

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|--------|----|----|
| 19 | ES | 21 | NUMERO | 469353 | 10 | A1 |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | | | |

(RAN 4020/23K)
PATENTE DE INVENCION

| 50 PRIORIDADES: | 52 FECHA | 53 PAIS |
|-----------------|-------------------|-------------|
| 51 NUMERO | | |
| 18438/77 | 3 Mayo 1.977 | Inglaterra |
| 49156/77 | 25 Noviembre 1977 | Inglaterra |
| 2208/78 | 19 Enero 1.978 | Inglaterra+ |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

73 INVENTOR (ES)
Roger Edward Markwell

72 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

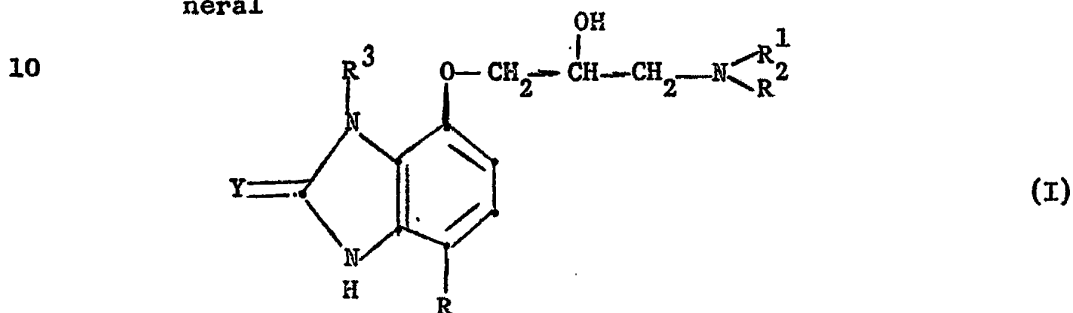
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de bencimidazol. Mas particularmente el invento se refiere a derivados de bencimidazol, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de bencimidazol proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



15 en donde

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior,

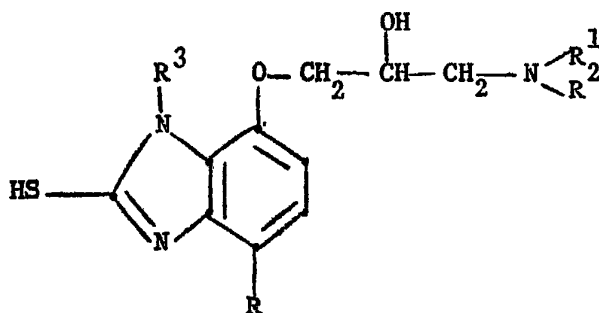
20 R² representa un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior,

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior primario o secundario e

25 Y representa un átomo de oxígeno o de azufre, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" significa un grupo de alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene, de preferencia, 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario y similares). El término "cicloalquilo inferior" significa un grupo de cicloalquilo que contiene, de preferencia, de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares).

Los derivados de bencimidazol de la fórmula I anterior, en donde Y representa un átomo de azufre, existen, fundamentalmente, en su forma tautomérica de la fórmula general



(II)

en donde

R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado.

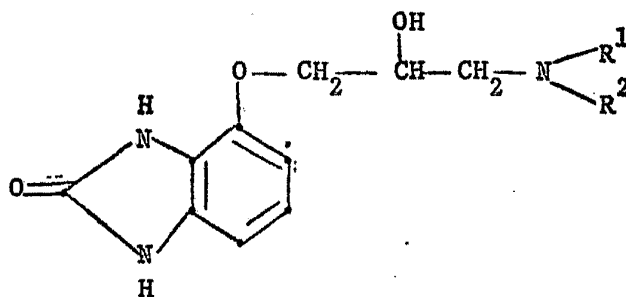
Los derivados de bencimidazol preferidos proporcionados por el presente invento son aquellos en donde R representa un grupo de alquilo inferior, especialmente el grupo de metilo. Se prefieren también aquellos derivados

de bencimidazol en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, particularmente aquellos en donde R^2 representa un grupo de alquilo inferior y especialmente un grupo de alquilo inferior de cadena ramificada tal como el grupo de isopropilo o butilo terciario.

5.

Los derivados de bencimidazol particulares proporcionados por el presente invento son aquellos en donde Y representa un átomo de oxígeno, R y R^3 representan un átomo de hidrógeno y R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado, o sea los compuestos de la fórmula general

10.



15.

en donde

R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado.

20.

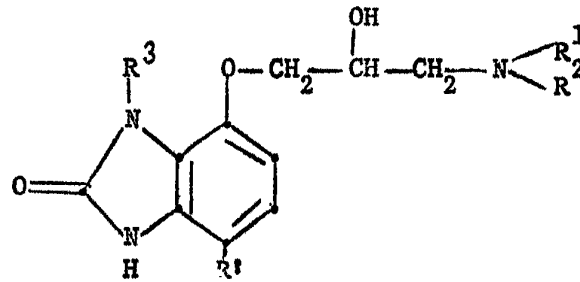
Mas particularmente los derivados de bencimidazol son aquellos de la fórmula Ia anterior en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de cicloalquilo inferior o R^1 y R^2 representan cada uno, individualmente, un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior.

25.

Una clase particular adicional de deriva-

dos de bencimidazol proporcionados por el presente inven-
to son aquellos en donde Y representa un átomo de oxígeno
R representa un grupo de alquilo inferior y R^1 , R^2 y R^3
tienen el significado antes indicado, o sea los compuestos
de la fórmula general

5



(Ib)

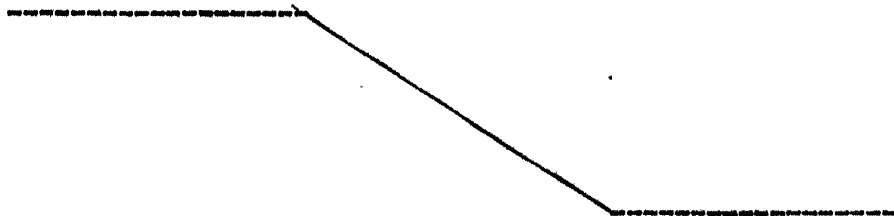
en donde

R^1 representa un grupo de alquilo inferior y
 R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes indicado.

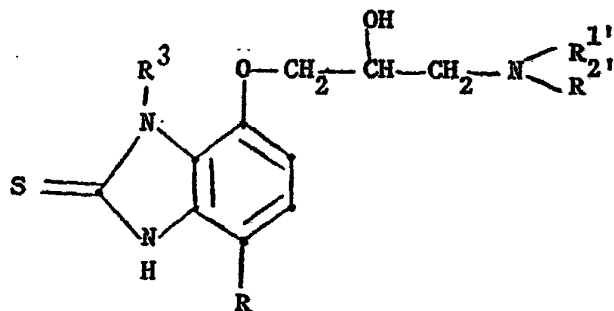
15

Todavía una clase particular adicional de derivados de bencimidazol proporcionados por el presente invento son aquellos en donde Y representa un átomo de azufre, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R^2 representa un grupo de alquilo inferior y R y R^3 tienen el significado antes indicado, o sea los compuestos de la fórmula general

20



5



(Ic)

en donde

10

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

R² representa un grupo de alquilo inferior y

R y R³ tienen el significado antes indicado, y sus tautómeros tiólicos.

15

Ejemplos de derivados de bencimidazol proporcionados por el presente invento son:

4-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona,

4-[3-(ciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona,

20

4-[3-(díciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona,

7-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-1,4-dimetil-2-bencimidazolinona,

4-[2-hidroxi-3-(metilamino)propoxi]-2-bencimidazolinona,

25

4-[2-hidroxi-3-(n-propilamino)propoxi]-2-bencimidazolinona

na,

4-[2-hidroxi-3-(isopropilamino-propoxi)]-2-bencimidazolino-

na,

4-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-bencimidazoli-

5

nona,

4-[3-(dietilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-bencimidazolinona,

4-[3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-bencimidazoli-

nona.

4-[3-(diciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-bencimidazo-

10

linona,

4-[2-hidroxi-3-(N-metilciclohexilamino) propoxi]-2-bencimida-

zolinona,

1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-7-metil-4-bencimidazoli-
loxi)-2-propanol,

15

1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-
propanol,

1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-1,4-dimetil-7-bencimi-
dazoliloxi)-2-propanol y

20

1-(dietilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-pro-
panol,

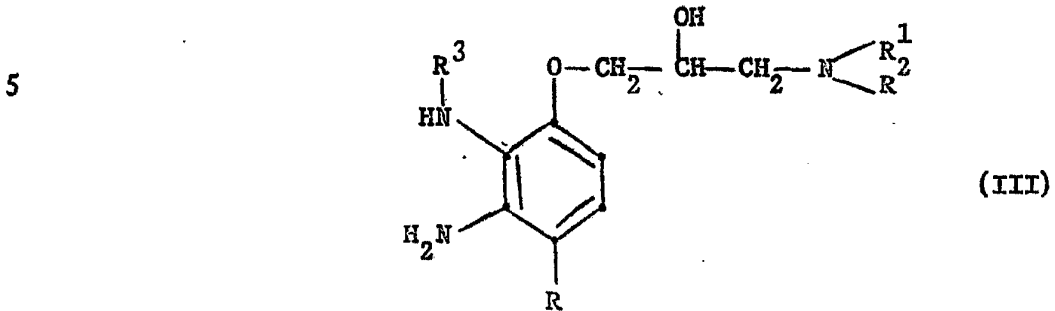
y sus halohidratos, particularmente los clorhidratos.

25

De conformidad con el procedimiento propor-
cionado por el presente invento, los derivados de bencimi-
dazol antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I
anterior y sus sales de adición de ácido aceptables en far-

macia) se preparan siguiendo un procedimiento que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



10 en donde

R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



15 en donde

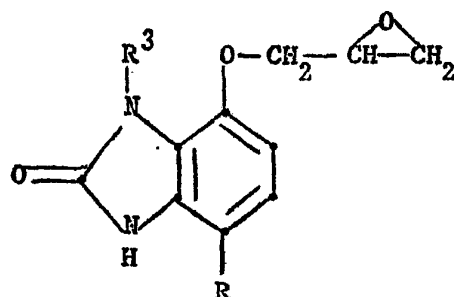
Z representa un átomo de cloro o un grupo anílico e
Y tiene el significado antes indicado,

o bien

20 b) para preparar compuestos de la fórmula I en donde Y representa un átomo de oxígeno y R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado, hacer reaccionar un epóxido de la fórmula general

25

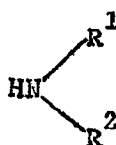
5



(v)

en donde

R y R³ tienen el significado antes indicado, con
10 una amina de la fórmula general



(VI)

15

en donde

R¹ y R² tienen el significado antes indicado, o

bien

c) resolver un compuesto racémico de la fórmula I en sus
isómeros ópticos y, si se desea, convertir un compuesto de
la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido acepta
20 ble en farmacia.

