

4 1 6 6 1 4



4 1 6 6 1 4

P.- 54.914

E 3738/DA

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.C. 27-5-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

establecida en 32, rue Henri Regnault, Courbevoie,  
(Altos del Sena), Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (BENZOIL-2-ET-1'-IL)-  
-1-(CINAMIL-4"-PIPERAZIN-1"-IL-METIL)-2-BENCIMIDA-  
ZOLES"

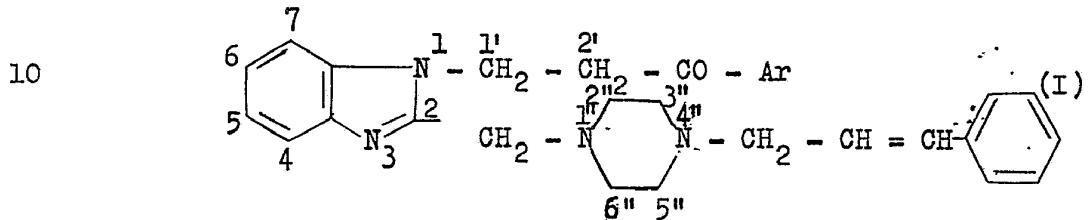
(Clase Internacional C07d)

416614



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos (benzoil-2'-et-1'-il)-(cinamil-4''-piperazín-1''-il-metil)-2-bencimidazoles.

5 Los nuevos compuestos según el invento responden a la fórmula general (I):



15 en la cual Ar designa un radical fenilo eventualmente sustituido:

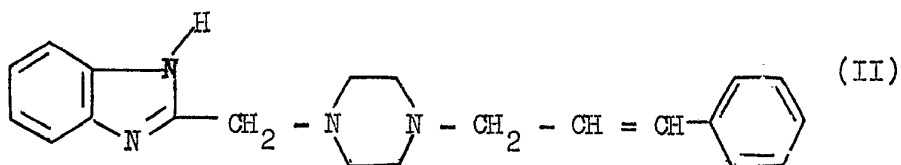
- por un átomo de halógeno,
  - por una o dos agrupaciones metilo,
  - o por una o varias agrupaciones alcoxi que contienen
- 20 como máximo cuatro átomos de carbono.

El procedimiento de preparación de acuerdo con el invento consiste en condensar en un medio hidroalcohólico el (cinamil-4'-piperazín-1'-il-metil)-2-bencimidazol de fórmula (II):

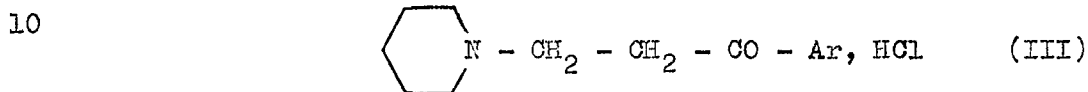
25



416614



con el clorhidrato de una piperidinometil-acetofenona eventualmente sustituida en el núcleo fenilo, de fórmula (III):



con eliminación del clorhidrato de piperidina.

15 El (cinamil-4'-piperazín-1'-il-metil)-2-bencimidazol de fórmula (II) se obtiene a su vez según el procedimiento de síntesis que se describe en la patente francesa 2.014.525, consistiendo este procedimiento en condensar el clorometil-2-bencimidazol con la cinamilpiperazina.

20 La preparación siguiente está dada a título de ejemplo para ilustrar el invento

Ejemplo: (benzoil-2'-et-1'-il)-1-(cinamil-4''-piperazín-1''-il-metil)-2-bencimidazol

25 Número de código: 7110.

416614



Se mantiene a reflujo durante 7 horas y 30 minutos una mezcla compuesta de 0,4 moles de (cinamil-4'-piperazín-1'-il-metil)-2-bencimidazol, 0,4 moles de clorhidrato de piperidinometil-acetofenona, 400 ml de etanol y 400 ml de agua, se filtra el precipitado formado, se lava con agua y luego con éter. El precipitado formado es luego recristalizado en acetato de etilo, lavado sobre filtro con éter de petróleo, y recristalizado de nuevo en acetato de etilo.

5

Punto de fusión : 123°C

Rendimiento : 61%

Fórmula empírica:  $C_{30}H_{32}N_4O$

Análisis elemental:           C           H           N

Calculado (%) :       77,55   6,94   12,06

15

Encontrado (%):     77,41   7,15   12,28

Dimaleato de (benzoil-2'-et-1'-il)-1-(cinamil-4"-piperazín-1"-il-metil)-2-bencimidazol.

Por adición de las soluciones etanólicas de 0,1 moles de ácido maleico y de 0,05 moles de la base precedentemente obtenida se precipita el dimaleato correspondiente, que se filtra y lava con éter.

