

378315

P.- 44.342

AHR Case 142

378315



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA
CIFICACION
CLASE C.07 A.61
CLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,  
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(OMEGA-SUSTITUIDO-ALCOHIL)-2-METILBENZIMIDAZOLES"

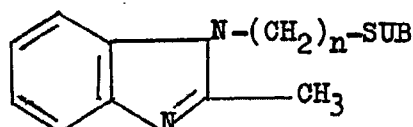
(Clase Internacional C07d)



La presente invención se refiere a ciertos com-  
puestos orgánicos heterocíclicos nuevos, que pueden deno-  
minarse 1-sustituído-benzimidazoles, y se relaciona más  
particularmente con 1-(Omega-sustituído-alcohol-2-metilben-  
5 zimidazoles, sus sales ácidas de adición, composiciones  
terapéuticas que los contienen como ingredientes activos,  
y métodos para fabricarlos y usarlos.

Los compuestos de la presente invención pueden  
representarse mediante la siguiente fórmula general:

10



Fórmula I

15

20

en donde: SUB es un radical heterocíclico seleccionado de  
4-fenil-piperazinilo, 4-fenilpiperidinilo, 4-fenil-1,2,3,  
6-tetrahidropiridinilo, 4-fenil-4-hidroxipiperidinilo, 3-  
fenil-3-hidroxipirrolidinilo, 3-(N-metilanilino)pirrolidi-  
nilo, 3-fenilpirrolidinilo, y 3-fenil-3-pirrolinilo, en  
donde fenilo es el radical fenilo no sustituido, y el ra-  
dical fenilo monosustituído y el monosustituyente se selec-  
ciona del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi  
inferior, trifluorometilo y halógeno de peso atómico menor  
de ochenta; n es un entero positivo de 2 a 3 inclusive, y  
sus sales ácidas de adición no tóxicas.

25

30

La presente invención reside en los radicales  
presentes en el sustituyente heterocíclico de la fórmula  
I dada anteriormente. Se ha descubierto que cuando un ra-  
dical fenilo, un radical fenilo sustituido, un radical N-  
metilanilino o un radical fenilo o fenilo sustituido y  
un radical hidroxilo, conectado al mismo átomo de carbono,



es parte del sustituyente heterocíclico representado por  
SUB en la fórmula I, los compuestos nuevos que resultan  
de ello tienen actividad terapéutica valiosa y son par-  
ticularmente efectivos para contrarrestar la respuesta  
5 del tejido a los espasmógenos, tales como la histamina, la  
acetilcolina y la serotonina, por lo tanto son útiles co-  
mo bronquodilatadores. De tal manera, cuando SUB en la  
fórmula I es piperazinilo, un radical fenilo unido al mis-  
mo puede estar en la posición 2, 3, o 4 del radical pipe-  
10 raziñilo, el sustituyente 4-fenilpiperazinilo representa  
do una modalidad específica y preferida de la presente in-  
vención. En otra modalidad, un radical fenilo y un radical  
hidroxilo pueden estar unidos al mismo átomo de carbono de  
sustituyente heterocíclico, la posición 4 siendo la prefe-  
15 rida cuando el sustituyente heterocíclico de 6 miembros es  
piperidinilo y prefiriéndose la posición 3 cuando el sus-  
tituyente heterocíclico de 5 miembros, tal como pirrolidi-  
nilo es parte de la fórmula I. Similarmente, cuando el sus-  
tituyente es pirrolidinilo, la posición preferida es la po-  
20 sición 3, cuando el radical unido a la misma es N-metila-  
nilino.

Por lo tanto, es un objeto de la presente inven-  
ción proporcionar 1-(omega-sustituído-alcoholo)-2-metilben-  
zimidazoles novedosos. Es un objeto adicional de la inven-  
25 ción proporcionar compuestos nuevos que tengan un efecto  
sobre el sistema nervioso central y sean útiles como bron-  
quodilatadores. Otro objeto es proporcionar métodos para  
producir los compuesto nuevos y métodos para la utilización  
de los mismos. Otros objetos de la invención serán aparen-  
30 tes para los expertos en el arte, y otros más se harán apa-



rentes posteriormente.