25

La reacción de un compuesto de la fórmula
III con fosgeno o tiofosgeno, o sea un compuesto de la fór-
mula IV en donde Z representa un átomo de cloro, puede lle-
varse a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos.

En una modalidad preferida la reacción se lleva a cabo bajo condiciones acídicas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula III puede disolverse en un ácido mineral acuoso tal como un ácido halohídrico acuoso (por ejemplo ácido clorhídrico acuoso) y tratarse con fosgeno o tiofosgeno, de preferencia en exceso, para obtener la sal de adición de ácido correspondiente de un compuesto de la fórmula I que puede convertirse, si se desea, en una base libre de la fórmula I de forma convencional. La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, a la temperatura del ambiente o por debajo de la temperatura del ambiente y a presión atmosférica. Se prefiere llevar a cabo la reacción con tiofosgeno bajo la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

La reacción de un compuesto de la fórmula III con aurea o tiourea, o sea un compuesto de la fórmula IV en donde Z representa un grupo amínico, puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte. En una modalidad preferida la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico inerte fundiendo entre sí los reactivos bajo la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, particularmente hidrocarburos aromáticos tal como benceno,

tolueno y similares, alcoholes inferiores tal como metanol, etanol y similares, etc.

Cuando se utiliza un disolvente orgánico inerte, la reacción se lleva a cabo, ventajosamente a una temperatura -
5 elevada y a presión atmosférica.

Los materiales de partida de la fórmula III son relativamente inestables y, en una modalidad preferida del presente procedimiento, se hacen reaccionar in situ (o sea sin elaboración final o purificación) con los
10 compuestos de la fórmula IV.

La reacción de un epóxido de la fórmula V con una amina de la fórmula VI, de conformidad con la variante (b) del procedimiento, puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte. Cuando se utiliza un disolvente orgánico inerte, este puede ser,
15 por ejemplo, un alcohol inferior tal como metanol, etanol o similares. Alternativamente, puede utilizarse un exceso de una amina de la fórmula VI y, por consiguiente, puede servir también como el disolvente.

La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente y bajo presión atmosférica. Los epóxidos de la fórmula V son relativamente inestables y, en un aspecto preferido de esta variante, se hacen reaccionar in situ
20 (o sea sin elaboración final o purificación) con una amina
25

de la fórmula VI.

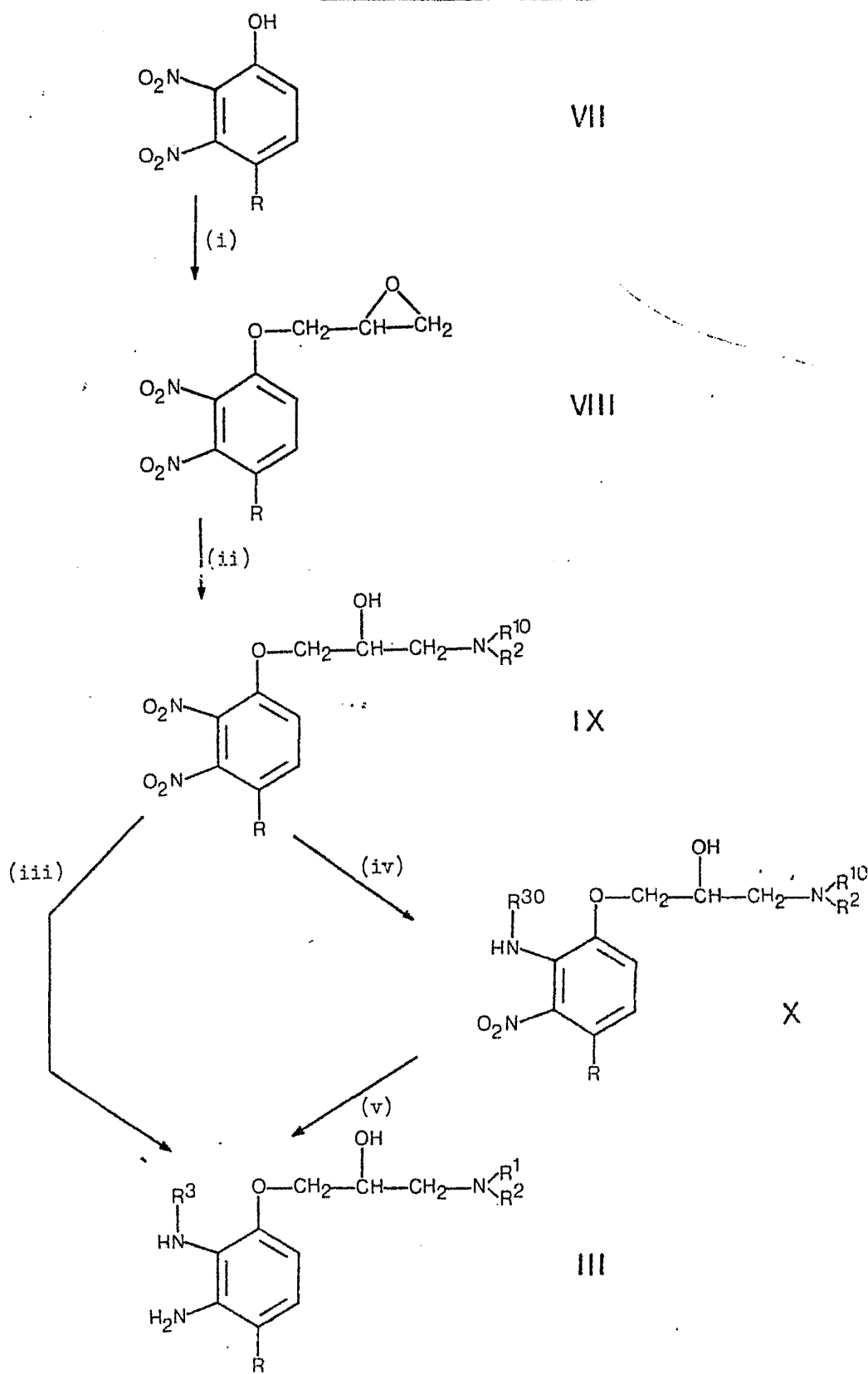
Se apreciará que los compuestos de la fórmula I anterior contienen un átomo de carbono asimétrico y pueden hallarse en forma racémica u ópticamente activa.

5 El presente invento incluye dentro de su alcance los racematos, así como las formas ópticamente activas. Si se desea un racemato puede resolverse en los isómeros ópticos siguiendo métodos de por sí conocidos; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de sales formadas con ácidos
10 ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia mediante tratamiento con ácidos inorgánicos aceptables en farmacia (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido
15 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) y con ácidos orgánicos aceptables en farmacia (por ejemplo ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido paratoluensulfónico, etc.).

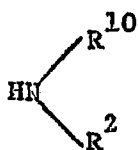
20 Los materiales de partida de la fórmula III anterior pueden prepararse, por ejemplo, según el esquema reaccional A siguiente, en donde R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado, R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o el grupo bencílico o un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior y R³⁰ representa un grupo de
25 alquilo inferior primario o secundario:

Esquema reaccional A



En la etapa (i) del Esquema reaccional A anterior, se convierte un compuesto de la fórmula VII en un epóxido de la fórmula VIII mediante reacción con una epihalohidrina, de preferencia epiclorhidrina. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de piperidina a temperatura elevada (por ejemplo alrededor de 80°C) y el producto obtenido se trata subsiguientemente con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, de preferencia hidroxido sódico. Este tratamiento se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte miscible en agua, tal como dioxano. Alternativamente, un compuesto de la fórmula VII puede hacerse reaccionar con una epihalohidrina en presencia de un hidroxido de metal alcalino tal como hidroxido sódico o hidroxido potásico, de preferencia hidroxido sódico. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible en agua tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol, etanol o similar) a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de la temperatura del ambiente, de preferencia a alrededor de la temperatura del ambiente.

En la etapa (ii) del Esquema reaccional A, se hace reaccionar un epóxido de la fórmula VIII con una amina de la fórmula general



(XI)

en donde

5 R^2 y R^{10} tienen el significado antes indicado, pa
ra obtener un compuesto de la fórmula IX. Esta reacción
se lleva a cabo, ventajosamente en presencia de un disol-
vente orgánico inerte, de preferencia un alcohol inferior
tal como metanol, etanol o similar. La reacción puede lle-
10 varse a cabo a la temperatura del ambiente o a una tempera
tura elevada (por ejemplo una temperatura de hasta el pun-
to de ebullición de la mezcla reaccional).

En ciertas circunstancias puede ser ventaja-
joso utilizar una sal de adición de ácido de una amina de
15 la fórmula XI (por ejemplo un halohidrato tal como el clor
hidrato) en esta etapa y llevar a cabo la reacción en pre
sencia de una base inorgánica apropiada (por ejemplo un
carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico).

En la etapa (iii) del Esquema reaccional A
20 se hidrogena un compuesto de la fórmula IX para obtener
un material de partida de la fórmula III en donde R^3 re-
presenta un átomo de hidrógeno y en donde, cuando R^{10} en
el compuesto de la fórmula IX representa el grupo bencili
co, R^1 representa un átomo de hidrógeno.

25 La hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un

catalizador de metal noble (por ejemplo un catalizador de paladio o platino tal como carbón paladiado u óxido de platino), si bien pueden utilizarse también otros catalizadores de hidrogenación convencionales tal como Raney-níquel, Raney-cobalto y similares. Esta hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo de forma convencional; por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol, etanol o similares) y a la temperatura del ambiente y presión atmosférica. De conformidad con un procedimiento preferido, la etapa (iii) se lleva a cabo in situ, o sea, sin aislar un compuesto de la fórmula IX del medio en donde se prepara.

