15				
20				
25				
30				

<u>R¹</u>	<u>Forma básica o salina</u>	<u>P.f. °C</u>
C ₆ H ₅	base	147,9
C ₆ H ₅	base	129,4
$\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-C}_6\text{H}_5$	base	167,8
CH ₃	base	112,6
CH ₃	base	109,1
CH ₃	2 (COOH) ₂	172,8

EJEMPLO 31

1 A una solución agitada de 4 partes de hidróxido sódico en 50 partes de agua se añaden 4,7 partes de { 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-
5 il}carbamato de metilo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se deja en reposo durante la noche. Se acidula con una solución de ácido clorhídrico 10N. El producto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se hierve en
10 etanol. Después de enfriar, el producto se filtra, se lava con etanol y con 2,2'-oxibispropano y se seca, dando 2,5 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-amina, p.f. 267,5°C.

De forma similar se preparan:

15 5-{4-{(4-fluorfenil)fenilmetil}-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-amina, p.f. 235,3°C y
5-{4-{bis(4-fluorfenil)metil}-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-amina como residuo.

EJEMPLO 32

20 Se agita y se calienta lentamente hasta 135°C una mezcla de 4,1 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-1H-bencimidazol, 1,2 partes de amida sódica y 20 partes de N,N-dimetilbencenammina. Se continúa agitando a 135°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción y
25 se vierte en agua. El producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y etanol (95:5 en volumen) y una pequeña cantidad de hidróxido amónico. Se recogen las fracciones puras y se evapora el elu-
30

1 yente. El residuo se cristaliza en metilbenceno. El producto
se separa por filtración y se seca, dando 1,5 partes de 5-
{ 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-1H-bencimidazol-
2-amina, p.f. 214,3°C.

5

EJEMPLO 33

A una mezcla agitada de 4,1 partes de 5-{4-(difenilme-
til)-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-amina y
25 partes de piridina se añaden gota a gota 0,79 partes de
cloruro de acetilo mientras se enfría a 0-5°C. Una vez com-
pletada la adición, se continúa agitando durante una hora a
80°C. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambien-
te, se vierte en agua de hielo y se alcaliniza con hidróxi-
do amónico. El producto se extrae con metilbenceno. El ex-
tracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El
residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol
(95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en
2-propanol. El producto se separa por filtración, se lava
con 2-propanol y 2,2'-oxibispropano y se seca, dando 3 par-
tes de N-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il}acetamida, p.f. 202,5°C.

15

20

De forma similar se preparan:

25

N-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-1H-benci-
midazol-2-il}acetamida, p.f. 125,7°C

N-{5-{4-{(4-fluorfenil)fenilmetil}-1-piperazinilmetil}-1-me-
til-1H-bencimidazol-2-il}acetamida, p.f. 175,1°C y

N-{5-{4-bis{(4-fluorfenil)metil}-1-piperazinilmetil}-1-me-
til-1H-bencimidazol-2-il}acetamida, p.f. 198,5°C.

30

EJEMPLO 34

1 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 1,9 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilme-
til}-1-metil-1H-bencimidazol-2-metanol, 1,55 partes de anhí-
5 drido acético y 45 partes de metilbenceno. Se enfría la mez-
cla de reacción, se lava con una solución diluída de hidróxi-
do amónico y se separan las capas. La fase orgánica se seca,
se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla
de metilbenceno y 2,2'-oxibispropano (20:20 en volumen). El
10 producto se separa por filtración y se seca, dando 1,5 par-
tes (74,4 %) de acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazi-
nilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 201,1°C.