La actividad bronquiodilatadora de los compuestos novedosos es demostrable cuando los compuestos se usan en la forma de su base libre o en la forma de sus sales ácidas de adición no tóxicas. La forma preferida de los compuestos es como sus sales ácidas de adición no tóxicas por su solubilidad en agua incrementada, y facilidad de administración. Cuando los 1-(omega-sustituído-alcohol)-2-metilbenzimidazoles representados en la fórmula I se usan y se comparan con otras drogas como bronquiodilatadores, utilizando una técnica modificada de la preparación in vitro de cadenas traqueales de conejillos de indias (J.D. Castello y E.J. Beer, J. Pharmacol, and Exptl. Therap. 90:104(1947), y en particular los compuestos de los ejemplo 1 y 4, 1- $\sqrt{2}$ -(4-fenilpiperazinil)etil-2-metilbenzimidazol y 1- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil)etil-2-metil-benzimidazol, demuestran un efecto relajador contra las contracciones traqueales inducidas por histamina, a una concentración de 2,2 a 3,5 microgramos por mililitro de solución en baño de tiroides, y de preferencia a una concentración de 2,5 microgramos por mililitro de solución de baño.

Cuando se usa el compuesto del Ejemplo 1 se compara con bronquiodilatadores conocidos para determinar la resistencia intratraqueal en conejillos de indias de piel blanca no anestesiados, de acuerdo con un método modificado de H. Konsett y R. Rossler, Arch. Exp. Path. U. Pharm. 195: 71(1950), mostró que es efectivo a una dosis de 5 mg/kg. intravenosa para bloquear los efectos bronquiales de la histamina (5 mg/kg. intravenosamente) acetilcolina



7

(25 mg./kg intravenosamente) y serotonina (10 mg./kg. intravenosamente). La duración de la protección bronquial del ejemplo I a una dosis de 5 mg./kg. intravenosamente, se determinó utilizando el método aludido antes y se encontró que es mayor de 65 minutos para la constricción inducida por histamina, aproximadamente 30 minutos para la constricción inducida por acetilcolina y una hora para la constricción inducida por serotonina. El compuesto del Ejemplo 4, a un nivel de dosis de 10 mg/kg. intraduodenalmente en conejillos de indias anestesiados, proporciona protección suficiente contra los tres espasmógenos dados anteriormente, durante un lapso de alrededor de 90 minutos.

Además, cuando se usó el compuesto del Ejemplo 1 y se comparó con los bronquodilatadores conocidos, demostró ser efectivo para bloquear los efectos locales del suero de caballo en cinco de cada cinco conejillos de indias sensibilizados, a un nivel de dosis de 10 mg/kg. intraduodenalmente. La dosis protectora del 50% del compuesto del ejemplo 1, en conejillos de indias sensibilizados, es de 10,02 (5,62-17,84) mg/kg. oralmente, y 0,54 (0,47-0,62) mg/kg. intravenosamente.

En la definición de los términos usados aquí y en donde quiera que aparezcan en esta descripción y en las cláusulas, tienen el siguiente significado.

El término "alquilo inferior" como se usa aquí, incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta 8 átomos de carbono inclusive, y se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, isopropilo, butilo, y isoamilo y similares. El término "alcoxi inferior" tiene la fórmula: -O-alquilo inferior. Cuando se hace referencia aquí a ha-

378315



lógeno de preferencia se emplea un halógeno de peso atómico superior a 19, pero no mayor de 80. De los halógenos, se prefiere el cloro y el fluor.

5 Cuando se usa el término "fenilo" está implícito el radical fenilo no sustituido o el radical fenilo mono sustituido. El radical fenilo monosustituido puede contener cualquier radical que no sea reactivo ni interfiera de otra manera bajo las condiciones de la reacción, tales como alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo  
10 y halógeno de peso atómico menor de 80.

La invención también incluye las sales ácidas de adición de las bases arriba definidas, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Dichas sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en el  
15 arte.

Cuando los compuestos se van a usar como intermediarios para preparar otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, la toxicidad o no toxicidad de la sal es cuestión sin importancia. Cuando los compuestos  
20 se van a usar como productos farmacéuticos, se usan más convenientemente en la forma de sales ácidas de adición no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, tanto las sales tóxicas como las no tóxicas, están dentro de la provisión de la invención. Los ácidos que pueden usar  
25 se para preparar las sales ácidas de adición no tóxicas preferidas son aquellas que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal a las dosis terapéuticas de las sales, de manera que las propiedades fisiológicas inherentes a las bases libres, no se vicien por los  
30



efectos laterales atribuibles a los aniones.

