

427871

22 ABO



P.- 57.944
E 4028-MS/JPK/JR

C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

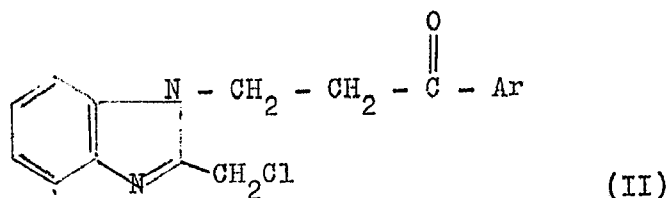
establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402
Courbevoie, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL AMINOMETIL-2-BENCIMIDAZOL".

(Clase Internacional C07d)

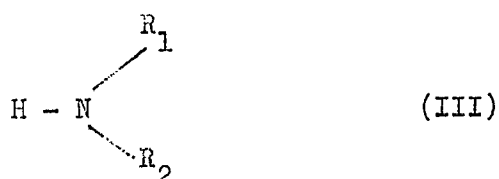
9-8-74

- 1 -



5

con una amina de fórmula III:

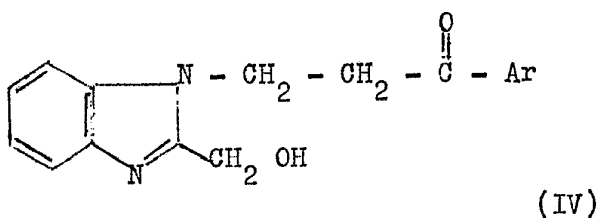


10

en la que los símbolos R_1 , R_2 y Ar tienen el mismo significado que en la fórmula I.

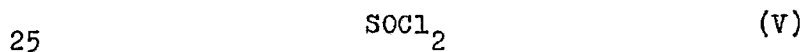
15

En cuanto a los derivados de la fórmula II, se obtienen por reacción de un derivado de hidroximetil-2-bencimidazol de fórmula IV:



20

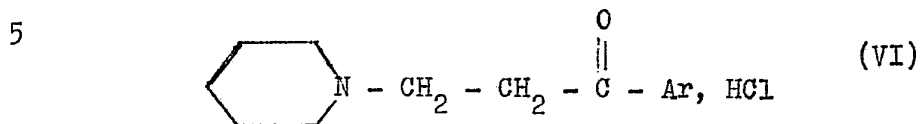
donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula I, con cloruro de tionilo de fórmula V:



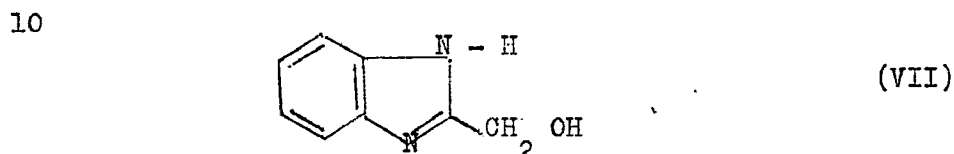
25



procediendo los derivados de fórmula IV de una reacción, en medio hidroalcohólico, mantenida a reflujo, del clorhidrato de un derivado de la piperidinometilacetofenona, de fórmula VI:



con el metanol-2-bencimidazol de fórmula VII:



15 Las preparaciones siguientes se dan a modo de ejemplo para ilustrar la invención.

Ejemplo 1: (benzoil-2'-etil)-1-dimetilaminometil-2-bencimidazol

Número de código: 72 522

20 1ª etapa: (benzoiletal)-1-hidroximetil-2-bencimidazol
número de código: 72 337

25 Una mezcla de 0,06 moles de hidroximetil-2-bencimidazol, 0,06 moles de clorhidrato de piperidinometilacetofenona, 48 ml. de metanol y 72 ml. de agua se mantiene a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a

temperatura ambiente precipita el compuesto buscado;
se filtra y se recristaliza en 30 ml de etanol.

- Punto de fusión: 149°C

- Rendimiento: 66%

5 - Fórmula empírica: $C_{17}H_{16}N_2O_2$

- Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	72,84	5,75	9,99
Encontrado, %	72,68	5,85	10,00

10

2ª etapa: (benzoil-2'-etil)-1-clorometil-2-bencimidazol
número de código: 72 370

15 A una suspensión de 0,62 moles de (benzoil-
-2'-etil)-1-metanol-2-bencimidazol en 480 cm³ de cloro-
formo, se le añade a 15°C y durante una hora una disolu-
ción de 0,95 moles de cloruro de tionilo en 270 cm³ de
cloroformo. Después de un contacto de 2 horas a tempera-
tura ambiente, se evapora el cloruro de tionilo en exce-
so, y se neutraliza con bicarbonato de sodio la disolu-
20 ción alcohólica del clorhidrato. Tras filtración y eva-
poración, la base cruda se recristaliza en acetato de
etilo.

