

407882



Int. Cl.: C07C, A61K

407882

PATENTE DE INVENCION

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIN, S.A. de naciona  
lidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón, 18,  
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO ACIDO  
DE BENCIMIDAZOL Y SUS SALES".

Memoria descriptiva

Jenner, al descubrir la vacuna de la viruela, marcó un nuevo concepto en la Medicina Terapéutica.

El germen que se introduce en un organismo prolifera originando la enfermedad cuando este organismo baja su "capacidad de vigilancia". Esta vigilancia recibe el nombre de sistema inmunitario, que se encuentra preferentemente localizado en el S.R.E.



407882

10 El nuevo concepto de medicamento nos lleva, pues, no tanto al ataque directo al agente infeccioso, como a la mejora del sistema inmunitario del organismo.

El ácido  $\beta$ (2-bencimidazolil) propiónico es un compuesto químico de fórmula sencilla derivado del núcleo de bencimidazol.

15 Esta sustancia es activa "in vivo" estimulando el S.R.E. como puede comprobarse por el incremento del número de células observado en hígado y bazo, principales órganos del citado S.R.E.

20 Asimismo, se observa un incremento en la capacidad fagocitaria, experimento realizado según la técnica de Harlpen y Biozzi mediante inoculación de partículas de carbón por vía intravenosa en ratón y posterior estudio de la desaparición de las mismas en sangre circulante.

Por otra parte se ven aumentadas las tasas de complemento en rata.

25 El enfrentamiento de un animal tratado con ácido  $\beta$ (2-bencimidazolil) propiónico con una cantidad de germen capaz de producir un 100% de mortalidad en animales control que no recibe tratamiento alguno, nos muestra una protección clara, que alcanza en algunos casos un 100%.

30 Su asociación con antibióticos mejora la actividad de los mismos como podría deducirse de su mecanismo de acción.

El ácido  $\beta$ (2-bencimidazolil) propiónico es un sólido



blanco, cristalino, no higroscópico de sabor dulce.

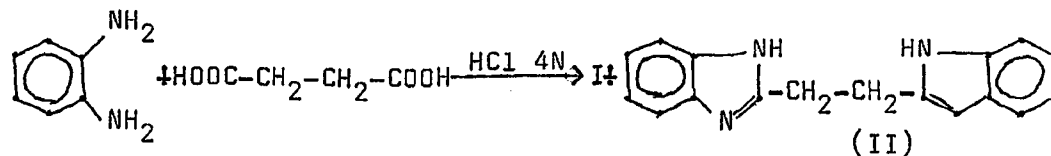
Responde a la fórmula:

35



Funde a 225 - 227º C.

El procedimiento de obtención transcurre según el  
40 esquema:



45

El producto (II) es un bisbenzimidazol que aparece co-  
mo subproducto. Se purifica por recristalización en agua.

Ejemplo 1º.

Una mezcla de 112 g. de ácido succínico y 88 g. de  
0-fenilendiamina se mantiene a reflujo con 1600 c.c. de ácido  
50 clorhídrico 4N durante 5 h. Después de una noche en reposo se  
filtra el sólido que ha cristalizado el cual se identifica co-  
mo un bisbenzimidazol (II).

La solución filtrada, ácida, se decolora a tempera-  
tura ambiente en carbón activo. Después enfriando en baño de  
55 hielo se añade NaOH sólida, poco a poco y agitando hasta pH  
básico. Se filtra y se añade ácido acético hasta pH aproxima-  
damente 4.

407882



El sólido que cristaliza, se separa por filtración y se seca al aire.

60 Se purifica disolviendo en NaOH 1N y reprecipitándolo nuevamente con ácido acético. Se seca al aire y luego en estufa a 80° C.

Se obtienen 80-90 g. de producto puro. P.F. 225-227° C.

Ejemplo 2º.

65 La solución ácida obtenida según el ejemplo 1º, después de filtrar el bisbencimidazol y decolorar con carbón activo se neutraliza hasta pH = 7,5 con NaOH (o KOH). Se filtra y se concentra hasta mitad de su volumen. Con buena agitación se añade sobre 2 l. de acetona y se deja una noche en nevera.

70 El sólido precipitado se separa por filtración y se seca al aire. Se obtiene una mezcla de la sal sódica o potásica y el correspondiente cloruro inorgánico.

La sal se purifica disolviéndola en 1 l. de alcohol en caliente, filtrando el cloruro inorgánico, concentrando a vacío hasta mitad de volumen y precipitándola sobre 2 l. de acetona.

75 Después de secar al aire se obtienen 90-100 grs. de sal sódica o potásica.

Ejemplo 3º.

80 100 grs. de ácido  $\beta$  (2-bencimidazolil) propiónico, se suspenden en 1 l. de agua destilada. Con buena agitación se añade solución 6N de NaOH o KOH hasta pH 7-7.3. Se decolora

10-3-76

407882



74

con carbón y la solución se evapora a vacío, liofiliza o atomiza.

85

Las sales sódicas o potásicas son sólidos blancos, cristalinos muy solubles en agua.

REIVINDICACIONES

90

1). Procedimiento de obtención del ácido  $\beta$  (2-bencimidazolil) propiónico, caracterizado porque los productos reaccionantes son ácido succínico y O-fenilendiamina, en medio ácido clorhídrico 4N, obteniéndose como producto de reacción el ácido arriba mencionado.

95

2). Procedimiento de obtención de la sal sódica o potásica del ácido  $\beta$  (2-bencimidazolil) propiónico, caracterizado por que la solución clorhídrica de la reivindicación 1) se neutraliza con bases sódicas o potásicas y la sal formada se precipita en acetona.

100

3). Procedimiento de obtención de la sal sódica o potásica del ácido  $\beta$  (2-bencimidazolil) propiónico, caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido obtenido según la reivindicación 1) y bases sódicas o potásicas, obteniéndose la sal correspondiente por secado a vacío, liofilización o atomización.

105

4). "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO ACIDO DE BENCIMIDAZOL Y SUS SALES".

Es-



407882

ta Memoria consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 23 de octubre de 1972

Pablo Agudo Obregón