La base se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un solvente miscible en agua, tal como etanol o isopropanol, con aislamiento de la sal mediante concentración y enfriamiento, o se hace reaccionar la base con un exceso del ácido en un solvente inmiscible con agua, tal como éter etílico o éter isopropílico, separándose directamente la sal deseada. Ejemplares de dichas sales orgánicas con las que se preparan con ácidos maléico, fumárico, benzoico, ascórbico, tánico, succínico, metansulfénico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, málico, citracónico, itacónico, hexámico, p-aminobenzoico, glutámico, esteárico y similares. Ejemplares de dichas sales inorgánicas son las preparadas con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

En general, los compuestos novedosos de ésta invención se preparan a partir de 2-metilbenzimidazol comercialmente obtenibles. Los 1-(omega-hidroxi alcohol)-2-metilbenzimidazoles se preparan mediante alcoholación de 2-metilbenzimidazol con un alcohol omega-halógeno, tal como, por ejemplo, etilenclorohidrina o trimetilenbromohidrina. La reacción se lleva a cabo generalmente en un medio alcalino acuoso diluido durante un período de alrededor de 6 horas y alrededor de 16 horas, y generalmente, pero no necesariamente, a la temperatura de reflujo. En un procedimiento alternativo se disuelve 2-metilbenzimidazol en un solvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, benceno, tolueno y similares, y la solución orgánica se añade a hidruro de sodio suspendido en el mismo sol-



5       vente; la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante un período de alrededor de una hora hasta que cese el desprendimiento de hidrógeno. El alcohol omega-halógenico se añade a gotas a la mezcla de reacción que se pone al reflujo durante un período de alrededor de seis horas a alrededor de diez horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye con agua y el producto insoluble en agua se extrae utilizando un solvente orgánico adecuado, tal como cloroformo. El residuo crudo que permanece  
10       después de la evaporación del solvente se purifica mediante cristalización utilizando un solvente orgánico adecuado tal como benceno, para dar el intermediario 1-(omega-hidroxi-  
alquil)-2-metilbenzimidazol.

15       Los 1-(omega-haloalcohol)-2-metilbenzimidazoles se preparan tratando 1-(omega-hidroxi-  
alquil)-2-metilbenzimidazoles disueltos en un solvente orgánico inerte tal como cloroformo, con cloruro de hidrógeno gaseoso seguido por adición de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se pone al reflujo durante un período de alrededor de una  
20       hora a alrededor de tres horas, se enfría y se concentra a un semisólido. La masa residual se basifica y el material orgánico se extrae con un solvente orgánico tal como por ejemplo, cloroformo. El material puro se purifica mediante cristalización en un solvente apropiado tal como  
25       benceno o una mezcla de benceno-éter de petróleo, para dar 1-(omega-halogenoalcohol)-2-metilbenzimidazoles.

30       Los 1-(omega-sustituido-alcohol)-2-metilbenzimidazoles novedosos de la presente invención se preparan combinando cantidades equimolares de 1-(omega-halogeno-  
alcohol)-2-metilbenzimidazol y un compuesto heterocíclico



en un solvente inerte tal como, por ejemplo, 1-butanol,  
 el medio de reacción conteniendo de preferencia un carbo-  
 nato metálico tal como carbonato de sodio o de potasio,  
 y calentando la mezcla de reacción en una bomba de acero  
 5 a una temperatura de alrededor de 125 grados centígrados  
 a alrededor de 155 grados centígrados, durante un período  
 de alrededor de 10 horas a alrededor de 70 horas. La mezcla  
 de reacción enfriada se concentra en el producto crudo  
 se purifica mediante técnicas de laboratorio corrientes,  
 10 incluyendo cromatografía, cristalización o conversión a  
 una sal ácida de adición cristalina. Cuando se emite el  
 carbonato metálico de la mezcla de reacción, la mezcla de  
 reacción enfriada se concentra, se basifica el residuo con  
 un cáustico diluído y la mezcla básica acuosa se extrae  
 15 con un solvente orgánico adecuado tal como cloroformo. Los  
 extractos orgánicos combinados se secan, el solvente se  
 evapora y el material residual se purifica como se descri-  
 bió anteriormente.

En un procedimiento alternativo, los compuestos  
 20 novedosos se preparan poniendo a reflujo una mezcla de  
 reacción de 1-(omega-halogenoalcohol)-2-metilbenzimidazol  
 y un compuesto heterocíclico en presencia de un carbona-  
 to metálico en 1-butanol, en una atmósfera de nitrógeno  
 durante un período de alrededor de 60 horas a alrededor  
 25 de 70 horas. El producto se aísla y se purifica mediante  
 métodos dados anteriormente.