- Punto de fusión: 109°C

- Rendimiento: 67%

25 - Fórmula empírica: $C_{17}H_{15}ClN_2O$

22 AGO



- Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	68,34	5,06	9,38
5 Encontrado, %	68,14	5,18	9,24

3ª etapa: (benzoil-2'-etil)-1-dimetilaminometil-2-bencimidazol

número de código: 72 522

10 En 300 cm³ de benceno se disuelven 0,13 moles de (benzoil-2-etil)-1-clorometil-2-bencimidazol obtenido en la etapa anterior, y 0,26 moles de dimetilamina.

15 La solución se lleva a 50°C y se mantiene durante 3 horas. Después de enfriarla, se filtra el clorhidrato de dimetilamina formado, y se evapora el benceno.

La base se cristaliza en éter de petróleo.

- Punto de fusión: 90°C

- Rendimiento: 70%

- Fórmula empírica: C₁₉H₂₁N₃O

20 - Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	74,24	6,89	13,67
25 Encontrado, %	74,18	6,87	13,52

22 AGO



Ejemplo 2: maleato de (benzoil -2'-etil)-1-dietilamino-
metil-2-bencimidazol

Número de código: 72 573

En 300 cm³ de benceno se disuelve 0,1 mol de (benzoil-2'-etil)-1-clorometil-2-bencimidazol obtenido por el procedimiento de la etapa 2 según el ejemplo 1, y 0,2 moles de dietilamina. La disolución se calienta a 40°C durante 3 horas. Tras la filtración del clorhidrato de dietilamina formado, se evapora el benceno. La base cruda se salifica en 200 cm³ de acetona con ayuda de 0,1 mol de ácido maleico.

- Punto de fusión: 108°C

- Rendimiento: 43%

- Fórmula empírica: C₂₅H₂₉N₃O₅

- Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	66,50	6,47	9,31
Encontrado, %	66,50	6,55	9,51

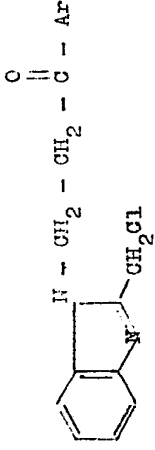
Los compuestos enumerados en la Tabla I siguiente se han preparado según el modo operatorio de la primera etapa del ejemplo A, mientras que los compuestos indicados en la Tabla II se han preparado según el modo operatorio de la etapa 3 del ejemplo 1 ó por el modo operatorio del ejemplo 2, según se haya sintetizado la base bruta o su sal.



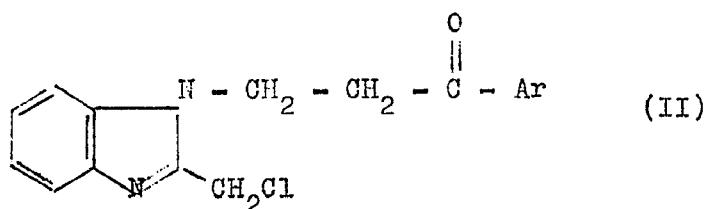
-98

TABLE I

(II)



Número de código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Rendimiento (%)	Análisis elemental					
					Calculado (%)			Encontrado (%)		
					C	H	N	C	H	N
72 616		C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	333,21	80	61,27	4,24	8,41	61,03	4,28	8,21
72 336		C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₂ O	316,75	42	64,46	4,46	8,84	64,20	4,46	8,70
72 411		C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	370,87	58	68,01	6,25	7,55	68,00	6,27	7,47
72 294		C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O	312,78	51	69,11	5,48	8,96	69,03	5,60	8,85
72 335		C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O	326,81	57	69,82	5,06	8,57	69,99	5,85	8,43
72 346		C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	358,81	60	63,60	5,34	7,81	63,45	5,57	7,61
72379		C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	388,84	50	61,77	5,44	7,21	61,97	5,39	7,07



Número de Código	Ar	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de ebullición, (°C)
72 616	Cl	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl N}_2\text{O}$	333,21	130
72 336	F	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl F N}_2\text{O}$	316,75	118
72 411	$\text{OC}_4\text{H}_9(n)$	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl N}_2\text{O}_2$	370,87	80
72 294	CH_3	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl N}_2\text{O}$	312,78	139
72 335	CH_3	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl N}_2\text{O}$	326,81	90
72 346	OCH_3	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl N}_2\text{O}_3$	358,81	138
72379	OCH_3	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl N}_2\text{O}_4$	388,84	135

-9 OCT. 1974

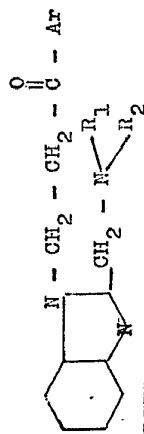
Índice de maduración, (C)	Rendi- miento (%)	Análisis elemental					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
		C	H	N	C	H	N
130	80	61,27	4,24	8,41	61,03	4,28	8,21
118	42	64,46	4,46	8,84	64,20	4,46	8,70
80	58	68,01	6,25	7,55	68,00	6,27	7,47
139	51	69,11	5,48	8,96	69,03	5,60	8,85
90	57	69,82	5,86	8,57	69,99	5,85	8,43
138	60	63,60	5,34	7,81	63,45	5,57	7,61
135	50	61,77	5,44	7,21	61,97	5,39	7,07