La etapa (iv) del Esquema reaccional A comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IX con una alquilamina inferior primaria o secundaria (por ejemplo metilamina, etilamina, isopropilamina o similares) para obtener un compuesto de la fórmula X. Esta reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en presencia de un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol inferior tal como metanol, etanol o similar. Se prefiere llevar a cabo esta reacción a una temperatura elevada y a presión atmosférica.

Luego, en la etapa (v) del esquema reaccional A, se hidrogena un compuesto de la fórmula X para obtener un material de partida de la fórmula III en donde R^3 representa un grupo de alquilo inferior primario o secundario.

5 dario y en donde, cuando R^{10} en el compuesto de la fórmula X representa el grupo bencílico, R^1 representa un átomo de hidrógeno. La hidrogenación puede llevarse a cabo esencialmente de igual modo que se ha descrito anteriormente en conexión con la hidrogenación de un compuesto de la fórmula IX.

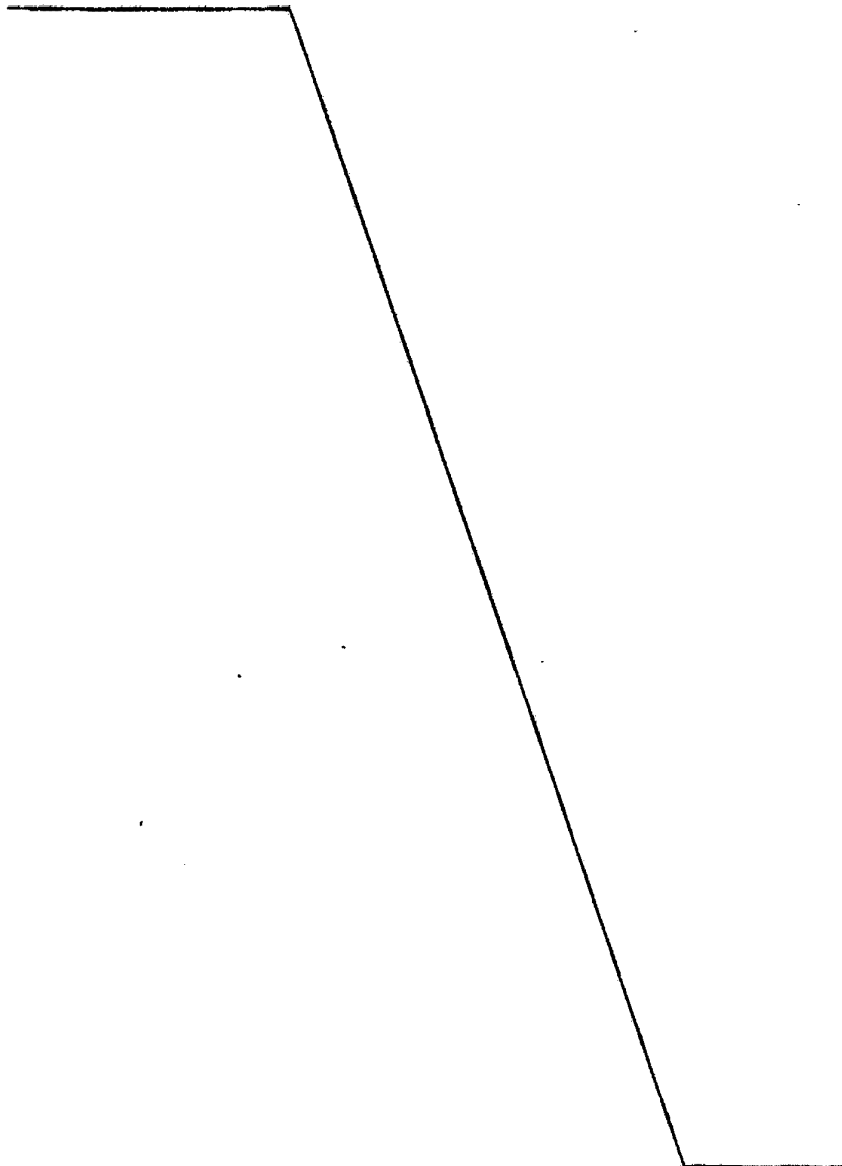
10 Cuando se desea preparar un material de partida de la fórmula III, en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de alquilo inferior primario o secundario, se prefiere proceder a través de un compuesto correspondiente de la fórmula IX en donde R^{10} representa el grupo bencílico.

15 Los materiales de partida de la fórmula III son aquellos en donde R representa un grupo de alquilo inferior, especialmente el grupo de metilo. Se prefieren también aquellos materiales de partida de la fórmula III en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, particularmente aquellos en donde R^2 representa un grupo de alquilo inferior y especialmente un grupo de alquilo inferior de cadena ramificada tal como el grupo isopropílico o butílico -
20 terciario.

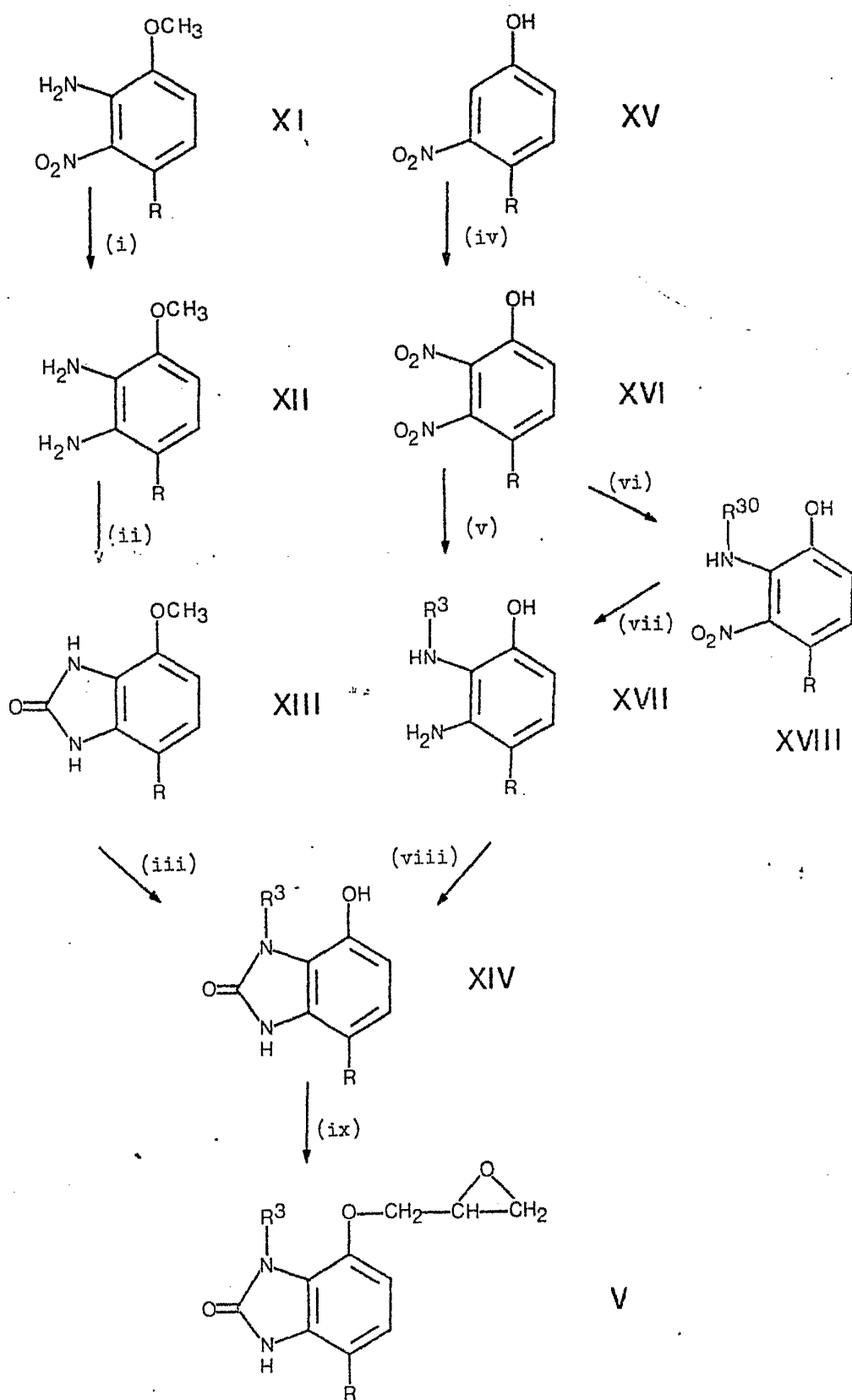
25 Los materiales de partida particulares de la fórmula III son aquellos en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo cicloalquílico inferior o R^1 y R^2 representan, individualmente, un gru-

po de alquilo inferior o cicloalquilo inferior.

Los materiales de partida epoxídicos de la fórmula V anterior pueden prepararse, por ejemplo, según el Esquema reaccional B que sigue, en donde R y R³ tienen el significado antes indicado:



Esquema reaccional B



V

- Con respecto al Esquema reaccional B,
- en la etapa (i) se reduce una 2-metoxi-6-nitroanilina de la fórmula XI para obtener una o-diamina de la fórmula XII. La reducción se lleva a cabo, apropiadamente, utilizando
5. zando hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble (por ejemplo un catalizador de paladio, platino o rodio, tal como carbón paladiado, óxido de platino, carbón rodiado o alúmina rodiada), aunque pueden
10. utilizarse también otros catalizadores de hidrogenación convencionales tal como Raney-níquel, Raney-cobalto y similares. Se utiliza, de preferencia, un catalizador de paladio, especialmente carbón paladiado. Esta hidrogenación catalítica se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo
15. un alcohol inferior tal como metanol, etanol, etc.). Se prefiere llevar a cabo la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente y presión atmosférica.

- En la etapa (ii) del Esquema reaccional B,
- se hace reaccionar una o-diamina de la fórmula XII con
20. fosgeno para obtener una 4-metoxi-2-bencimidazolinona de la fórmula XIII, llevándose a cabo esta reacción, esencialmente, bajo las mismas condiciones tal como se ha descrito anteriormente en conexión con la reacción de una diamina de la fórmula II con fosgeno. Debido a que las o-diaminas
25. de la fórmula XII son relativamente inestables, éstas

se hacen reaccionar, de preferencia in situ (o sea sin elaboración final o purificación) con fosgeno.