EJEMPLO 35

15 / Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, se obtienen
los siguientes acetatos a partir de los correspondientes
alcoholes:

acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-
1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 159,9°C

20 acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-propil-
1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 138,6°C

acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-(1-me-
tiletal)-1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 142,1°C

25 acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-(2-me-
tilpropil)-1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 238,9°C (desc.)

acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-pentil-
1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 148,4-153,2°C

acetato de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-hexil-
1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 144,7°C

30 acetato de 1-ciclopropil-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil-
metil}-1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 142,4°C

1 acetato de 1-ciclopentil-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil-
metil}-1H-bencimidazol-2-il-metilo, p.f. 190,2-193,2°C
acetato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1H-
bencimidazol-1-il}etilo, p.f. 152,2°C
5 acetato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-me-
til-1H-bencimidazol-1-il}etilo, p.f. 158°C
acetato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-fe-
nil-1H-bencimidazol-1-il}etilo, p.f. 141,3°C y
acetato de 3-{2-(acetiloximetil)-5-{4-(difenilmetil)-1-pi-
10 perazinilmetil}-1H-bencimidazol-1-il}propilo, p.f. 100,8°C.

EJEMPLO 36

A una mezcla agitada de 8,8 partes de benzoato de 5-
{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1H-bencimidazol-2-il-
metilo y 120 partes de metanol se añaden 13,5 partes de una
15 solución de hidróxido sódico al 50 % y la mezcla se agita y
se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se evapora la mez-
cla de reacción y el residuo se agita en agua. El producto se
extrae con diclorometano. El extracto se seca, se filtra y
evapora y el residuo se purifica por cromatografía en colum-
20 na de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de
triclorometano y metanol (90:10 en volumen). Se recogen las
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cris-
taliza en 45 partes de metilbenceno. El producto se separa
por filtración, se lava con 2,2'-oxibispropano y se seca, dan-
25 do 4 partes (57 %) de 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-
1H-bencimidazol-2-metanol, p.f. 137,1°C.

EJEMPLO 37

Se agita y se calienta a reflujo durante el fin de se-
mana una mezcla de 4,1 partes de 5-{4-(difenilmetil)-1-pipera-
30 zinilmetil}-1-metil-1H-bencimidazol-2-amina, 1 parte de 1-iso-

1 cianatobutano y 180 partes de tetrahidrofurano. Después de
enfriar a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla de
reacción y se evapora el filtrado. El residuo se purifica
5 por cromatografía en columna de gel de sílice empleando co-
mo eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en
volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se cristaliza en etanol. El producto
se separa por filtración, se lava con etanol y con 2,2'-oxi-
bispropano y se seca, dando 3,4 partes (66,7 %) de N-butil-
10 N'-(5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-metil-1H-ben-
cimidazol-2-il}urea, p.f. 195,8°C.

De forma similar se prepara:

N-butil-N'-(5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-etil-
15 1H-bencimidazol-2-il}urea, p.f. 186,4°C.

EJEMPLO 38

A una solución agitada de 4,4 partes de 5-{4-(difenil-
metil)-1-piperazinilmetil}-2-metil-1H-bencimidazol-1-etanol
en 25 partes de piridina se añaden gota a gota 1,3 partes
20 de cloruro de metanosulfonilo. Una vez completada la adición,
se continúa agitando durante una hora a la temperatura
ambiente. Se evapora la piridina y se agregan 250 partes de
agua al residuo. El producto se extrae tres veces con metil-
benceno. Los extractos combinados se secan, se filtran y eva-
poran. El residuo se agita en una pequeña cantidad de 2,2'-
25 oxibispropano. El producto sólido se separa por filtración
y se seca, dando 4,4 partes (84,8 %) de metanosulfonato de
2-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-metil-1H-benci-
midazol-1-il}etilo, p.f. 162,4°C.

EJEMPLO 39

30 Una mezcla agitada de 5,03 partes de 5-{4-(difenilme-

1 til)-1-piperazinilmetil}-2-fenil-1H-bencimidazol-1-etanol
y 75 partes de triclorometano se acidula por introducción
de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después se añaden gota a
gota 2,4 partes de cloruro de tionilo a la temperatura
5 ambiente. Una vez completada la adición, se continúa agi-
tando durante 20 minutos a reflujo. Se evapora la mezcla de
reacción, se añaden 100 partes de agua al residuo y la mez-
cla se alcaliniza con hidrógeno-carbonato sódico. El pro-
ducto se extrae con diclorometano. El extracto se lava con
10 agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica
por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando
como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (95:5
en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se cristaliza en metilbenceno. El pro-
15 ducto se separa por filtración y se seca, dando 3,1 partes
de 1-(2-cloroetil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-
2-fenil-1H-bencimidazol, p.f. 173,8-179,6°C.