-900

TABLA II

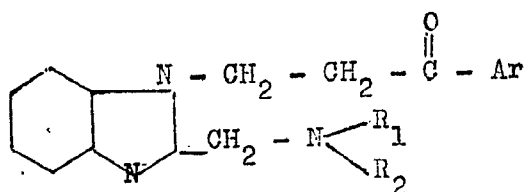
(I)



Número de Código	Ar	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
							Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H
72493		base	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	333,42	97	74	Calculado (%) 75,64	Encontrado (%) 75,79	6,95	12,60
72491		base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	347,44	136	53	Calculado (%) 76,05	Encontrado (%) 75,98	7,25	12,41
72494		base	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	349,42	111	71	Calculado (%) 72,18	Encontrado (%) 72,00	6,64	12,13
72451		base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O	358,45	110	58	Calculado (%) 76,42	Encontrado (%) 76,23	7,53	11,63
72479		base	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O	341,83	123	65	Calculado (%) 66,76	Encontrado (%) 66,76	5,90	11,83
72390		base	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O	369,88	111	67	Calculado (%) 68,19	Encontrado (%) 68,36	6,54	12,29

TABLA II

(I)



Número de Código	Ar	$\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72493			base	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$	333,42
72491			base	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$	347,44
72494			base	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	349,42
72451			base	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$	358,45
72479		$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	base	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$	341,83
72390		$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	base	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$	369,88

-9 00



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
			Calculado (%) Encontrado (%)	C	H	N
333,42	97	74	Calculado (%)	75,64	6,95	12,60
			Encontrado (%)	75,79	7,04	12,41
347,44	136	53	Calculado (%)	76,05	7,25	12,10
			Encontrado (%)	75,98	7,28	12,13
349,42	111	71	Calculado (%)	72,18	6,64	6,57
			Encontrado (%)	72,00	6,57	12,07
358,45	110	58	Calculado (%)	76,42	7,53	11,63
			Encontrado (%)	76,23	7,58	11,83
341,83	123	65	Calculado (%)	66,76	5,90	12,29
			Encontrado (%)	66,76	5,75	12,12
369,88	111	67	Calculado (%)	68,19	6,54	11,36
			Encontrado (%)	68,36	6,65	11,43

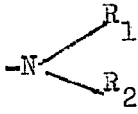
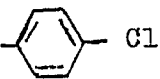

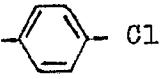

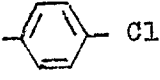

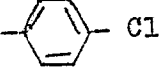

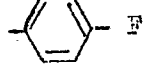
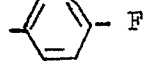




22 AGO

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	Estructura	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
								Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H
72366			base	$C_{21}H_{22}ClN_3O$	367,87	135	73	Calculado (%) 68,56	6,03	11,42	
72389			base	$C_{22}H_{24}ClN_3O$	381,89	156	57	Encontrado (%) 68,57	6,16	11,47	
72359			base	$C_{21}H_{22}ClN_3O_2$	383,87	131	78	Calculado (%) 65,70	5,78	10,95	
72418			base	$C_{23}H_{26}ClN_3O$	395,92	121	30	Encontrado (%) 65,63	5,77	10,80	
72663		$-N(CH_3)_2$	Maleato	$C_{23}H_{24}FN_3O_5$	441,45	152	50	Calculado (%) 62,57	5,48	9,52	
72568		$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{25}H_{28}FN_3O_5$	469,50	130	32	Encontrado (%) 62,44	5,58	9,57	
72708			base	$C_{21}H_{22}FN_3O$	351,41	81	77	Calculado (%) 63,95	6,01	8,95	
								Encontrado (%) 63,75	6,06	8,83	
								Calculado (%) 71,77	6,31	11,96	
								Encontrado (%) 71,80	6,46	11,84	

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72366	 Cl		base	$C_{21}H_{22}ClN_3O$	367,87
72389	 Cl		base	$C_{22}H_{24}ClN_3O$	381,89
72359	 Cl		base	$C_{21}H_{22}ClN_3O_2$	383,87
72418	 Cl		base	$C_{23}H_{26}ClN_3O$	395,92
72663	 F	$-N(CH_3)_2$	Maleato	$C_{23}H_{24}FN_3O_5$	441,45
72568	 F	$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{25}H_{28}FN_3O_5$	469,50
72708	 F		base	$C_{21}H_{22}FN_3O$	351,41