- La etapa (iii) del esquema reaccional B implica la conversión del grupo metoxílico de una 4-metoxi-2-bencimidazolinona de la fórmula XIII en un grupo hidroxílico, con lo que se obtiene una 4-hidroxi-2-bencimidazolinona correspondiente de la fórmula IV en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno. Esta conversión se lleva a cabo, siguiendo métodos de por sí conocidos; por ejemplo, mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético a una temperatura elevada (por ejemplo de 80°C).

- Una vía alternativa hacia las 4-hidroxi-2-bencimidazolinonas de la fórmula XIV comprende las etapas (iv), (v), (vi), (vii) y (viii) del Esquema reaccional B.

- En la etapa (iv) se nitra un 3-nitrofenol de la fórmula XV en forma de por sí conocida; tal como mediante tratamiento con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico para obtener el 2,3-dinitrofenol correspondiente de la fórmula XVI.

- Luego, en la etapa (v), se reduce un 2,3-dinitrofenol de la fórmula XVI para obtener la o-diamina correspondiente de la fórmula XVII en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno. Esta reducción se lleva a cabo, esencialmente, de igual modo al descrito anteriormente en

conexión con la reducción de una 2-metoxi-6-nitroanilina de la fórmula XI.

5. La etapa (vi) del Esquema reaccional B comprende la reacción de un 2,3-dinitrofenol de la fórmula XVI con una alquilamina inferior primaria o secundaria (por ejemplo metilamina, etilamina, isopropilamina o similares) para obtener un compuesto de la fórmula XVIII. Esta reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en presencia de un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol inferior 10. tal como metanol, etanol o similar. Se prefiere llevar a cabo esta reacción a temperatura elevada y presión atmosférica.

15. Luego, en la etapa (vii) del esquema reaccional B, se hidrogena un compuesto de la fórmula XVIII para obtener una o-diamina de la fórmula XIV en donde R^3 representa un grupo de alquilo inferior primario o secundario. La hidrogenación puede llevarse a cabo, esencialmente, de igual modo al descrito anteriormente en conexión con la hidrogenación de un compuesto de la fórmula IX.

20. En la etapa (viii) se hace reaccionar una o-diamina de la fórmula XVII con fosgeno para obtener la 4-hidroxi-2-bencimidazolinona correspondiente de la fórmula XIV. Esta reacción se lleva a cabo esencialmente 25. bajo las mismas condiciones que se han descrito anteriormente en conexión con la reacción de una diamina de

la fórmula II con fosgeno. Además, las o-diaminas de la fórmula XVII son relativamente inestables y se hacen reaccionar, de preferencia, in situ (o sea sin elaboración final o purificación) con fosgeno.

5. Una 4-hidroxi-2-bencimidazolinona de la fórmula XIV obtenida según cualquiera de las vías antes citadas se convierte, en la etapa (ix) del Esquema reaccional B, en el material de partida epoxídico deseado de la fórmula V mediante reacción con una epihalohidrina, de preferencia epiclorhidrina, en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, de preferencia hidróxido sódico. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible en agua, tal como un alcohol inferior (por ejemplo metanol, etanol o similar) a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de la temperatura del ambiente, de preferencia a alrededor de la temperatura del ambiente.
- 10.
- 15.

- Los materiales de partida amínicos de la fórmula IV anterior son conocidos. Los materiales de partida amínicos preferidos de la fórmula IV son aquellos en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, particularmente aquellos en donde R^2 representa un grupo de alquilo inferior y, especialmente, un grupo de alquilo inferior de cadena ramificada tal como el grupo
- 20.
- 25.

isopropílico o butílico terciario; Se prefieren también aquellos materiales de partida amínicos en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de cicloalquilo inferior o R^1 y R^2 representa cada uno, individualmente, un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior.

Los compuestos de las fórmulas V, VIII, IX, X, XIII, y XIV anteriores y los compuestos de la fórmula III anterior en donde R representa un grupo de alquilo inferior y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado antes indicado o R representa un átomo de hidrógeno y R^1 representa un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior y R^2 y R^3 tienen el significado antes indicado, son nuevos y se apreciará que estos nuevos compuestos también forman parte del presente invento.

Los derivados de bencimidazol proporcionados por el presente invento poseen actividad de bloqueo beta-adrenoceptora que, en el caso de aquellos derivados en donde R, representa un grupo de alquilo inferior, está acompañada, generalmente, por baja actividad estimulante intrínseca (ISA). Los presentes derivados de bencimidazol pueden utilizarse, por consiguiente, para la profilaxis y tratamiento de enfermedades del corazón tal como, por ejemplo, angina de pecho y arritmias cardíacas. Pueden utilizarse también como agentes hipotensores.

- La actividad de bloqueo beta-adrenoceptor de los presentes derivados de becimidazol puede demostrarse utilizando procedimientos de prueba corrientes. La actividad de bloqueo beta-adrenoceptora in vitro se demuestra utilizando un corazón de gato reserpinizado de conformidad con el procedimiento descrito por Kaumann y Birnbaumer, J. Biol. Chem., 249, 7874-7885, 1974. Los resultados se expresan como valores I_{50} , o sea la concentración en moles de la sustancia que se prueba requerida para inhibir en el 50% el aumento estimulado por isoprenalina en la actividad α -adrenilil-ciclasa en el corazón. La actividad de bloqueo beta-adrenoceptora in vivo se demuestra en ratones determinando la dosis en mg/Kg i.p. de sustancia que se prueba requerida para producir una reducción del 50% en taquicardia inducida por isoprenalina, expresándose esta dosificación como la DE_{50} .
- La prueba para la ISA se lleva a cabo utilizando ratas macho, que se han desprovisto de reservas de catecolamina periférica mediante tratamiento con reserpina (5 mg/kg i.p.), según el procedimiento descrito por Barrett y Carter, Br. J. Pharmac., 19 70, 40, 373-381. Los resultados se expresan como la DE_{30} , o sea la dosis de sustancia que se prueba en mg/kg i.v. que produce un aumento en el ritmo cardíaco de 30 latidos por minuto.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

En las tablas que siguen se recopilan los resultados obtenidos en las pruebas precedentes utilizando derivados de bencimidazol representativos proporcionados mediante este invento y propanol y pindolol, dos agentes de bloqueo beta-adrenoceptores bien conocidos:

Tabla I

| | Substancias de prueba | Actividad beta-bloqueadora | |
|-----|---|----------------------------|-------------------------------|
| | | I ₅₀ (moles) | DE ₅₀ (mg/kg i.p.) |
| 10. | Clorhidrato de 4-/2-hidroxi-3-(isopropilamino)-propoxi/2-bencimidazolinona | 1,2 x 10 ⁻⁸ | 0,007 |
| 15. | Clorhidrato de 4-/3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi/2-bencimidazolinona | 0,9 x 10 ⁻⁸ | 0,0017 |
| 20. | Clorhidrato de 4-/3-(dietilamino)-2-hidroxi-propoxi/2-bencimidazolinona | 9,0 x 10 ⁻⁹ | - |
| | 4-/3-(d ciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi/2-bencimidazolinona | 6,0 x 10 ⁻¹⁰ | - |
| | Propanolol | 12,0 x 10 ⁻⁸ | 0,29 |
| 25. | Pindolol | 2,0 x 10 ⁻⁸ | 0,01 |

Tabla II

| Substancia de prueba | Actividad beta-bloqueadora | | ISA DE ₃₀ (mg/kg i.v.) |
|---|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | I ₅₀ (moles) | DE ₅₀ (mg/kg i.p.) | |
| 5. Clorhidrato de 4-(3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi)-7-metil-2-benzimidazolona | $3,4 \times 10^{-9}$ | 0,06 | >10 |
| 10. Propanolol | 36×10^{-9} | 0,29 | >10 |
| Pindolol | $5,2 \times 10^{-9}$ | 0,01 | 0,005 |

Tabla III

| Substancia de prueba | Actividad beta-bloqueadora | | ISA DE ₃₀ (mg/kg i.v.) |
|--|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | I ₅₀ (moles) | DE ₅₀ (mg/kg i.p.) | |
| 15. Clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-7-metil-4-benzimidazoliloxi)-2-propanol | $1,8 \times 10^{-9}$ | 0,01 | > 1,0 |
| 20. Propanolol | 36×10^{-9} | 0,29 | > 1,0 |
| Pindolol | $5,2 \times 10^{-9}$ | 0,01 | 0,005 |

Se apreciará que los datos farmacológicos para el propanolol y pindolol no son idénticos en todas las tres tablas que anteceden. Ello se debe a que los experimentos se efectuaron en pruebas distintas.

5. La toxicidad de los presentes derivados de bencimidazol es ligera, ascendiendo generalmente la DL_{50} a más de 200 mg/kg en el caso de administración oral a ratones.

10. Los derivados de bencimidazolinona proporcionados por el presente invento pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral. Ejemplos de estos materiales de vehículo son el agua, gelatina, talco, almidón, estearato de magnesio, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilen-glicoles, vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden producirse en forma convencional y las formas de dosificación acabadas pueden ser formas de dosificación sólidas (por ejemplo pastillas, grageas, supositorios, cápsulas, etc.) o formas de dosificación líquidas (por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, etc.). Los preparados
20. farmacéuticos pueden someterse a operaciones farmacéuticas
25.

convencionales tal como esterilización y/o pueden contener coadyuvantes convencionales tal como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, tampones, sales para variar la presión osmótica, etc.

5. Los derivados de bencimidazol proporcionados mediante el presente invento se administran, convenientemente, a adultos en una cantidad de aproximadamente 5-100 mg por día. Se entenderá que esta gama de dosificación se ofrece a título de ejemplo y que puede variarse en más o

10. en menos según factores tal como el derivado de bencimidazol particular que se administre, la vía de administración y la necesidad y exigencias del paciente según determinación del facultativo que lo atienda.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

15. La expresión "(DSC)" utilizada en los ejemplos en relación con los puntos de fusión significa que los puntos de fusión se determinaron mediante "Differential Scanning Calorimetry".