De forma similar se prepara:

20 1-(2-cloroetil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1H-
bencimidazol, p.f. 206,3°C.

EJEMPLO 40

25 A una solución agitada de 0,127 partes de sodio en 20
partes de metanol se añaden 0,61 partes de bencenotiol. La
mezcla se agita durante algunos minutos y el metanol se eva-
pora. El residuo se recoge en 18 partes de metilbenceno y
este último se evapora de nuevo. El residuo se disuelve en
22,5 partes de N,N-dimetilformamida y se añaden de una sola
vez 2,6 partes de metanosulfonato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-
1-piperazinilmetil}-2-metil-1H-bencimidazol-1-il}etilo. Se
30 agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a la tempera-

1 tura ambiente. Se evapora la N,N-dimetilformamida y al re-
sido se añaden 100 partes de agua. El producto se extrae
dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se se-
can, se filtran y evaporan. El residuo se cristaliza en
5 2-propanol. El producto se separa por filtración y se se-
ca, dando 2,4 partes (90,1 %) de 5-{4-(difenilmetil)-1-pi-
perazinilmetil}-2-metil-1-{2-(feniltio)etil}-1H-bencimida-
zol, p.f. 170,3°C.

De forma similar se preparan:

10 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-fenil-1-{2-(fenil-
tio)etil}-1H-bencimidazol, p.f. 118-125°C, por reacción
de 1-(2-cloroetil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilme-
til}-2-fenil-1H-bencimidazol con bencenotiol y
15 5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1-{2-(feniltio)etil}-
1H-bencimidazol, p.f. 172°C, por reacción de 1-(2-cloro-
etil)-5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-1H-bencimi-
dazol con bencenotiol.

EJEMPLO 41

20 A 2 partes de una solución de 2 partes de tiofeno en
40 partes de etanol se añaden 9 partes de trihidrocloruro
de 5-{1-cloro-2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-1-etil-
2-metil-1H-bencimidazol y 240 partes de metanol. La mezcla
se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente
con 4 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón.
25 Después de haberse absorbido la cantidad calculada de hidró-
geno, el catalizador se separa por filtración y el filtrado
se evapora. El residuo se recoge en 100 partes de agua y la
mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto de
extrae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados
30 se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por

1 cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mez-
cla de triclorometano y metanol (95:5 en volumen) como elu-
yente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyen-
te. El residuo se cristaliza en 2-propanol. El producto se
5 separa por filtración y se seca, dando 2,4 partes (35,5 %) de monohidrato de 5-{2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-
1-etil-2-metil-1H-bencimidazol, p.f. 95-105°C.

De forma similar se preparan:

10 5-{2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-2-metil-1-propil-
1H-bencimidazol, p.f. 115,6°C
trihidrocloruro de 5-{2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-
2-etil-1-propil-1H-bencimidazol, p.f. 261,2°C y
trihidrocloruro de 5-{2-{4-(difenilmetil)-1-piperazinil}etil}-
1,2-dipropil-1H-bencimidazol, p.f. 250-255°C.

15

EJEMPLO 42

A una mezcla agitada de 5,03 partes de 5-{4-(difenil-
metil)-1-piperazinilmetil}-2-fenil-1H-bencimidazol-1-etanol
y 50 partes de piridina se añaden gota a gota 3 partes de
cloruro de benzoílo a la temperatura ambiente. Una vez com-
20 pletada la adición, se continúa agitando a la temperatura
ambiente durante 2 horas. Se evapora la mezcla de reacción y
se agrega agua al residuo. El producto se extrae con dicloro-
metano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y
evapora. El residuo se cristaliza en 20 partes de 2-propanol.
25 El producto se separa por filtración, se lava con 2-propanol
y con 2,2'-oxibispropano y se seca, dando 4 partes (66,5 %)
de benzoato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil}-2-
fenil-1H-bencimidazol-1-il}etilo, p.f. 164,1°C.