Los ejemplos siguientes se dan a manera de ilus-  
 tración solamente y no deben tomarse como limitación.

30

EJEMPLO 1

**378315**



Triclorhidrato de 1-(2-(4-fenilpiperazinil)etil)-2-metilbenzimidazol.

5 Una mezcla de cinco gramos (0,026 mol) de 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol, 4,2 gramos (0,026 mol) de 4-fenilpiperazina y cinco gramos de carbonato de sodio en 30 ml. de n-butanol, se pone el reflujo bajo nitrógeno durante 70 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con benceno y se filtra. Se evapora el filtrado al vacío, el aceite crudo se disuelve en benceno y se cromatografía sobre una columna que contiene 200 gramos de silicato de magnesio de 100 a 200 mallas. La elución con metanol-benceno al 2%, produce 3,5 gramos (43%) de un aceite amarillo que se convierte a la sal triclorhidrato en isopropanol. Después de la recristalización en isopropano, la sal funde a 205-208°C.

10 Análisis calculado para  $C_{20}H_{27}Cl_3N_4$ :

C, 55,88; H, 6,33; N, 13,04

15 Encontrado: C, 56,32; H, 6,74; N, 13,17

20

EJEMPLO 2

Dimaleato de 1-(2-(4-fenilpiperazinil)etil)-2-metilbenzimidazol.-

25

Se convierte la base libre del ejemplo 1 a la sal dimaleato y se cristaliza en isopropanol para producir una sal cristalina que funde a 155-157°C.

Análisis calculado: para  $C_{28}H_{32}N_4O_7$ : C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14

Encontrado: : C, 60,96; H, 6,07; N, 9,13

30

378315



EJEMPLO 3

Dimaleato de 1- $\sqrt{2}$ -(4-hidroxi-4-fenilpiperazinil)etil $\sqrt{7}$ -2-  
metil-benzimidazol.-

5

Una mezcla de 15,5 gramos (0,08 mol) de 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol, 13,8 gramos (0,08 mol) de 4-fenil-4-piperidinol, 17 gramos de carbonato de potasio y 150 mililitros de n-butanol, se coloca en una bomba de  
10 acerb y se calienta a 150 grados centígrados durante 24 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a un aceite. El producto puro se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre una columna de silicato de magnesio de 60 a 100 mallas, utilizando cloroformo que contiene  
15 cantidades incrementantes de acetona para eluir. El producto purificado se convierte a la sal dimaleato, que se cristaliza en propanol, funde a 159-161 grados centígrados y pesa 16,5 gramos (62%).

Análisis calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_9$ : C, 61,36; H, 5,86; N, 7,40  
20 Encontrado: C, 61,69; H, 6,14; N, 7,39

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 3, se preparan los siguientes compuestos:

25 1- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-3-fenilpirrolidinil)etil $\sqrt{7}$ -2-metil-benzimidazol se prepara haciendo reaccionar 3-fenil-3-pirrolidinol y 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol;

30 1- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-4- $\sqrt{4}$ -fluorofenil $\sqrt{7}$ piperidinil)propil $\sqrt{7}$ -2-metilbenzimidazol se prepara haciendo reaccionar 4-(4-fluorofenil)-4-piperidinol y 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol.

378315

EJEMPLO 4



1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil)etil-2-metilbenzimidazol.-

5

10

15

20

Una mezcla de 6,1 gramos (0,03 mol) de 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol, 5 gramos (0,03 mol) de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 30 mililitros de 1-butanol, se acalienta en una bomba de acero de 150°C. durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra a un aceite que se trata con hidróxido de sodio 3 normal. El material insoluble en la base se extrae en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a presión reducida hasta un aceite (10 gramos). El producto crudo se disuelve en benceno-acetona al 50% y se cromatografía sobre una columna que contiene 300 gramos de silicato de magnesio de 60-100 mallas. Se eluye la columna con benceno que contiene cantidades incrementantes de acetona. El aceite oscuro pesa 3,5 gramos (37%); una muestra se destila molecularmente para análisis.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_3$ :

C, 79,46; H, 7,30; N, 13,24

Encontrado: C, 79,32; H, 7,39; N, 13,29

25

EJEMPLO 5

1-(2-(4-fenilpiperidinil)etil)-2-metilbenzimidazol.-

30

Una mezcla de 5 gramos (0,026 mol) de 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol, 4,6 gramos (0,029 mol) de 4-