22 AGO



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
367,87	135	73	Calculado (%)	68,56	6,03	11,42
			Encontrado (%)	68,57	6,16	11,47
381,89	156	57	Calculado (%)	69,19	6,33	11,00
			Encontrado (%)	68,99	6,26	11,01
383,87	131	78	Calculado (%)	65,70	5,78	10,95
			Encontrado (%)	65,63	5,77	10,80
395,92	121	30	Calculado (%)	69,77	6,62	10,61
			Encontrado (%)	69,83	6,44	10,49
441,45	152	50	Calculado (%)	62,57	5,48	9,52
			Encontrado (%)	62,44	5,58	9,57
469,50	130	32	Calculado (%)	63,95	6,01	8,95
			Encontrado (%)	63,75	6,08	8,83
351,41	81	77	Calculado (%)	71,77	6,31	11,96
			Encontrado (%)	71,80	6,46	11,84

TABLA II (continuación)

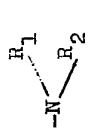
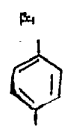

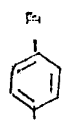

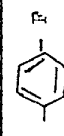

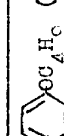
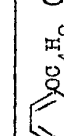
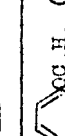

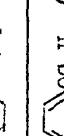

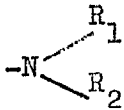


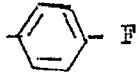

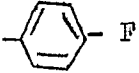

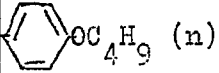
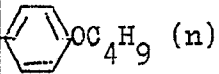
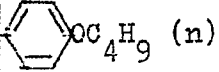

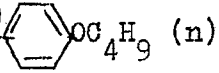

Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental		
								Calculado (%)	Encontrado (%)	N
72487	 F		base	$C_{22}H_{24}N_3O$	365,44	114	71	Calculado (%) 72,30	6,62	11,50
72526	 F		maleato	$C_{25}H_{26}N_3O_6$	483,48	135	61	Calculado (%) 62,10	5,42	8,69
72483	 F		base	$C_{23}H_{26}N_3O$	379,46	104	68	Calculado (%) 72,80	6,91	11,07
72524	 (n)	$-N(OH_2)_2$	base	$C_{23}H_{29}N_3O_2$	379,49	84	86	Calculado (%) 72,79	7,70	11,07
72727	 (n)	$-N(C_2H_5)_2$	base	$C_{25}H_{33}N_3O_2$	407,54	84	50	Calculado (%) 73,67	8,16	10,31
72465	 (n)		base	$C_{25}H_{31}N_3O_2$	405,52	113	69	Calculado (%) 74,04	7,71	10,36
72464	 (n)		base	$C_{26}H_{33}N_3O_2$	419,55	130	73	Calculado (%) 74,43	7,93	10,02

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72487			base	$C_{22}H_{24}FN_3O$	365,44
72526			maleato	$C_{25}H_{26}FN_3O_6$	483,48
72488			base	$C_{23}H_{26}FN_3O$	379,46
72524		$-N(CH_3)_2$	base	$C_{23}H_{29}N_3O_2$	379,49
72727		$-N(C_2H_5)_2$	base	$C_{25}H_{33}N_3O_2$	407,54
72465			base	$C_{25}H_{31}N_3O_2$	405,52
72464			base	$C_{26}H_{33}N_3O_2$	419,55

22 AGO



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
365,44	114	71	Calculado (%)	72,30	6,62	11,50
			Encontrado (%)	72,28	6,68	11,47
483,48	135	61	Calculado (%)	62,10	5,42	8,69
			Encontrado (%)	62,20	5,43	8,88
379,46	104	68	Calculado (%)	72,80	6,91	11,07
			Encontrado (%)	72,79	7,03	10,98
379,49	84	86	Calculado (%)	72,79	7,70	11,07
			Encontrado (%)	72,68	7,63	10,94
407,54	84	50	Calculado (%)	73,57	8,16	10,31
			Encontrado (%)	73,46	8,16	10,23
405,52	113	69	Calculado (%)	74,04	7,71	10,36
			Encontrado (%)	74,14	7,73	10,52
419,55	130	73	Calculado (%)	74,43	7,93	10,02
			Encontrado (%)	74,23	7,80	10,19

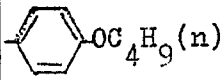
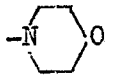
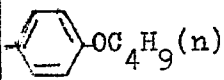

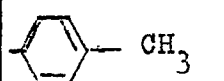
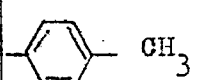
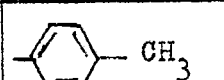

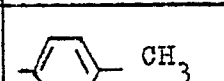
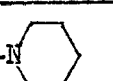
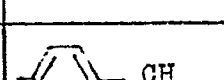
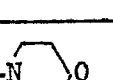
TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	$\begin{matrix} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula Empírica
72523			base	$C_{25}H_{31}N_3O$
72463			base	$C_{27}H_{35}N_3O$
72457		$-N(CH_3)_2$	base	$C_{20}H_{23}N_3O$
72574		$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{26}H_{31}N_3O$
72476			base	$C_{22}H_{25}N_3O$
72477			base	$C_{23}H_{27}N_3O$
72478			base	$C_{22}H_{25}N_3O_2$

Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental				
			Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H	N
421,52	127	72	Calculado (%) 71,23	Encontrado (%) 71,15	74,1	7,27	9,97 10,11
433,57	100	60	Calculado (%) 74,79	Encontrado (%) 74,94	8,14	8,25	9,69 9,89
321,41	105	75	Calculado (%) 74,73	Encontrado (%) 74,82	7,21	7,21	13,07 12,87
465,53	99	55	Calculado (%) 67,08	Encontrado (%) 66,90	6,71	6,81	9,03 9,03
347,44	122	63	Calculado (%) 76,05	Encontrado (%) 75,89	7,25	7,14	12,10 12,03
361,47	155	82	Calculado (%) 76,42	Encontrado (%) 76,21	7,53	7,33	11,63 11,44
363,44	135	70	Calculado (%) 72,70	Encontrado (%) 72,70	6,93	6,79	11,56 11,50

(C)

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	$\begin{array}{l} R_1 \\ -N \\ R_2 \end{array}$	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72523	 $OC_4H_9(n)$		base	$C_{25}H_{31}N_3O_3$	421,5
72463	 $OC_4H_9(n)$		base	$C_{27}H_{35}N_3O_2$	433,5
72457	 CH_3	$-N(CH_3)_2$	base	$C_{20}H_{23}N_3O$	321,4
72574	 CH_3	$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{26}H_{31}N_3O_5$	465,5
72476	 CH_3		base	$C_{22}H_{25}N_3O$	347,4
72477	 CH_3		base	$C_{23}H_{27}N_3O$	361,4
72478	 CH_3		base	$C_{22}H_{25}N_3O_2$	363,4



22 AGO. 1974

Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
421,52	127	72	Calculado (%)	71,23	7,41	9,97
			Encontrado (%)	71,15	7,27	10,11
433,57	100	60	Calculado (%)	74,79	8,14	9,69
			Encontrado (%)	74,94	8,25	9,89
321,41	106	75	Calculado (%)	74,73	7,21	13,07
			Encontrado (%)	74,82	7,21	12,87
465,53	99	55	Calculado (%)	67,08	6,71	9,03
			Encontrado (%)	66,90	6,81	9,03
347,44	122	63	Calculado (%)	76,05	7,25	12,10
			Encontrado (%)	75,89	7,14	12,03
361,47	155	82	Calculado (%)	76,42	7,53	11,63
			Encontrado (%)	76,21	7,33	11,44
363,44	135	70	Calculado (%)	72,70	6,93	11,56
			Encontrado (%)	72,70	6,79	11,50

12


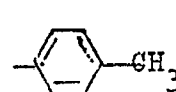

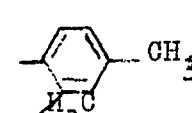
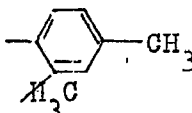
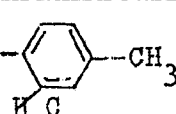

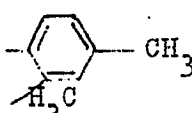

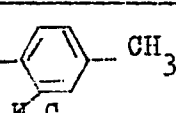

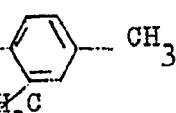



-9 OCT.

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	-N ^M ₁ ^R ₂	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental					
								Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H	N	
72483			base	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	375,50	99	56	Calculado (%) 76,76	7,78	11,19	76,61	7,85	11,13
72712		-N(CH ₃) ₂	base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O	335,43	135	54	Calculado (%) 75,19	7,51	12,53	75,24	7,50	12,44
72736		-N(C ₂ H ₅) ₂	maleato	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₅	479,56	107	48	Calculado (%) 67,62	6,94	8,76	67,65	7,00	8,68
72446			base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O	361,47	118	63	Calculado (%) 76,42	7,53	11,63	76,62	7,58	11,45
72540			base	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	375,50	132	76	Calculado (%) 76,76	7,78	11,19	76,86	7,79	11,27
72447			base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂	377,47	116	53	Calculado (%) 73,18	7,21	11,13	73,04	7,23	11,16
72603			base	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O _{3/4} H ₂ O	403,04	72	46	Calculado (%) 74,50	8,28	10,43	74,44	8,19	10,55

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72483			base	$C_{24}H_{29}N_3O$	375,50
72712		$-N(CH_3)_2$	base	$C_{21}H_{25}N_3O$	335,43
72736		$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{27}H_{33}N_3O_5$	479,56
72446			base	$C_{23}H_{27}N_3O$	361,47
72540			base	$C_{24}H_{29}N_3O$	375,50
72447			base	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	377,47
72603			base	$C_{25}H_{31}N_3O \frac{3}{4} H_2O$	403,04

-9 OCT.