20. EJEMPLO 1.

(A) 4-hidroxi-2-bencimidazolinona

(i) 10 g de 2-metoxi-6-nitroanilina en 160 cc de etanol se hidrogenaron a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 2,5 g de carbón paladiado al 10% hasta el cese de la absorción de hidrógeno.

25.

- Luego se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en vacío para obtener la o-diamina inestable, 2,3-diaminoanisol, que se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N y se enfrió hasta 0°C. A través de la solución se hizo pasar una lenta corriente de fosgeno durante 2 horas, se separó el fosgeno en exceso por medio de una rápida corriente de nitrógeno y se recogió el precipitado, se lavó con agua y se cristalizó en etanol, lo que dió 7,7 g (79%) de 4-metoxi-2-bencimidazolinona de punto de fusión 257-259°C.

Análisis para $C_8H_8O_2N_2$

Calculado: C: 58,5; H: 4,9; N: 17,0%

Hallado: C: 58,4; H: 5,2; N: 17,2%

Se calentó a 30°C en un tubo sellado y

15. durante 20 horas 20 g de 4-metoxi-2-bencimidazolinona en bromuro de hidrógeno/ácido acético (200 cc). Se evaporó la solución obtenida hasta sequedad en vacío y el residuo se recristalizó en etanol/cloroformo lo que dió 10,95 g (60%) de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona de punto de fusión 285-287°C.

Análisis para $C_7H_5O_2N_2$

Calculado: C: 56,0; H: 4,0; N: 18,7%

Hallado: C: 55,6; H: 3,9; N: 18,4%

(ii) 10 g de 2,3-dinitrofenol en 50 cc

25. de etanol se hidrogenaron a la temperatura del ambiente

- y presión atmosférica sobre 4 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución y se concentró el filtrado en vacío, lo que dió la o-diamina inestable, 2,3-diaminofenol, que se disolvió en 30 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se hizo pasar una lenta corriente de fosgeno a través de la solución durante 40 minutos. El precipitado que se formó se separó por filtración y se recrystalizó en etanol/cloroformo, lo que dió 4,8 g de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona que, según
5. infrarrojos, resonancia magnética nuclear y análisis espectral de masa, resultó idéntica con el compuesto obtenido tal como se ha descrito en el aparato (i) anterior.
- (B) 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona
15. se adicionó una solución de 1,175 g (0,0294 mol) de hidróxido sódico en 16 cc de agua a una solución de 4 g (0,0265 mol) de 4-hidroxi-2-bencimidazolinona en 24 cc de metanol. Se adicionaron luego 4,16 g (0,045 mol) de epoclorhidrina y se dejó reposar la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 17 horas. Se separó la mayor cantidad del metanol mediante evaporación en vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se evaporó hasta sequedad en vacío a la temperatura del ambiente, lo que dió 2,5 g del epóxido, 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-bencimidazolinona, que
- 20.
- 25.

- se trató inmediatamente con un exceso de isopropilamina (25 cc). Luego se dejó reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 48 horas. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se cromatografió el residuo sobre 250 g de gel de sílice en etanol/trietilamina/isopropilamina/cloroformo (100:40:1:259) para obtener 0,19 g (2,7%) de 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamina)propoxi)-2-bencimidazolinona en forma de un aceite. El tratamiento de este aceite con ácido clorhídrico etanólico dió clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona que se recristalizó en isopropanol/éter dietílico y que, según infrarrojos y análisis espectral de masa, resultó idéntico al producto obtenido según el ejemplo 2 (B) que se expone mas adelante.

15. EJEMPLO 2

(A) Eter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico

- Se calentó a 80°C, durante 17 horas y media, 30 g de 2,3-dinitrofenol, 90 g de epíclorhidrina y 2,5 cc de piperidina. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío hasta que solidificó el aceite. Luego se adicionaron 90 cc de solución de hidróxido sódico 2-N a una solución vigorosamente agitada del sólido en 60 cc de dioxano y se agitó la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 1 hora. Se recogió el precipitado, se lavó bien con agua y se secó en vacío a 60°C. Se

- obtuvieron 35,0 g (89%) de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico bruto de punto de fusión 86a-89aC que resultó suficientemente puro para utilizarse en la etapa siguiente. Se recristalizó una muestra en cloroformo/éter dietílico, lo que dió éter/2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico de punto de fusión 95a-97aC.
- 5.

Análisis para $C_9H_8O_6N_2$

Calculado: C: 45,0; H: 3,4; N: 11,7%

Hallado: C: 44,6; H: 3,3; N: 11,4%

10. (B) Clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona

- Se disolvieron 20 g (0,083 mol) de éter/2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 500 cc de etanol caliente y se decantó la solución de una pequeña cantidad de residuo insoluble. Se adicionó 18,4 g (0,123 mol) de N-isopropilbencilamina y se calentó la solución a 50aC durante 16 horas. Se hidrogenó la solución enfriada a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 7 g de catalizador de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío, lo que dió la diamina, 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-(isopropilamino)-2-propanol, (e/m hallado: 239; $C_{12}H_{21}O_2N_3$ requiere M, 239), que se disolvió inmediatamente en 100 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se enfrió la solución a 0aC y se agitó mientras se hacía pasar a su
- 15.
- 20.
- 25.

través, durante 45 minutos, una lenta corriente de fosgeno. Se separó al fosgeno en exceso haciendo pasar una vigorosa corriente de nitrógeno a través de la solución la cual se evaporó subsiguientemente hasta sequedad en vacío. Se recrystalizó el residuo en isopropanol/éter dietílico, lo que dió 11,27 g (45%) de clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona de punto de fusión (DSC) 232°C.

10. Análisis para $C_{13}H_{19}O_3N_3HCl$
Calculado: C: 51,8; H: 6,7; N: 13,9; Cl: 11,8%
Hallado: C: 51,9; H: 6,9; N: 13,6; Cl: 12,2%

EJEMPLO 3.

Clorhidrato de 4-(3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi)-2-bencimidazolinona

15. Se disolvieron 20 g de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 400 cc de etanol en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). Se adicionaron 100 cc de tercibutilamina y se dejó en reposo la solución a la temperatura del ambiente durante 18 horas. La evaporización de la solución en vacío y cristalización del residuo en isopropanol dió 17,2 g (66%) de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-dinitrofenoxi)-2-propanol de punto de fusión 120°C-122°C.

25. Análisis para $C_{13}H_{19}O_6N_3$
Calculado: C: 49,8; H: 6,1; N: 13,4%
Hallado: C: 49,9; H: 6,0; N: 13,5%

- Se hidrogenó, a la temperatura del ambiente y presión atmosférica, 5,1 g de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-dinitrofenoxi)-2-propanol en 100 cc de etanol sobre 2,5 g de catalizador de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución, se evaporó el filtrado en vacío y el residuo, 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-diaminofenoxi)-2-propanol, se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se enfrió la solución a 0°C y se hizo pasar a su través una lenta corriente de fosgeno durante 45 minutos. Se separó el fosgeno en exceso por medio de una corriente de nitrógeno. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se recristalizó el residuo en isopropanol/éter dietílico, lo que dió 2,9 g (56,3%) de clorhidrato de 4-(3-(tercibutilamino)-2-hidroxi)propoxi-2-bencimidazolinona de punto de fusión (DSC) 263°C.

Análisis para $C_{14}H_{21}O_3N_3 \cdot HCl$

Calculado: C: 53,3; H: 7,0; N: 13,3; Cl: 11,2%

Hallado: C: 53,1; H: 7,3; N: 13,4; Cl: 11,6%

20.

EJEMPLO 4.

Clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(metilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona

- Se disolvieron 10 g (0,042 mol) de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 250 cc de etanol caliente en la forma descrita en el ejemplo 2 (B).

25.

- Se adicionó 7,56 g (0,0625 mol) de N-metilbencilamina y se dejó reposar la solución a la temperatura del ambiente durante 70 horas. Luego se hidrogenó la solución sobre carbón paladiado al 10% en la forma descrita en el ejemplo 2 (B) y se hizo reaccionar inmediatamente la diamina resultante, 3-(2,3-diaminofenoxy)-1-(metilamino)-2-propanol, en 100 cc de ácido clorhídrico 2-N con fosgeno, también en la forma descrita en el ejemplo 2(B). El producto se recrystalizó en etanol/éter dietílico, lo que dió 5,36 g (47%) de clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(metilamino)propoxy)-2-bencilamidazolinona de punto de fusión 218^o-220^oC.

Análisis para $C_{11}H_{15}O_3N_3 \cdot HCl$

Calculado: C: 48,3; H: 5,9; N: 15,4%

15.

Hallado: C: 48,2; H: 5,9; N: 15,3%

EJEMPLO 5.

Clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(N-metilciclohexilamino)propoxy)-2-bencilimidazolinona hemihidrato

- Se disolvieron 10 g (0,042 mol) de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 250 cc de etanol caliente en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). Se adicionaron 5,18 g (0,46 mol) de N-metil-ciclohexilamina y se dejó en reposo la solución a la temperatura del ambiente durante 36 horas. Luego se hidrogenó la solución sobre carbón paladiado al 10% en la forma descrita en

el ejemplo 2(B), lo que dió 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-(N-metilciclohexilamino)-2-propanol que se hizo reaccionar inmediatamente en 100 cc de ácido clorhídrico 2-N con fosgeno, asimismo en la forma descrita en el ejemplo 2 (B).

5. La recristalización del residuo en isopropanol/éter dietílico dió 7,44 g (49%) de clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(N-metilciclohexilamino)propoxi)-2-bencimidazolinona hemihidrato de punto de fusión (DSC) superior a 288°C (punto de descomposición).

10. Análisis para $C_{17}H_{25}O_3N_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$
Calculado: C: 55,9; H: 7,5; N: 11,5%
Hallado: C: 55,9; H: 7,3; N: 11,3%

EJEMPLO 6.

Clorhidrato de 4-(3-(d ciclopentilamino)-2-hidroxi propoxi)-2-bencimidazolinona hemihidrato

15. Se disolvieron 8,5 g de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 250 cc de etanol caliente en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). Se adicionaron 15 g de carbonato potásico y 7,5 g de clorhidrato de
20. d ciclopentilamina y se calentó la solución a 60°C durante 18 horas. Se filtró la solución, se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío y se extrajo el residuo con cloroformo. Se lavó el extracto cloroformico con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad en vacío.
25. El residuo, cristalizado en cloroformo/n-hexano, dió 6,2 g

de 1-(diciclopentilamino)-3-(2,3-dinitrofenoxi)-2-propanol
de punto de fusión 130^o-133^oC.