20

Punto de fusión : 177°C

Rendimiento : 90%

Fórmula empírica:  $C_{30}H_{32}N_4O, 2 C_4H_4O_4$

25

416614



Análisis elemental:	C	H	N
Calculado (%) :	65,50	5,79	8,04
Encontrado (%) :	65,59	5,85	8,22

5 Los compuestos especificados en la tabla I siguiente han sido preparados según el mismo modo de trabajo.



416614



5 Los compuestos de fórmula (I) han sido ensa-  
yados en un animal de laboratorio y han mostrado pro-  
piedades analgésicas, vasodilatadores, hipotensivas,  
anticolinérgicas, espasmolíticas, atropínicas, antise-  
cretorias gástricas, antiulcerosas y diuréticas.

1a) Propiedades analgésicas

10 Los compuestos de fórmula (I), administra-  
dos por vía oral al ratón, son capaces de reducir el  
número de los estiramientos dolorosos consiguientes a  
la inyección por vía intraperitoneal de ácido acéti-  
co.

15 A título de ejemplos, los resultados obteni-  
dos con diferentes compuestos de fórmula (I) están es-  
pecificados en la tabla II siguiente:

416614



TABLA II

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje del número de los estíramientos dolorosos. (%)
7110	100	85
71399	50	50
71376	100	40

2ª) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios del corazón aislado de cobaya cuando son añadidos al líquido de perfusión de este órgano.

A título de ejemplo, añadiendo al líquido de perfusión del corazón aislado de cobaya el compuesto de número de código 7110 en la concentración de 2,5 µg/ml, se aumenta el caudal de este órgano en un porcentaje de 80%.

3ª) Propiedades hipotensivas

Administrados por vía intravenosa a la rata, los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución



416614

de la presión arterial.

5 A título de ejemplo, la administración por  
vía intravenosa de 2 mg/kg del compuesto de número de  
código 7231 provoca durante 30 minutos una reducción  
de la presión arterial de aproximadamente 60%.

4a) Propiedades anticolinérgicas

10 Inyectados por vía intravenosa, los compues-  
tos de fórmula (I) son capaces de oponerse a la bron-  
coconstricción provocada en el cobaya por la inyección  
intravenosa de acetilcolina evaluada según el método  
de Konzett.

15 A título de ejemplos, los resultados obte-  
nidos por administración de diferentes compuestos de fórmu-  
la (I) están consignados en la tabla III siguien-  
te:



416614

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/IV)	Porcentaje de inhibición de la broncoconstricción (%)
7231	0,5	100
7232	2,5	100
71376	5	100

5ª) Propiedades espasmolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción constrictiva del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de rata.

A título de ejemplos, se expresa la actividad espasmolítica de los compuestos de número de código 7231 y 71399 por sus DE 50, que son respectivamente de 2,5 µg/ml y 3 µg/ml.

6ª) Propiedades atropínicas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción constrictiva de la acetilcolina sobre el

416614



duodeno aislado de rata.

A título de ejemplo, se expresa la actividad atropínica del compuesto de número de código 7231 por su DE 50, que es de 0,005 µg/ml.

5

7ª) Propiedades antisecretorias gástricas

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intraduodenal a la rata anestesiada provista de una ligadura pilórica son capaces de disminuir el volumen de la secreción gástrica.

10

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) están especificados en la tabla IV siguiente, y comparados en la tabla V con los obtenidos con el metil-sulfato de difemanilo (PRANTAL)

15

416614



TABLA IV

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/ID)	Porcentaje de reducción de la secreción gástrica (%)
7110	1	55
7223	25	60
7231	25	45
71399	50	32

TABLA V

Número de código del compuesto ensayado	Toxicidad (mg/kg/ID)	DE 50 (mg/kg/ID)	$\frac{DE\ 50}{DL\ 50}$
71110	DL 50 : 1700	$\approx 1$	0,0006
7223	DL 0 : 2000	$< 25$	$< 0,013$
7231	DL 20 : 2000	$\gg 50$	
PRANTAL	DL 50 : 317	50	0,15



416614

Se deduce de esta tabla que el PRANTAL es netamente menos activo que el compuesto de número de código 7110, y menos activo que los compuestos de números de código 7231 y 7223.

5

8a) Propiedades antiulcerosas

a) Úlceras con la reserpina: Los compuestos de fórmula (I) reducen las úlceras gástricas provocadas por la inyección intraperitoneal de reserpina.

10

A título de ejemplos, la DE 50 del compuesto de número de código 7110 es de 7 mg/kg/PO y por administración de otros compuestos de fórmula (I) se obtienen los resultados consignados en la tabla VI:

15

TABLA VI

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de reducción de las úlceras (%)
7223	100	85
7231	100	60

20

25

416614



b) Úlceras de tensión: los compuestos (I), administrados por vía oral, reducen la superficie de las ulceraciones provocadas en la rata puesta en tensión durante 18 horas.

5 A título de ejemplo, la DE 50 del compuesto de número de código 7110 es de 10 mg/kg, y por administración de otros compuestos de fórmula (I) se obtienen los resultados indicados en la tabla VII siguiente:

10

TABLA VII

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de reducción de las úlceras de tensión (%)
7232	100	45
71399	100	95

15

20

c) Úlceras de Shay: Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intraduodenal reducen la importancia de las úlceras gástricas provocadas en la rata por ligadura del píloro.