378315



fenilpiperidina y 30 mililitros de l-butanol, se calienta en una bomba de acero a 150 grados centígrados durante 24 horas. Se concentra la mezcla de reacción, el residuo oleoso se trata con hidróxido de sodio 3 normal y el material insoluble en la base se extrae en cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a un aceite (9,1 gramos). El producto crudo se disuelve en benceno y se cromatografía sobre 250 gramos de silicato de magnesio. Se eluye el producto puro a una concentración de 15% de acetona-benceno. El aceite cristaliza por reposo y se recristaliza en isooctano produciendo 3,9 gramos de producto (48%), que funde a 109-111°C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{24}N_3$ : C, 79,21; H, 7,60; N, 13,20  
 Encontrado: C, 78,96; H, 7,83; N, 13,06

Utilizando el procedimiento del ejemplo 5, se preparan los siguientes ejemplos:

1-(3-(3-(4-fluorofenil)pirrolidinil)propil)propil-2-metil-benzimidazol se prepara haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 3-(4-fluorofenil)pirrolidina.

1-(3-(4-(2-clorofenil)piperidinil)propil)-2-metilbenzimidazol haciendo reaccionar se prepara 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 4-(2-clorofenil)piperidina.

Se prepara 1-(2-(2-bromofenil)-3-pirrolinil)etil-2-metil-benzimidazol haciendo reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol y 3-(2-bromofenil)-3-pirrolina.

EJEMPLO 6

30  
 21.3.70



Dimaleato de 1-(2-[4-(2-fluorofenil)piperazinil]etil)-2-  
metil-benzimidazol.

5 Una mezcla de 10 gramos (0,05 mol) de 1-(2-clo-  
roetil)-2-metilbenzimidazol, 9,35 gramos de 4-(2-fluoro-  
fenil)piperazina, 15 gramos de carbonato de potasio y 150  
ml. de n-butanol se calienta en una bomba de acero a 150  
grados centígrados durante 24 horas. Se filtra la mezcla  
10 y el filtrado se concentra a un aceite. El producto cru-  
do se cromatografía sobre silicato de magnesio y se eluye  
con benceno que contiene cantidades incrementantes de ace-  
tona. El aceite purificado se convierte a la sal dimalea-  
to y se recristaliza en isopropanol para dar 3 gramos (10%)  
15 de producto que funde a 148-149° C.

Análisis calculado para  $C_{28}H_{31}FN_4O_8$ : C, 58,94; H, 5,48; N, 9,82  
Encontrado: C, 58,90; H, 5,82; N, 9,45

EJEMPLO 7

20 Dimaleato de 1-(2-[4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiri-  
dinil]etil)-2-metilbenzimidazol.

Una mezcla de 8,25 gramos (0,04 mol) de 1-(2-clo-  
roetil)-2-metilbenzimidazol, 8,2 gramos (0,04 mol) de 4-  
25 (4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 6 gramos de car-  
bonato de potasio y 50 ml. de n-butanol, se calienta en  
una bomba de acero a 150 grados centígrados durante 24 ho-  
ras. Se filtra la mezcla de reacción el y filtrado se eva-  
pirá a un aceite. El producto crudo se cromatografía sobre  
30 una columna de silicato de magnesio utilizando benceno que  
contiene cantidades incrementantes de acetona, para eluir.





Dimaleato de 1- $\sqrt{3}$ -(4-fenilpiperazinil)propil-2-metilbenzimidazol.-

Una mezcla de 9 gramos (0,043 mol) de 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 28 gramos (0,4 mol) de 4-fenilpiperazina, se calienta en una bomba de acero a 130 grados centígrados, durante cuatro horas. Se vierte la mezcla en agua, se hace básico con hidróxido de sodio 3 normal y se extrae con cloroformo. Después de secarse el sulfato de magnesio, los extractos clorofórmicos se evaporan a un aceite. El aceite se cromatografía sobre una columna de silicato de magnesio de 100 a 200 mallas utilizando benceno que contiene cantidades incrementantes de acetona para eluir. La base purificada se disuelve en isopropanol y se convierte a la sal maleato que funde a 179-180 grados centígrados y pesa 11,4 gramos (47%).

Análisis calculado para  $C_{29}H_{34}N_4O_8$ : C, 61,47; H, 6,05; N, 9,89  
Encontrado: C, 61,46; H, 6,19; N, 9,79

Utilizando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 9, se preparan los siguientes compuestos:

Se prepara 1-(2- $\sqrt{4}$ (4-metoxifenil)piperazinil)etil-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol y 4-(4-metoxifenil)piperazina; se prepara 1-(3- $\sqrt{2}$ -tolil)pirrolidinilpropil-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 3-(2-tolil)pirrolidina;

Se prepara 1-(2- $\sqrt{3}$ (4-etoxifenil)-3-pirrolinil)etil-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol y 3-(4-etoxifenil)-3-pirrolina.