De forma similar se prepara:

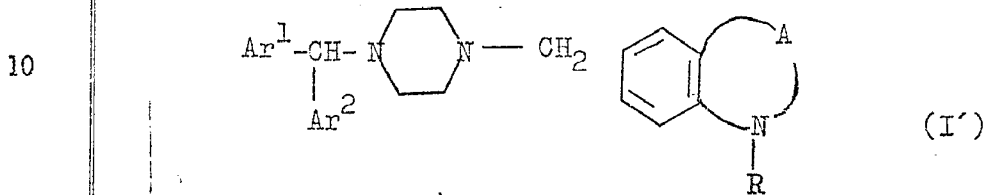
30 2-propanolato (2:1) de benzoato de 2-{5-{4-(difenilmetil)-1-

1 piperazinilmetil} -1H-bencimidazol-1-il} etilo, p.f. 214,6°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 5 {4-(diarilmetil)-1-piperazinilalquil} bencimidazol de fórmula:

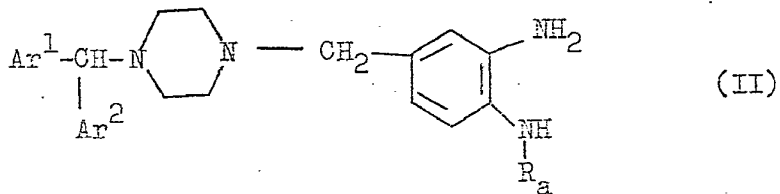


15 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, donde Ar¹ y Ar² están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por fenilo, halo-
fenilo, alquil(inferior)fenilo, alquiloxi(inferior)fenilo, nitrofenilo, tienilo y piridinilo;

20 R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo(inferior), hidroxi-alquilo(inferior), cicloalquilo, alquil(inferior) carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-alquilo(inferior), alquil(inferior)sulfoniloxi-alquilo(inferior), haloalquilo inferior, ariltio-alquilo(inferior) y alquil(inferior)oxi-alquilo(inferior), donde el citado arilo está
25 seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, tienilo y piridinilo, conteniendo el fenilo sustituido uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquilo inferior;

Rg

1 A es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
los radicales bivalentes $-NH-CO-$ y $-N=C(R^1)-$, estando
unidos dichos radicales bivalentes al núcleo de benceno
a través de su átomo de nitrógeno y estando seleccionado
5 R^1 entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior
aril-alquilo(inferior), hidroxialquilo(inferior), cicloalquilo,
arilo, amino, alquil(inferior)carbonilamino,
alquil(inferior)carboniloxi-alquilo(inferior), aroiloxi-
alquilo(inferior), alquil(inferior)oxicarbonilamino, al-
10 quil(inferior)aminocarbonilamino y alquil(inferior)oxi-
carbonil-alquilo(inferior), donde el citado arilo está
seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo
sustituído, piridinilo, furanilo, tienilo y halotienilo
y el fenilo sustituído contiene uno o dos sustituyentes
15 seleccionados independientemente entre el grupo formado
por halo, alquilo inferior y alquilo inferior;
n es un número entero de 1 a 2 inclusive, con la condición
de que cuando n es 2, entonces R está seleccionado entre
el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y ciclo-
20 alquilo y R^1 está seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo y arilo;
cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compues-
to de fórmula:



30 donde Ar¹ y Ar² son los definidos anteriormente y R_a es-
tá seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,

1 alquilo inferior, arilalquilo(inferior), hidroxialquilo
(inferior), cicloalquilo y alquil(inferior oxi-alquilo
(inferior), con un agente ciclante apropiado; opeional-
5 tos así obtenidos, por los métodos adecuados en otros
comprendidos dentro de las definiciones dadas y, si se
desea, preparar las sales de adición de ácidos farmaccu-
ticamente aceptables de los productos obtenidos.