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
375,50	99	56	Calculado (%)	76,76	7,78	11,19
			Encontrado (%)	76,61	7,85	11,13
335,43	135	54	Calculado (%)	75,19	7,51	12,53
			Encontrado (%)	75,24	7,50	12,44
479,56	107	48	Calculado (%)	67,62	6,94	8,76
			Encontrado (%)	67,65	7,00	8,68
361,47	118	63	Calculado (%)	76,42	7,53	11,63
			Encontrado (%)	76,62	7,58	11,45
375,50	132	76	Calculado (%)	76,76	7,78	11,19
			Encontrado (%)	76,86	7,79	11,27
377,47	116	53	Calculado (%)	73,18	7,21	11,13
			Encontrado (%)	73,04	7,23	11,06
403,04	72	46	Calculado (%)	74,50	8,28	10,43
			Encontrado (%)	74,44	8,19	10,55



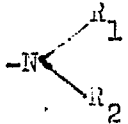
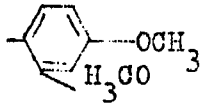
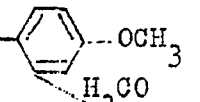
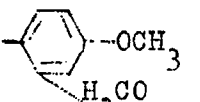

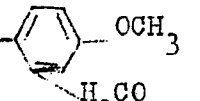

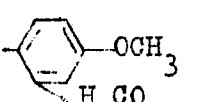
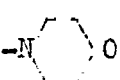
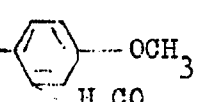

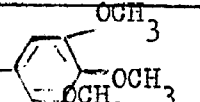
-900-

Tabla II (continuación)


Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica
72490		$-N(CH_3)_2$	base	$C_{21}H_{25}N_3O_3$
72692		$-N(C_2H_5)_2$	maleato	$C_{27}H_{33}N_3O_7$
72617		$-N$	base	$C_{23}H_{27}N_3O_3$
72377		$-N$	base	$C_{24}H_{29}N_3O_4$
72391		$-N$	base	$C_{23}H_{27}N_3O_3$
72398		$-N$	base	$C_{25}H_{31}N_3O_3$
72534		$-N(CH_3)_2$	base	$C_{22}H_{27}N_3O_4$

Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
			Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H
367,40	95	76	Calculado (%) Encontrado (%)	68,64 68,67	6,86 6,88	11,44 11,24
511,56	123	41	Calculado (%) Encontrado (%)	63,39 63,19	6,50 6,54	8,21 8,26
393,47	82	60	Calculado (%) Encontrado (%)	70,20 70,00	6,92 7,01	10,68 10,58
407,49	101	85	Calculado (%) Encontrado (%)	70,73 70,93	7,17 7,29	10,31 10,19
409,47	150	65	Calculado (%) Encontrado (%)	67,46 67,47	6,65 6,68	10,26 10,14
421,52	100	57	Calculado (%) Encontrado (%)	71,23 71,04	7,41 7,47	9,97 9,81
397,46	164	86	Calculado (%) Encontrado (%)	64,48 66,26	6,85 6,87	10,57 10,50

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar		Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72490		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	base	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	367,40
72692		$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	maleato	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$	511,56
72617			base	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	393,47
72377			base	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	407,49
72391			base	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	409,47
72398			base	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$	421,52
72534		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	base	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	397,46

-9 OCT 1974



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
367,40	95	76	Calculado (%)	68,64	6,86	11,44
			Encontrado (%)	68,67	6,83	11,24
511,56	123	41	Calculado (%)	63,39	6,50	8,21
			Encontrado (%)	63,19	6,54	8,26
393,47	82	60	Calculado (%)	70,20	6,92	10,68
			Encontrado (%)	70,00	7,01	10,58
407,49	101	35	Calculado (%)	70,73	7,17	10,31
			Encontrado (%)	70,93	7,29	10,19
409,47	150	65	Calculado (%)	67,46	6,65	10,26
			Encontrado (%)	67,47	6,68	10,14
421,52	100	57	Calculado (%)	71,23	7,41	9,97
			Encontrado (%)	71,04	7,47	9,81
397,46	164	36	Calculado (%)	64,48	6,85	10,57
			Encontrado (%)	66,26	6,87	10,50

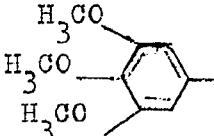
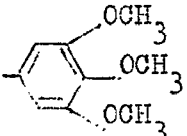