Análisis para C₁₉H₂₇N₃O₆

Calculado: C: 58,0; H: 6,9; N: 10,7%; M⁺ 393.

5. Hallado: C: 57,9; H: 7,0; N: 10,6% m/3 393.

Se hidrogenó, a la temperatura del ambiente y

presión atmosférica 6,05 g de 1-(diciclopentila-
mino)-3-(2,3-dinitrofenoxi)-2-propanol en 100 cc de etanol
sobre 2,0 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la
10. absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó
el filtrado en vacío, lo que dió 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-
(diciclopentilamino)-2-propanol que se disolvió inmediata-
mente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N y se enfrió a 0^oC.

15. A través de la solución se hizo pasar durante 45 minutos,
una lenta corriente de fosgeno, eliminándose el fosgeno en exceso
por medio de una corriente de nitrógeno. Se evaporó la solución
hasta sequedad en vacío y el residuo se cristalizó en isopro-
panol/éter dietílico, obteniéndose con ello 4,25 g (69,5%) de
clorhidrato de 4-[3-(diciclopentilamino)-2-hidroxiopropoxi]-2-
20. -bencimidazolinona hemihidrato de punto de fusión (DSC)
superior a 308^oC (punto de descomposición).

Análisis para C₂₀H₂₉N₃O₃ · HCl · 0,5H₂O

Calculado: C: 59,3; H: 7,7; N: 10,4 Cl: 8,8%.

Hallado: C: 59,5; H: 7,8; N: 10,4; Cl: 9,5%

25.

EJEMPLO 7.

Clorhidrato de 4-[3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil]-2-bencimidazolinona

Se disolvieron 4,0 g de éter

2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 100 cc de etanol

5. caliente en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). Se trató la solución con 6,1 g de dietilamina y se dejó reposar la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 24 horas. Luego se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se hidrogenó el residuo en 50 cc de etanol a la
10. temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 1 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en vacío, lo que dió 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-(dietilamino)-2-propanol que se disolvió inmediatamente en 30 cc de
15. ácido clorhídrico 2-N, se enfrió a 0°C y se trató con una lenta corriente de fosgeno durante 40 minutos, separándose el fosgeno en exceso por medio de una corriente de nitrógeno. La filtración de la solución, evaporización del filtrado hasta sequedad en vacío y recristalización del residuo
20. en etanol/éter dietílico dió 2,6 g (49%) de clorhidrato de 4-[3-(dietilamino)-2-hidroxiopropoxi]-2-bencimidazolinona de punto de fusión (DSC) 247°C.

Análisis para $C_{14}H_{21}O_3N_3HCl$

Calculado: C: 53,2; H: 7,0; N: 13,3%

25.

Hallado: C: 53,5; H: 6,9; N: 13,5%

40

EJEMPLO 8.

Clorhidrato de 4-[3-(ciclohexilamino)-2-hidroxiopropoxi]-2-bencimidazolinona

se disolvieron 5 g (0,021 mol) de

5. éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico en 100 cc de etanol caliente en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). Se enfrió la solución, se trató con 12,25 g (0,124 mol) de ciclohexilamina y se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante 24 horas. Se evaporó la solución hasta
10. sequedad en vacío y se hidrogenó el residuo en 100 cc de etanol a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 3,5 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío, lo
15. que dió 1-(ciclohexilamino)-3-(2,3-dianinofenoxi)-2-propanol que se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N, se enfrió hasta 0°C y se trató con una lenta corriente de fosgeno durante 45 minutos, separándose el fosgeno en exceso por medio de una corriente de nitrógeno.
20. La filtración, evaporización del filtrado hasta sequedad en vacío y la recristalización del residuo en etanol/éter dietílico dió 1,7 g (23,9%) de clorhidrato de 4-[3-(ciclohexilamino)-2-hidroxiopropoxi]-2-bencimidazolinona de punto de fusión (DSC) 224°C.
25. Análisis para $C_{16}H_{23}O_3N_3 \cdot HCl$

Calculado: C: 56,2; H: 7,1; N: 12,3; Cl: 10,4%

Hallado: C: 55,9; H: 7,2; N: 11,9; Cl: 10,2%

EJEMPLO 9.

Clorhidrato de 4-(3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-propoxi)-2-bencimidazolinona

5.

Se trataron 5 g de éter 2,3-dinitrofenil-

-2,3-epoxipropílico en etanol con 4,3 g de N-bencilciclohexilamina y se calentó la solución a 80°C durante 48 horas.

10. Luego se hidrogenó la solución en la forma descrita en el ejemplo 8 y se hizo reaccionar el producto de hidrogenación

con fosgeno y se procedió a la elaboración final, asimismo

como se ha descrito en el ejemplo 8. La cristalización

del producto resultante en etanol/éter dietílico dió

15. 2,7 g (37,5%) de clorhidrato de 4-(3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-propoxi)-2-bencimidazolinona que, según análisis de

espectro de masa, mostró ser idéntica al producto preparado

tal como se ha descrito en el ejemplo 8.

EJEMPLO 10.

Clorhidrato de 4-(2-hidroxi-3-(n-propilamino)propoxi)-2-

20.

-bencimidazolinona

Se disolvieron 4,2 g (0,0175 mol) de

éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxipropílico y 4,1 g (0,0275 mol)

de n-propilbencilamina en 100 cc de etanol y se dejó en

reposo la mezcla a la temperatura del ambiente durante 90

25. horas. Luego se hidrogenó la mezcla en la forma descrita

en el ejemplo 2 (B) y el producto, 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-(n-propilamino)-2-propanol, se hizo reaccionar inmediatamente con fosgeno, asimismo en la forma descrita en el ejemplo 2 (B). El producto obtenido se recristalizó en etanol/isopropanol, lo que dió 3,4 g (64,5%) de clorhidrato de 4-[2-hidroxi-3-(n-propilamino)propoxi]-2-bencimidazolona de punto de fusión 264^a-267^aC.

Análisis para $C_{13}H_{19}O_3N_3 \cdot HCl$

Calculado : C: 51,8; H: 6,6; N: 13,9%

10.

Hallado : C: 51,5; H: 6,7; N: 13,5%

EJEMPLO 11.

(A) 4-(2,3-epoxipropoxi)-2,3-dinitrotolueno

Se calentó a 80^aC, durante 20 horas, 34,8 g de 2,3-dinitro-p-cresol en 100 g de epiclorhidrina y 3 cc de piperidina. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se disolvió el residuo en 60 cc de dioxano. A la solución bien agitada se adicionaron 90 cc de hidróxido sódico 2-N y se agitó la solución resultante durante 1 hora mas. Se recogió el producto, se lavó bien con agua y se secó al aire, con lo que se obtuvieron 40,2 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2,3-dinitrotolueno de punto de fusión 118^a-120^aC. Una muestra recristalizada en etanol fundió a 123^a-125^aC.

15.

20.

Análisis para $C_{10}H_{10}O_6N_2$

Calculado: C: 47,25; H: 3,95; N: 11,0%

25.

Hallado: C: 47,1; H: 3,95; N: 10,9%

(B) 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol

5. Se hizo reaccionar 20 g de 4-(2,3-epoxi-
propoxi)-2,3-dinitrotolueno en 750 cc de etanol con 100 cc
de tercibutilamina a la temperatura del ambiente y durante
48 horas. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío
y el producto cristalino obtenido se recrystalizó en
isopropanol, lo que dió 22,6 g de 1-(tercibutilamino)-3-
-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol de punto de fusión
10. 117^s-119^cC.

Análisis para $C_{14}H_{21}O_6N_3$

Calculado: C: 51,4; H: 6,45; N: 12,85%

Hallado: C: 51,1; H: 6,45; N: 12,8%

15. (C) Clorhidrato de 4-3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi-7-
-7-metil-2-bencimidazolinona

(a) 4,7 g de 1-(tercibutilamino)-3-
-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol en 75 cc de etanol
se hidrogenaron a la temperatura del ambiente y presión
atmosférica sobre 1,5 g de carbón paladiado al 10 %
20. hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró
la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad, lo
que dió la α -diamina inestable, 1-(tercibutilamino)-3-
-(2,3-diamino-p-toliloxi)-2-propanol, que se disolvió
inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N a la
25. temperatura del ambiente. Se hizo pasar una lenta corriente

- de fosgeno a través de la solución durante 1 hora, luego se sustituyó el fosgeno por nitrógeno y por último se evaporó la solución hasta sequedad en vacío. El residuo sólido se recristalizó en metanol/isopropanol, lo que dió
5. 2,9 g de clorhidrato de 4-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona de punto de fusión 310^o-312^oC.
- Análisis para C₁₅H₂₃O₃N₃·HCl
- Calculado: C: 54,6; H: 7,35; N: 12,75; Cl: 10,75%
- Hallado: C: 54,5; H: 7,25; N: 12,9; Cl: 10,6%
10. (b) Se calentaron 4,0 g de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-diamino-p-toliloxi)-2-propanol con 20 g de urea a 140^oC durante 5 horas bajo nitrógeno. Se disolvió el producto enfriado en 100 cc de agua y se extrajo con tres porciones de 50 cc de acetato de etilo. Se lavaron los extractos de acetato de etilo combinados con 20 cc de agua, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron hasta sequedad. El residuo etanólico y el clorhidrato resultante se recristalizó en metanol/isopropanol, con lo que se
15. obtuvieron 1,4 g de clorhidrato de 4-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona de punto de fusión 303^o-305^oC.
- 20.

EJEMPLO 12.