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es N- { 5- { 4-(dife-
nilmetil)-1-piperazinilmetil } -1-metil-1H-bencimidazol-2-
il } acetamida y sus sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables, y la transformación final consiste en ha-
cer reaccionar la 5- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil }
15 -1-metil-1H-bencimidazol-2-amina obtenida con cloruro de
acetilo.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5- { 4-(difenilme-
til)-1-piperazinilmetil } -1-propil-1H-bencimidazol y sus
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, el
compuesto de fórmula (II) es 4- { 4-(difenilmetil)-1-pipera-
zinilmetil } -N'-propil-1,2-bencenodiamina y el agente ciclante
25 es 1,1',1"- metilidintrioxi } trietano.

30 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5- { 4-(difenilme-
til)-1-piperazinilmetil } -2-metil-1-propil-1H-bencimidazol
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
el compuesto de fórmula (II) es la 4- { 4-(difenilmetil)-1-
piperazinilmetil } -N'-propil-1,2-bencenodiamina y el agente

129

1 ciclante es hidrocioruro de etanimidato de etilo.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto botenido es 5- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -1-pentil-1H-bencimidazol y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula (II) es la 4- { 4-difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -N'-pentil-1,2-bencenodiamina y el agente ciclante es 1,1; 1" -(metilidintri(oxi) } trietano.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 5- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -1,2-dimetil-1H-bencimidazol y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula (II) es 4- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -N'-metil-1,2-bencenodiamina y el agente ciclante es hidrocioruro de etanimidato de etilo.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 5- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -1-etil-2-metil-1H-bencimidazol y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula (II) es la 4- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -N'-etil-1,2-bencenodiamina y el agente ciclante es hidrocioruro de etanimidato de etilo.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 5- { 4-(difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -1-metil-1H-bencimidazol-2-amina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y la transformación final consiste en hidrolizar el { 5- { 4-difenilmetil)-1-piperazinilmetil } -1-metil-1H-bencimidazol-2-il } carbonato de metilo obtenido con solución acuosa de hidróxido sódico.

25
30

1 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5-{4-(difenilme-
til)-1-piperazinilmetil}-2-(4-fluorfenil)-1-metil-1H-ben-
cimidazol y sus sales de adición de ácido farmacéuticamen-
5 te aceptables, el compuesto de fórmula (II) es la 5-{4-di-
fenilmetil)-1-piperazinilmetil} -N'-metil-1,2-bencenodia-
mina y el agente ciclante es hidrocloreuro de fluorbenceno-
carboximidato de etilo.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5-{4-(difenil-
metil)-1-piperazinilmetil} -1-metil-2-fenil-1H-bencimida-
zol y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables, el compuesto de fórmula (II) es la 5-{4-(difenil-
15 metil)-1-piperazinilmetil} -N'-metil-1,2-bencenodiamina y
el agente ciclante es hidrocloreuro de bencenocarboximidato
de etilo.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del producto obtenido es 5-{4-(difenilme-
til)-1-piperazinilmetil} -1-etil-2-fenil-1H-bencimidazol y
sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
el compuesto de fórmula (II) es la 5-{4-(difenilmetil)-1-
piperazinilmetil} -N'-etil-1,2-bencenodiamina y el agente
ciclante es hidrocloreuro de carboximidato de etilbenceno.

25 12. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 2-butil-5-{4-(di-
fenilmetil)-1-piperazinilmetil} -1-metil-1H-bencimidazol y
sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
el compuesto de fórmula (II) es la 5-{4-(difenilmetil)-1-
30 piperazinilmetil} -N'-metil-1,2-bencenodiamina y el agente
ciclante es hidrocloreuro de butanocarboximidato de etilo.

1

13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 5 { 4-
(DIARILMETIL)-1-PIPERAZINILALQUIL } BENZIMIDAZOL.

5

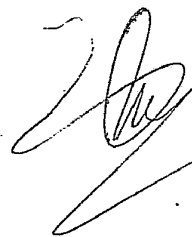
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 marzo 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10



15

20

25

30