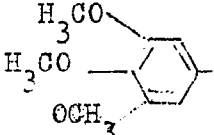

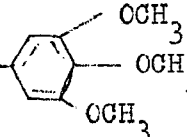

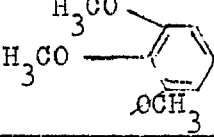



22 AGO. 1961

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	-N ^{R₁} -N ^{R₂}	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
								Calculado (%)	Encontrado (%)	C	H
72539		-N(C ₂ H ₅) ₂	base	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₄	425,51	167	50	Calculado (%) Encontrado (%)	67,47 67,91	7,34 7,28	9,88 9,97
72414			base	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₄	423,50	154	71	Calculado (%) Encontrado (%)	68,06 67,86	6,90 6,92	9,92 9,75
72413			base	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₄	437,52	143	60	Calculado (%) Encontrado (%)	68,63 68,43	7,14 7,06	9,61 9,45
72525			maleato	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₉	555,57	154	74	Calculado (%) Encontrado (%)	60,53 60,72	5,99 5,89	7,56 7,63
72412			base	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄	451,55	136	55	Calculado (%) Encontrado (%)	69,15 69,35	7,37 7,48	9,31 9,11

TABLA II (continuación)

Número de Código	Ar	$ \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} $	Forma	Fórmula Empírica	Peso molecular
72539		$-N(C_2H_5)_2$	base	$C_{24}H_{31}N_3O_4$	425,5
72414			base	$C_{24}H_{29}N_3O_4$	423,5
72413			base	$C_{25}H_{31}N_3O_4$	437,5
72525			maleato	$C_{28}H_{33}N_3O_9$	555,5
72412			base	$C_{26}H_{33}N_3O_4$	451,5

22 AGO.



Peso molecular	Punto de fusión, (°C)	Rendimiento, (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
425,51	167	50	Calculado (%)	67,47	7,34	9,88
			Encontrado (%)	67,91	7,28	9,97
423,50	154	71	Calculado (%)	68,06	6,90	9,92
			Encontrado (%)	67,86	6,92	9,75
437,52	143	60	Calculado (%)	68,63	7,14	9,61
			Encontrado (%)	68,43	7,06	9,45
555,57	154	74	Calculado (%)	60,53	5,99	7,56
			Encontrado (%)	60,72	5,89	7,63
451,55	136	55	Calculado (%)	69,15	7,37	9,31
			Encontrado (%)	69,35	7,48	9,11

22 AGO 1974



Los compuestos de fórmula I se han ensayado en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades analgésicas, antihipertensivas, antisecretoras gástricas, antiinflamatorias, antibroncoconstrictoras y anti-
5 colinérgicas, espasmolíticas, sedantes, antiulcerosas, vasodilatadoras, estimulantes del sistema nervioso central, antiarrítmicas, diuréticas y antihistamínicas.

1º) Propiedades analgésicas

Los compuestos de fórmula I, administrados
10 por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de contracciones dolorosas consecutivas a la inyección intraperitoneal de ácido acético.

A modo de ejemplo, la tabla III siguiente muestra los resultados obtenidos por administración de
15 100 mg/kg/p.o. de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de reducción del número de contracciones dolorosas.
72 491	65
20 72 523	45
72 391	60
72 617	70
72 487	80
72 663	60
72 603	50
72 708	60
25 72 574	45

22 ABO 1974

2º) Propiedades antihipertensoras

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral a la rata con hipertensión, son capaces de disminuir la presión arterial sistólica.

5 A modo de ejemplos, se indican en la tabla IV siguiente los resultados obtenidos por administración de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA IV

10

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	% de ratas con hipertensión cuya presión arterial sistólica se hace volver a la normal
72 491	200	50
15 72 414	150	75
72 525	200	50
72 526	100	75
72 568	200	50
72 479	200	50
20 72 457	200	50

3º) Propiedades antisecretoras gástricas

25 Administradas por vía intraduodenal a las ratas, los compuestos de fórmula I son capaces de re-



22 AGO 1974

ducir la secreción gástrica medida después de una ligadura de Shay.

A modo de ejemplos, en la tabla V siguiente se dan los resultados obtenidos por administración de 50 mg/kg/i.d. de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA V

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de reducción del volumen de la secreción gástrica, %
72 493	25
72 494	25
72 523	25
72 487	40

4º) Propiedades antiinflamatorias

Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local provocado por inyección subplantar de un agente flogógeno, tal como la carragenina, en la rata, tras la administración oral de los compuestos de fórmula I.

En la tabla VI siguiente se indica, a modo de ejemplos, los resultados obtenidos, en tanto por ciento de reducción del edema subplantar por carragenina,

22 AGO. 1974

por administración de 100 mg/kg/p.o. de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA VI

5

10

15

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de reducción del edema subplantar, %
72 494	40
72 488	50
72 526	55
72 447	40
72 366	60
72 712	70
72 390	60

5ª) Propiedades antibroncoconstrictoras y anticolinérgicas

20

Inyectados por vía intravenosa e intraduodenal, los compuestos de fórmula I son capaces de oponerse a la broncoconstricción provocada en cobayas por inyección intravenosa de acetilcolina, y evaluada según el método de Konzett.