25. 4-[3-(ciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona

- Se trataron 6 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2,3-dinitrotolueno en 200 cc de etanol con 4,55 g de N-bencilciclopentilamina y se calentó la solución a 60°C durante 24 horas. Luego se evaporó la solución hasta sequedad en vacío, lo que dió 1-(N-bencilciclopentilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol que se disolvió en 150 cc de etanol y se hidrogenó en presencia de 1,5 g de carbón paladiado al 10% a la temperatura del ambiente y presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La filtración y evaporización del filtrado bajo presión reducida dió 1-(ciclopentilamino)-3-(2,3-diamino-p-toliloxi)-2-propanol que se trató con fosgeno en la forma descrita en el ejemplo 11 (C) (a), lo que dió, después de cristalización en etanol conteniendo un vestigio de metanol, 4,8 g de 4-(3-(ciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi)-7-metil-2-bencimidazolinona de punto de fusión 265^o - 266^oC.

EJEMPLO 13.

20. (A) 1-(diciclopentilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol

25. Se trataron 10 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2,3-dinitrotolueno en 150 cc de etanol con 9,05 g de clorhidrato de diciclopentilamina y 18 g de carbonato potásico anhidro y se calentó la mezcla a 60°C durante 30 horas. Luego se evaporó la mezcla hasta sequedad en vacío,

se adicionaron 50 cc de agua y se extrajo la solución resultante con dos porciones de 50 cc de cloroformo.

Se lavaron los extractos cloroformicos combinados con agua, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron

5. hasta sequedad en vacío. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo, lo que dió 5,9 g de 1-(díciclopentilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol de punto de fusión 119^o-122^oC.

Análisis para $C_{20}H_{29}O_6N_3$

10.

Calculado: C: 58,95; H: 7,2; N: 10,3%

Hallado: C: 59,0 ; H: 7,3; N: 10,25%

(B) Clorhidrato de 4-[3-(díciclopentilamino)-2-hidroxi-propoxi]-7-metil-2-bencimidazolinona

15.

5,4 g de 1-(díciclopentilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol en 200 cc de etanol se hidrogenaron en presencia de 1,0 g de carbón paladiado a la temperatura del ambiente y presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno, se filtró la solución y se evaporó el filtrado hasta sequedad

20.

en vacío, lo que dió la e-diamina inestable, 1-(díciclopentilamino)-3-(2,3-diamino-p-toliloxi)-2-propanol, que se recogió inmediatamente en ácido clorhídrico 2-N y se hizo reaccionar con fosgeno en la forma descrita en el ejemplo 1(C) (a). El producto se recrystalizó en iso-

25.

propanol, lo que dió 1,8 g de 4-[3-(díciclopentilamino)-2-

-hidroxipropoxi/7-metil-2-bencimidazoliná de punto de fusión 274^o-276^oC.

EJEMPLO 14.

Clorhidrato de 7-3-(tercibutilamino)-2-hidroxipropoxi/-

5. -1,4-dimetil-2-bencimidazolinana

Se trataron 5,3 g de 1-(tercibutilamino)-3-

-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol en 100 cc de etanol con 30 cc de una solución al 33% de metilamina en etanol y se calentó la solución resultante a 50^oC durante 48 horas.

10. Luego se evaporó la solución hasta sequedad en vacío, lo que dió 1-(tercibutilamino)-3-(2-metilamino-3-nitro-p-toliloxi)-2-propanol en forma de un aceite color naranja que se disolvió en 100 cc de etanol y se hidrogenó en presencia de 1 g de carbón paladiado al 10%, a la temperatura del

15. ambiente y presión atmosférica, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío, lo que dió el 1-(tercibutilamino)-3-(3-amino-2-metilamino-p-toliloxi)-2-propanol inestable que se recogió en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N y se hizo reaccionar

20. con fosgeno durante 8 horas en la forma descrita en el ejemplo 11(C) (a). Después de recristalización en etanol conteniendo un vestigio de metanol, se obtuvo 1,8 g de clorhidrato de 7-3-(tercibutilamino)-2-hidroxipropoxi/-1,4-dimetil-2-bencimidazolinona de punto de fusión de

25. 290^o-291^oC.

EJEMPLO 15.

Clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-7-metil-
-bencimidazoliloxi)-2-propanol

- 5 g de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-dinitro-
5. -p-toliloxi)-2-propanol en 100 cc de etanol se hidrogenaron a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 1,5 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad, lo que dió la o-diamina inestable, 1-(terci-
10. butilamino)-3-(2,3-diamino-p-toliloxi)-2-propanol, que se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N a la temperatura del ambiente. Se adicionó a la solución 5 cc de tiofosgeno y se agitó vigorosamente la mezcla resultante bajo nitrógeno a la temperatura del ambiente durante 4
15. horas. Se evaporó la mezcla hasta sequedad en vacío y el residuo se recrystalizó en isopropanol, lo que dió 3,05 g de clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-7-metil-bencimidazoliloxi)-2-propanol en forma de cristales de color amarillo claro de punto de fusión 20 32-20 52C
20. (descomposición).

Análisis para $C_{15}H_{23}O_2N_3S \cdot 1,33 HCl$

Calculado: C: 50,5; H: 6,6; N: 11,75%.

Hallado: C: 50,25; H: 6,8; N: 11,35%.

EJEMPLO 16.

25. Clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimi-

dazoliloxi)-2-propanol

- 20 g de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxi-propílico se disolvieron en 400 cc de etanol caliente y se decantó la solución a partir de una pequeña
5. cantidad de residuo insoluble. Se adicionaron 100 cc de tercibutilamina y se dejó reposar la solución a la temperatura del ambiente durante 18 horas. La evaporación de la solución en vacío y cristalización del residuo en isopropanol dió 17,2 g (66%) de 1-(tercibutilamino)-3-
10. -(2,3-dinitrofenoxi)-2-propanol de punto de fusión 120°-122°C.

Análisis para $C_{13}H_{19}O_6N_3$

Calculado: C: 49,8; H: 6,1; N: 13,4%

Hallado: C: 49,9; H: 6,0; N: 13,5%.

15. 10 g de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-
- dinitrofenoxi)-2-propanol en 150 cc de etanol se hidrogenaron a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 4 g de catalizador de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró
20. la solución, se evaporó el filtrado en vacío y el residuo, 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-diaminofenoxi)-2-propanol, se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se adicionaron a la solución 10 cc de tiofosgeno y se agitó vigorosamente la mezcla resultante bajo nitrógeno
25. a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Se evaporó

- la mezcla en vacío hasta sequedad y se recristalió el residuo en isopropanol, lo que dió 3,8 g de clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol en forma de cristales de color amarillo claro de punto de fusión 145-150°C (descomposición).
- 5.

Análisis para $C_{14}H_{21}O_2N_3S \cdot 1,33 HCl$

Calculado: C: 48,9; H: 6,55; N: 12,2; S: 9,35%.

Hallado C: 48,75; H: 6,5; N: 11,7; S: 9,85%.

EJEMPLO 17.

10. Clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-1,4-dimetil-7-bencimidazoliloxi)-2-propanol

- Se trataron 4,75 g de 1-(tercibutilamino)-3-(2,3-dinitro-p-toliloxi)-2-propanol en 100 cc de etanol con 25 cc de una solución al 33% de metilamina en etanol y la solución resultante se calentó a 50°C durante 14 horas.
15. Luego se evaporó la solución hasta sequedad en vacío, lo que dió 1-(tercibutilamino)-3-(2-metilamino-3-nitro-p-toliloxi)-2-propanol en forma de un aceite color naranja que se disolvió en 100 cc de etanol y se hidrogenó en presencia de 1 g de carbón paladiado al 10%, a la temperatura del ambiente y presión atmosférica, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío, lo que dió el 1-(tercibutilamino)-3-(3-amino-2-metilamino-p-toliloxi)-2-propanol
20. inestable que se recogió en 50 cc de ácido clorhídrico
- 25.

- 2-N y se trató con 5 cc de tiosfosgeno a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo, recristalizado en isopropanol, dió 3,29 g de clorhidrato de 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-1,4-dimetil-7-bencimidazoliloxi)-2-propanol en forma de cristales color naranja de punto de fusión 184^o-185^oC. (descomposición).

EJEMPLO 18

- Clorhidrato de 1-(dietilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol
10. 7 g de éter 2,3-dinitrofenil-2,3-epoxi-propílico se disolvieron en 200 cc de etanol caliente y se decantó la solución de una pequeña cantidad de residuo insoluble. Se trató la solución con 11,2 g de dietilamina y se dejó reposar la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 48 horas. Luego se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se hidrogenó el residuo en 100 cc de etanol a la temperatura del ambiente y presión atmosférica sobre 3,5 g de carbón paladiado al 10% hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en vacío, lo que dió 3-(2,3-diaminofenoxi)-1-(dietilamino)-2-propanol que se disolvió inmediatamente en 50 cc de ácido clorhídrico 2-N y se trató con 5 cc de tiosfosgeno. Se agitó vigorosamente la mezcla bajo nitrógeno a la temperatura del ambiente durante 3 horas.

Se evaporó la solución en vacío y se recristalizó el residuo en etanol/isopropanol, lo que dió 1,8 g de clorhidrato de 1-(dietilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol en forma de cristales de color

5. amarillo claro de punto de fusión 249e-250eC (descomposición).