Se prepara 1-(3- $\sqrt{4}$ (3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-



tetrahidropiridinilpropil)-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

5 Se prepara 1-(2-4-(3-trifluorometilfenil)piperazinil)etil)-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metilbenzimidazol y 4-(3-trifluorometilfenil) piperazina.

10 Se prepara 1-(3-4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil) piperidinilpropil)-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 4-(3-trifluorometilfenil)-piperidinol.

Se prepara 1-(3-3-hidroxi-3-(4-tolil)pirrolidinil)-2-metilbenzimidazol, haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-2-metilbenzimidazol y 3-(4-tolil)pirrolidinol.

15 La presente invención también considera composiciones nuevas que contienen los compuestos de la invención como ingredientes. Al formar las composiciones nuevas de esta invención, el ingrediente activo se incorpora en un vehículo adecuado, ilustrativamente un vehículo farmacéutico. Los vehículos farmacéuticos adecuados que son útiles para formar las composiciones de esta invención incluyen almidón, gelatina, flucosa, carbonato de magnesio, lactosa, malta y similares. Las composiciones líquidas también están dentro de la provisión de esta invención, y los  
20 vehículos farmacéuticos líquidos adecuados incluyen alcohol etílico, agua, solución salina, propilenglicol, glicerina, jarabe de flucosa y similares. La forma física de las composiciones novedosas depende, en parte, de las características físicas del ingrediente activo. Cuando el  
25 ingrediente activo es un sólido, la composición se formula

**378315**



7

de preferencia con una cláusula o tableta. Cuando el ingrediente activo es un líquido, la composición se formula de preferencia con una cápsula de gelatina blanda. La composición preferida es una tableta que contiene el ingrediente activo en la forma de su sal ácida de adición no tóxica.

Aunque son efectivas cantidades pequeñas de los materiales activos de la presente invención, cuando está involucrada una terapia menor, o en casos de administración a sujetos que tienen peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias usualmente son de 5mg. o más, y de preferencia de 25, 50 ó 100 mg. o aun mas, dependiendo, por supuesto, de la emergencia de la situación y del resultado particular deseado. De 5 a 50 miligramos parece ser la dosis unitaria óptima, aunque las escalas usuales más amplias parecen ser de 1 a 500 miligramos por dosis unitaria. Solamente es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad efectiva, es decir, tal que una dosis efectiva adecuada se obtenga, consistente con la forma de dosis empleada. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosis unitaria aproximadamente al mismo tiempo.

Los siguientes son ejemplos de composiciones formadas de acuerdo con esta invención.

25

1.- Cápsulas

Se preparan cláusulas de 5 miligramos, 25 miligramos y 50 miligramos de ingrediente activo por cápsula. Con cantidades mayores de ingrediente activo, puede hacerse una reducción en la cantidad de lactosa.

30

378315



74

	<u>Mezcla típica para encapsulación</u>	<u>Por cápsula, miligr.</u>
	Ingrediente activo, como sal	5,0
	Lactosa	296,7
	Almidón	129,0
5	Estearato de magnesia	4,3

---

Total: 435,0 mg.

Las formulaciones de cápsulas adicionales preferentemente contienen una dosis mayor de ingrediente activo y son como sigue:

10

	<u>100 mg. por cápsula</u>	<u>250 mg. por cápsula</u>	<u>500 mg. por cápsula.</u>
	Ingrediente activado		
	como sal.		
15	100,0	250,0	500,0
	Lactosa	231,5	126,5
	Almidón	99,2	54,2
	Estearato de magnesio	4,3	4,3
			5,5
20	Total:	435,0	435,0
			550,0

En cada caso, se mezcla uniformemente el ingrediente activo seleccionado con la lactosa, el almidón y el estearato de magnesio, y se encapsula la mezcla.

25

2.- T a b l e t a s

Una formulación típica para una tableta que contiene 5,0 miligramos de ingrediente activo por tableta, se da a continuación. La formulación puede usarse para otras concentraciones de ingrediente activo, mediante ajuste del

30

21.3.70

378315



peso del sulfato dicálcico.