25

A título de ejemplo, la DE 50 del compuesto de número de código 7170 es de 10 mg/kg, y la adminis-



416614

tración de otros compuestos de fórmula (I) permite ob  
tener los resultados especificados en la tabla VIII si  
guiente:

5

TABLA VIII

10

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/ID)	Porcentaje de reduc ción de la úlcera de Shay (%)
7231	50	100
71399	50	60

15

9a) Propiedades diuréticas

20

Los compuestos de fórmula (I), administrados  
por vía oral al ratón simultáneamente con un volumen  
de 1 ml de soluto isotónico de cloruro de sodio, por  
cada 25 g de peso corporal, son capaces de provocar un  
aumento del volumen de orina emitida con relación a ani  
males testigo, siendo medido este volumen durante las  
4 horas que siguen a la administración.

25

A título de ejemplo, la administración de 20  
mg/kg/PO del compuesto de número de código 7231 permi  
te aumentar la eliminación de orina en un 65%.

416614



Tal como se deduce de la comparación entre los resultados antes mencionados y los valores consignados en la Tabla IX, siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficiente para permitir la utilización en terapéutica de los compuestos de fórmula (I)

TABLA IX

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de mortalidad (%)
7110	1700	≈ 50
7223	2000	0
7231	2000	20
7232	2000	0
71399	2000	10
71376	2000	0

Los compuestos de fórmula (I) son indicados para el tratamiento de dolores de orígenes diversos, de insuficiencias circulatorias, de hipertensiones, de espasmos viscerales, de úlceras gastroduodenales y de



416614

edemas.

Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen 1 a 300 mg de principio activo (1 a 5 tomas por día).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 6 de Julio de 1972, bajo el Nº 7224544, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

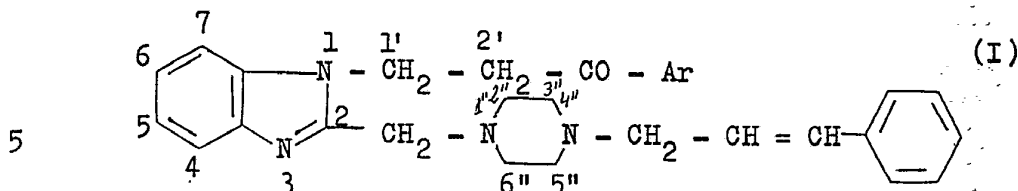
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I)

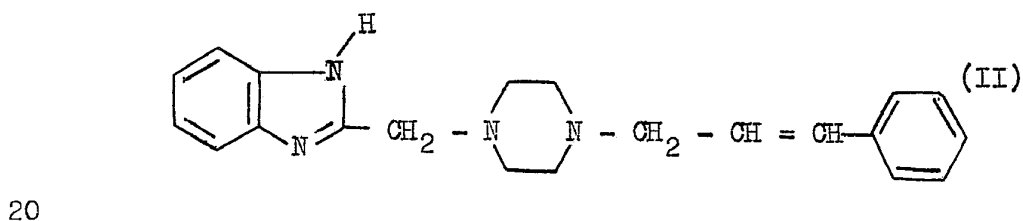
31-8-73

*MCE*

416614



10 en la cual Ar designa un radical fenilo eventualmente  
sustituído por un átomo de halógeno, por una o dos  
agrupaciones metilo, o por una o varias agrupaciones  
alcoxi que contienen como máximo cuatro átomos de car-  
bno, caracterizado porque consiste en condensar en me-  
dio hidroalcohólico el (cinamil-4'-piperazín-1'-il-me-  
15 til)-2-bencimidazol de fórmula (II)



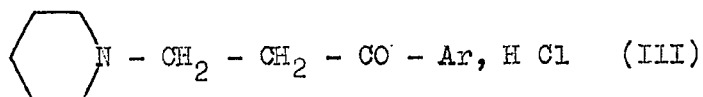
con el clorhidrato de una piperidinometil-acetofenona  
eventualmente sustituida en el núcleo fenilo, de fór-  
mula (III):

25

31-8-73 MGE



416614



con eliminación del clorhidrato de piperidina.

5                    2ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque se utiliza un clorhidrato de  
piperidinometil-acetofenona de fórmula III, en la cual  
Ar representa un radical fenilo, para-clorofenilo o  
para-fluorofenilo.

10                    3ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque se utiliza un clorhidrato de  
piperidinometil-acetofenona de fórmula III, en la cual  
Ar representa un radical para-tolilo o 2,4-dimetilfe-  
nilo.

15                    4ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque se utiliza un clorhidrato de  
piperidinometil-acetofenona de fórmula III en la cual  
Ar representa un radical 2,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-tri-  
metoxifenilo, o n-butoxifenilo.

20                    5ª.- Procedimiento de preparación de (benzoil-  
-2-et-1'-il)-1-(cinamil-4"-piperazín-1"-il-metil)-2-ben-  
cimidazoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

25

416614



Esta Memoria consta de veinte hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid,  
P.A.

- 8 SET. 1973

Alberto S. Fernández  
Per. 1.000

*mlc*

31-8-73  
JAR.