Análisis para $C_{14}H_{21}O_2N_3S$. 1,33 HCl

Calculado: C: 48,9; H: 6,55; N: 12,2; S: 9,3%

Hallado C: 49,0; H: 6,5; N: 12,3; S: 9,8%

Los ejemplos que siguen ilustran preparados

10. farmacéuticos típicos que contienen los derivados de beciimidazol proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

De forma convencional puede producirse una formulación para pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

15.

| <u>Ingrediente</u> | <u>Por pastilla</u> |
|---------------------------|---------------------|
| Derivado de becimidazol | 5 mg |
| Lactosa | 103 mg |
| Almidón | 61 mg |
| 20. Estearato de magnesio | 1 mg |
| | <hr/> |
| Peso total | 170 mg |
| | <hr/> |

EJEMPLO B

De forma convencional puede producirse una formulación para cápsulas conteniendo los ingredientes

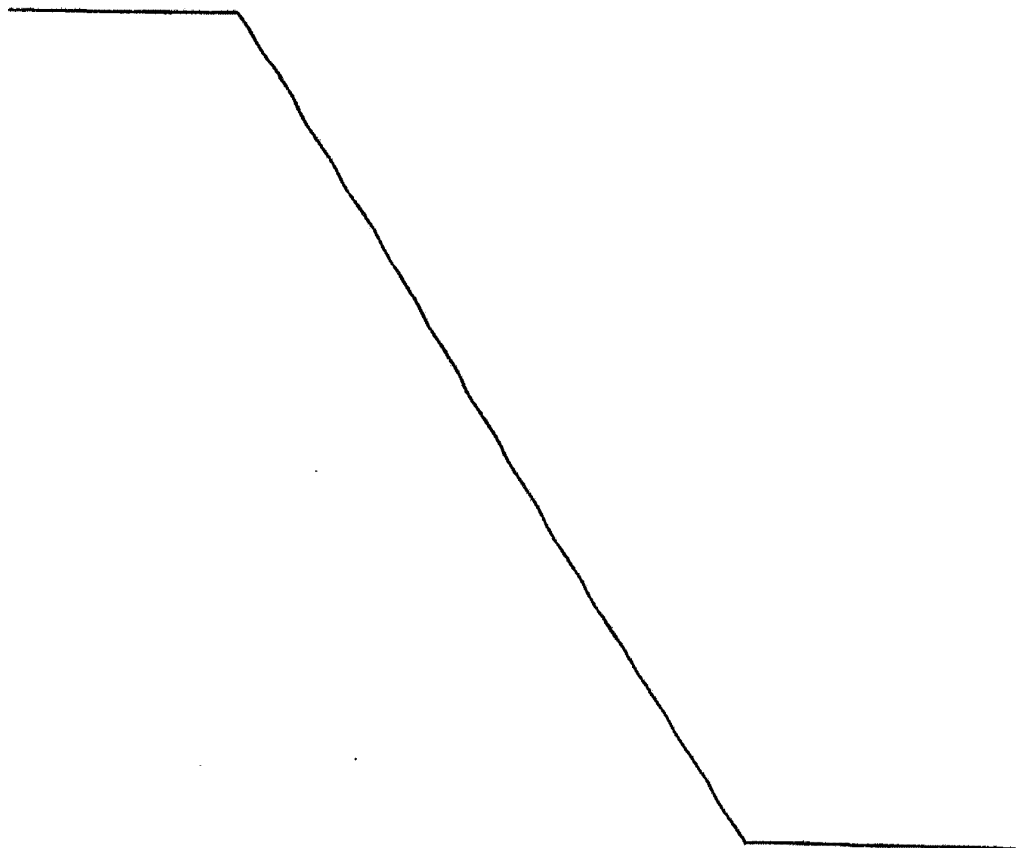
25.

siguientes:

| | <u>Ingrediente</u> | <u>Por cápsula</u> |
|----|--------------------------|--------------------|
| | Derivado de Bencimidazol | 5 mg |
| | Lactosa | 106 mg |
| 5. | Almidón . | 20 mg |
| | Talco | 9 mg |
| | | <hr/> |
| | peso total | 140 mg |
| | | <hr/> |

Esta formulación para cápsulas se envasa
10. apropiadamente en cápsulas de gelatina dura del nº 4.

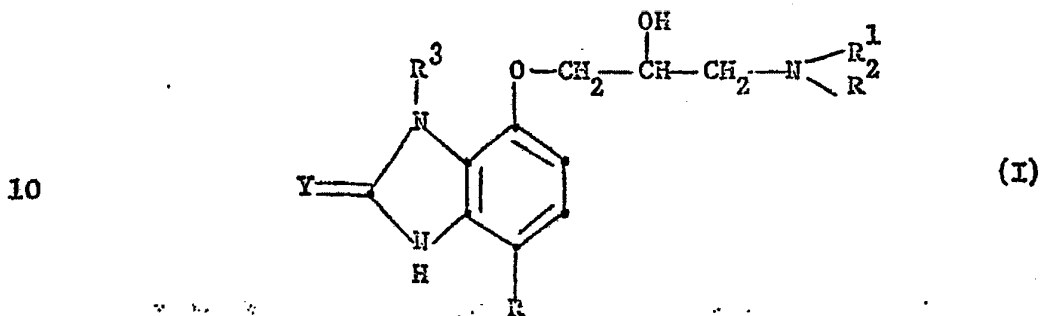
= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos derivados de bencimidazol de la formula general



en donde

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo de
15 alquilo inferior,

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
de alquilo inferior o cicloalquilo inferior,

R² representa un grupo de alquilo inferior o ci-
cloalquilo inferior,

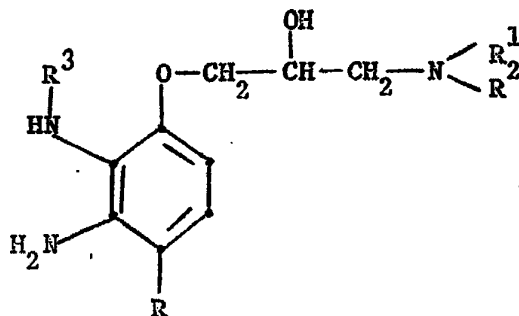
20 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
de alquilo inferior primario o secundario e

Y. representa un átomo de oxígeno o de azufre,
los tautómeros tiólicos de aquellos compuestos de la fór-
mula I en donde Y representa un átomo de azufre y sus
25 sales de adición de ácido aceptables en farmacia, cuyo

procedimiento comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



(III)

10

en donde

R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado en esta reivindicación,

con un compuesto de la fórmula general

15



en donde

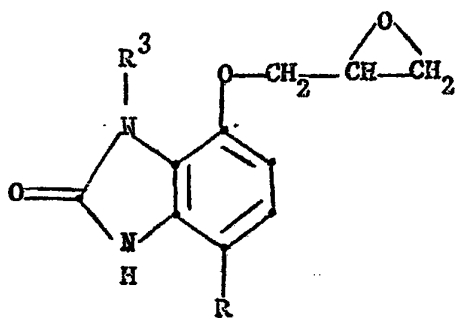
Z representa un átomo de cloro o un grupo amino e Y tiene el significado antes indicado en esta reivindicación,

20

o bien

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en donde Y representa un átomo de oxígeno y R, R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado, hacer reaccionar un epóxido de la fórmula general

5

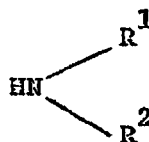


(V)

en donde

10

R y R³ tienen el significado antes indicado en esta reivindicación, con una amina de la fórmula general



(VI)

15

en donde

R¹ y R² tienen el significado antes indicado en esta reivindicación,

o bien

20

c) resolver un compuesto recémico de la fórmula I en sus isómeros ópticos y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

25

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa un átomo de oxígeno, R y R³ representan un átomo de

hidrogeno y R^1 y R^2 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y porque en la variante a) del procedimiento se utiliza fosgeno en calidad de compuesto de la fórmula IV.

5

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Y representa un átomo de oxígeno, R y R^3 representan un átomo de hidrógeno y R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de cicloalquilo inferior o R^1 y R^2 representan cada uno individualmente, un grupo de alquilo inferior o cicloalquilo inferior.

10

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa un átomo de oxígeno, R representa un grupo de alquilo inferior y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y porque solo se utiliza la variante a) del procedimiento.

15

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, R^2 representa un grupo de alquilo inferior y R y R^3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y porque en calidad de compuesto de la fórmula IV se utiliza tiofosgeno.

20

25

6.- Un procedimiento, de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo inferior.

5 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R representa el grupo metílico.

8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^1 representa un átomo de hidrógeno.

10 9.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 8, caracterizado porque R^2 representa un grupo de alquilo inferior.

10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^2 representa un grupo de alquilo inferior de cadena ramificada.

15 11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^2 representa el grupo isopropílico o butílico terciario.

20 12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara la 4-[2-hidroxi-3-(metilamino)propoxi]-2-bencimidazolinona.

13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara la 4-[2-hidroxi-3-(n-propilamino)propoxi]-2-bencimidazolinona.

25 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara la

4-[2-hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi]-2-bencimidazolino-
na.

5 15.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque se prepara
la 4-[3-tercibutilamino)-2-hidroxi-2-bencimidazolino-
zolinona.

10 16.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara
la 4-[3-dietilamino)-2-hidroxi-2-bencimidazolino-
na.

15 17.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara
la 4-[3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-2-bencimidazolino-
zolinona.

15 18.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara
la 4-[3-(díciclopentilamino)-2-hidroxi-2-bencimidazolino-
zolinona.

20 19.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara
la 4-[2-hidroxi-3-(N-metilciclohexilamino)propoxi]-2-
-bencimidazolino.

25 20.- Un procedimiento, de conformidad
con la reivindicación 1 o 4, caracterizado porque se prepara
la 4-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxi-7-metil-2-

-bencimidazolinona.

21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 4, caracterizado porque se prepara la 4-[3-(ciclopentilamino)-2-hidroxiopropoxi]-7-metil-2-

5 -bencimidazolinona.

22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 4, caracterizado porque se prepara la 4-[3-(d ciclopentilamino)-2-hidroxiopropoxi]-7-metil-2-

-bencimidazolinona.

10 23.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 4, caracterizado porque se prepara la 7-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxiopropoxi]-1,4-dimetil-2-

-bencimidazolinona.

15 24.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque se prepara el 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-7-metil-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol.

20 25.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque se prepara el 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol.

25 26.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque se prepara la 1-(tercibutilamino)-3-(2-mercapto-1,4-dimetil-7-bencimidazoliloxi)-2-propanol.

27.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque se prepara el 1-(dietilamino)-3-(2-mercapto-4-bencimidazoliloxi)-2-propanol.

5 28.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara una sal halohidrato de un compuesto citado en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 27 inclusive.

10 29.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara una sal clorhidrato de un compuesto citado en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 27 inclusive.

15 30.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 inclusive, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III in situ con un compuesto de la fórmula IV.

20 31.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 inclusive, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV bajo condiciones acídicas y, cuando se requiere, se convierte la sal de adición de ácido resultante de un compuesto de la fórmula I en una base libre de la fórmula I.

25 32.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, inclusive

caracterizado porque se hace reaccionar el epóxido de la fórmula V in situ con una amina de la fórmula VI.

5. 33.- Un procedimiento para la preparación de derivados de bencimidazol tal como se ha descrito particularmente en cuanto antecede, especialmente con referencia a cualquiera de los ejemplo 1 a 18 precedentes.

34.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de bencimidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 62 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 MAYO 1978

P.a.

JAIMÉ ISERN



Procedo: JOSE F. NIETO