	<u>Por tableta, miligramo</u>
5	1.- Ingrediente activo, como sal 5,0
	2.- Almidón de maíz 13,6
	3.- Almidón de maíz (pasta) 3,4
	4.- Lactosa 79,2
	5.- Fosfato dicálcico 68,0
10	6.- Estearato de calcio 0,9
	Total: 170,1 mg.

15 Se mezcla uniformemente 1, 2, 4 y 5. Se prepara 3 como una pasta al 10 por ciento en agua. Se granula la mezcla con pasta de almidón y se hace pasar la masa húmeda a través de un tamiz de malla ocho. La granulación húmeda se seca y se apresta a través de un tamiz de malla 12. Se mezclan los gránulos secos con el estearato de calcio y se comprimen.

20 Las formulaciones de tabletas adicionales preferentemente contienen una dosis mayor del ingrediente activo y son como sigue:

A.- Tableta de 50 miligramos

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, miligr.</u>
	Ingrediente activo, como sal	50,0
	Lactosa	90,0
	Almidón de mijo	20,0
	Almidón de maíz	38,0
30	Estearato de calcio	2,0
	Total:	200,0 mg.

378315



7 A

Se mezcla uniformemente el ingrediente activo de lactosa, el almidón de mijo y el almidón de maíz. Esta mezcla se granula usando agua como medio de granulación. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 8 y se secan a 60-71,1. gramos centígrados durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla diez y se mezclan con la cantidad apropiada de estearato de calcio, y esta mezcla se convierte entonces a tabletas en una prensa formadora de tabletas adecuadas.

B.- Tableta de 100 miligramos

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, miligr.</u>
Ingrediente activo, como sal	100,0
Lactosa	190,0
Fosfato dicálcico	172,2
Almidón	54,0
Almidón de mijo	21,6
Estearato de calcio	2,2
	<hr/>
Total:	540,0 mg.

Se mezcla uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el fosfato dicálcico, el almidón y el almidón de mijo. Esta mezcla se granula con agua y la masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de malla número 8. Los gránulos húmedos se secan a 60-71 grados centígrados durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz número 10. Estos gránulos secos se mezclan con el peso apropiado de estearato de calcio, y los grá-



nulos lubricados se convierten después a tabletas en una prensa formadora de tabletas adecuada.

5

3.- Jarabe

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades/5 cc.-</u>
1.- Ingrediente activo	100,0000 mg.
2.- Glicerina	191,2500 ml.
3.- Solución de sorbitol al 70%	2,5000 ml.
10 4.- Sacarina de sodio	1,0000 mg.
5.- Sucaril sódico	10,0000 mg.
6.- p-aminobenzoato de metilo	5,0000 mg.
7.- p-aminobenzoato de propilo	0,2500 mg.
8.- Sabor de Curazao	0,0025 ml.
15 9.- Agua, C.s.	5,0000 ml.

Procedimiento:

- 1.- Se disuelven 6 y 7 en agua caliente.
- 20 2.- Esta solución, cuando se enfría, se mezcla con el número 3 y la mezcla se agita hasta que sea uniforme.
- 3.- Se disuelve 1, 2, 4, 5, y 8 en esta solución y se agita hasta que sea uniforme.

25 4. Inyección intramuscular

<u>Ingredientes</u>	<u>Por mililitro</u>
1.- Ingrediente activo	50,0 mg.
2.- Solución tantón isotónica	4,0 cantidad suficiente para 2,0 mililitros.

30



Procedimiento

- 1.- Se disuelve el ingrediente activo en la solución tan-  
tón.
- 5 2.- Se filtra asépticamente la solución procedente de la  
etapa número 1.
- 3.- La solución estéril se llena asépticamente en ampo-  
llatas estériles.
- 4.- Se sellan las ampollitas bajo condiciones asépticas.
- 10 Serán aparentes para los expertos en el arte  
varias modificaciones y equivalentes, y pueden hacerse en  
los compuestos, métodos y procedimientos de la presente  
invención, sin separarse de su espíritu ni de su alcan-  
ce, y por lo tanto, deberá entenderse que la invención  
15 estará limitada sólo por alcance de las cláusulas ane-  
xas.

La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Estados Unidos de América el 11 de Abril de  
1.969, bajo el núm. 815.492, se acoge a los beneficios  
20 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-  
dustrial.

25

- REIVINDICACIONES -

30

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los

21.3.70

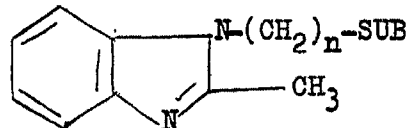
**378315**



siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de 1-(omega-sustituído-alcohol)-2-metilbenzimidazoles que tienen la fórmula:

5



en donde: SUB se selecciona del grupo de radicales heterocíclicos que consisten de 4-fenilpiperazinilo, 4-fenilpiperidinilo, 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 4-fenil-4-hidroxipiperidinilo, 3-fenil-3-hidroxipirrolidinilo, 3-(N-metilanilino)pirrolidinilo, 3-fenilpirrolidinilo y 3-fenil-3-pirrolinilo, en donde fenilo es el radical fenilo no sustituido y el radical fenilo monosustituido, y el monosustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo y halógeno de peso atómico menor de 80; n es un entero positivo de dos a tres inclusive; caracterizado porque comprende las etapas de: alcoholar un 2-metilbenzimidazol con un omega halogenoalcohol halogenar el 1-(omega-hidroxi-alcohol)-2-metilbenzimidazol obtenido anteriormente, y hacer reaccionar el 1-(omega-halogenoalcohol)-2-metilbenzimidazol así preparado con un compuesto heterocíclico de cinco a seis miembros, que contienen nitrógeno, que tiene la fórmula SUB definida anteriormente.

25

30

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la alcoholación se lleva a cabo en un medio alcalino acuoso diluido durante un período de alrededor de 6 a alrededor de 16 horas,

378315



de preferencia a la temperatura de reflujo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 1, caracterizado además porque el 2-metilbenzimi-  
dazol se disuelve en un solvente orgánico inerte selec-  
5 cionado del grupo que consiste de dimetilformamida, benceno,  
tolueno y similares y la solución orgánica se añade al  
hidruro de sodio suspendido en el mismo solvente; la mez-  
cla de reacción se agita a la temperatura ambiente hasta  
que cese el desprendimiento de hidrógeno, y el omega-ha-  
10 lógeno alcohol se añade a gotas a la mezcla de reacción  
que se somete posteriormente al reflujo durante un perío-  
do de alrededor de 6 a alrededor de 10 horas.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 1 a 3, caracterizado además porque el omega-halógeno  
15 alcohol se selecciona del grupo que consiste de etilenclo-  
rohidrina y trimetilenbromohidrina.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
dicación 1, caracterizado además porque el intermediario  
1-(omega-hidroxiálcohol)-2-metilbenzimidazol se disuelve  
20 en un solvente inerte, tal como cloroformo, con cloruro  
de hidrógeno gaseoso, seguidos por adición de cloruro de  
tionilo, y la mezcla de reacción se somete después al re-  
flujo durante un período de alrededor de una a tres horas.

6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
252 dicación 1, caracterizado además porque el 1-(omega-halo-  
genoálcohol)-2-metilbenzimidazol y el compuesto hetero-  
cíclico se combinan en cantidades equimolares en un sol-  
vente inerte, tal como 1-butanol, la mezcla de reacción  
conteniendo de preferencia un carbonato metálico, y con  
30 la mezcla de reacción calentada en una bomba de acero a



una temperatura de alrededor de 125 a alrededor de 155  
 grados centígrados, durante un período de alrededor de  
 10 a alrededor de 70 horas.

5 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
 dicación 6, caracterizado además porque el carbonato metá-  
 lico se omite de la mezcla de reacción, y la mezcla de  
 reacción se enfría, se concentra y se basifica el residuo  
 con cáustico diluído, la mezcla básica acuosa extrayendo-  
 se con un solvente adecuado.

10 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
 dicación 7, caracterizado además porque el 1-(omega-halo-  
 genoalquil)-2-metilbenzimidazol y el compuesto heterocí-  
 clico se mezclan al reflujo en presencia de un carbonato  
 metálico en 1-butanol, bajo una atmósfera de nitrógeno,  
 15 durante un período de alrededor de sesenta a alrededor de  
 setenta horas.

20 9.- Un procedimiento de acuerdo con las reivin-  
 dicaciones 6 a 8, caracterizado además porque el carbona-  
 to metálico se selecciona del grupo que consiste de car-  
 bonatos de sodio y de potasio.

10.- Un procedimiento para la preparación de  
 1-(omega-sustituído-alcohol)-2-metilbenzimidazoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
 tecede y para los fines que se han especificado.

25

378315

21.3.70



La presente Memoria consta de ventisiete hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 ABR. 1970

P.A.

Alberio de *Alberio*  
Por Poder.

578315

MGM/-  
21.3.70