25

A modo de ejemplos, en la tabla VII que sigue se indican los resultados obtenidos por administración de diferentes compuestos de fórmula I.

22 AGO 1974

TABLA VII

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Tanto por ciento de inhibición de la broncoconstricción
5	72 573	5 mg/kg/i.v.	100
	72 412	100 mg/kg/i.d.	80
	72 414	100 mg/kg/i.d.	50
	72 525	100 mg/kg/i.d.	80
10	72 534	100 mg/kg/i.d.	50
	72 391	100 mg/kg/i.d.	100
	72 398	100 mg/kg/i.d.	100
	72 487	100 mg/kg/i.d.	60
	72 526	100 mg/kg/i.d.	75
15	72 447	100 mg/kg/i.d.	50
	72 540	100 mg/kg/i.d.	50
	72 603	100 mg/kg/i.d.	50
	72 708	100 mg/kg/i.d.	90
	72 457	100 mg/kg/i.d.	80
20	72 736	10 mg/kg/i.v.	90
	72 727	100 mg/kg/i.d.	100

6^a) Propiedades espasmolíticas

25 Los compuestos de fórmula I, introducidos en

22 AGO. 1974



el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción constrictora del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de la rata. Esta actividad se aprecia tomando la papaverina como patrón.

5 Así, los compuestos de números de código 72 573, 72 708 y 72 736, presentan una actividad espasmolítica equivalente a la de la papaverina.

7º) Propiedades sedantes

10 Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral al ratón, reducen el número de exploraciones en el recinto de evasión.

 Como ejemplos, en la tabla VIII que sigue se indican los resultados obtenidos por administración de 100 mg/kg/p.o. de diferentes compuestos de fórmula I.

15

TABLA VIII

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de reducción del número de exploraciones en el recinto de evasión, %
72 464	30
72 377	30
72 391	50
72 663	30
72 540	30
72 603	30
72 712	40
72 692	30

20

25

22 AGO 1974

8a) Propiedades antiulcerosas

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía intraduodenal, reducen la superficie de las ulceraciones provocadas por ligaduras del píloro en la rata (úlceras de Shay).

Como ejemplos, en la tabla IX que sigue se indican los resultados obtenidos por administración de 50 mg/kg/i.d. de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA IX

10

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de reducción de la úlcera de Shay, %
72 377	55
72 398	25
72 490	30
72 488	25
72 526	40
72 447	35
72 603	35
72 359	35
72 366	40
72 712	55
72 708	30
72 390	40
72 479	30
72 457	30
72 574	45
72 736	30

15

20

25

22 AGO 1974

9ª) Propiedades vasodilatadoras

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

Como ejemplos, en la yabla X que sigue se muestran los tantos por ciento de aumento del caudal del corazón aislado de cobayas, obtenidos añadiendo diferentes compuestos de fórmula I al líquido de perfusión, a la concentración de 1 microgramo por ml.

TABLA X

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de aumento del caudal del corazón aislado de cobayas, %
72 490	140
72 479	80
72 478	50
72 692	60

10ª) Propiedades estimulantes del sistema nervioso central

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral al ratón, provocan un aumento del número de salidas en el recinto de evasión.

22 ABO



Así, tras la administración de 100 mg/kg/p.o. de los compuestos de números de código 72 457 y 72 736, se observa un aumento del 30% del número de salidas en el ensayo de evasión.

5 11^a) Propiedades antiarrítmicas

Administrados por vía intraperitoneal, los compuestos de fórmula I son capaces de proteger al ratón contra las fibrilaciones ventriculares provocadas por inhalación de cloroformo.

10 Como ejemplos, los compuestos de números de código 72 488, 72 568 y 72 479, presentan una DE 50 de 200 mg/kg/i.p.

12^a) Propiedades diuréticas

15 Los compuestos de fórmula I, -administrados por vía oral al ratón, simultáneamente con un volumen de 1 ml de disolución isotónica de cloruro de sodio por 25 g de peso corporal, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitida con relación a unos testigos, midiéndose este volumen durante las 6 horas que siguen a la
20 administración.

A modo de ejemplos, se indican en la tabla XI siguiente los resultados obtenidos tras la administración de 25 mg/kg/p.o.

25

22 MAR 1974

TABLA XI

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de aumento de la eliminación de orina, %
72 447	70
72 003	45
72 457	45
72 692	70

5

10

13^a) Propiedades antihistamínicas

Los compuestos de fórmula I, introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción constrictora de la histamina sobre el ileon aislado del cobaya. Esta actividad se aprecia tomando la prometazina como referencia.

15

A modo de ejemplo, el compuesto de número de código 72 366 presenta una actividad equivalente a la de la prometacina.

20

Además, como se deduce de una comparación entre las dosis farmacológicamente activas citadas anteriormente, y las dosis letales indicadas en la tabla XII que sigue, el margen entre las dosis citadas es suficiente para permitir el empleo en terapéutica de los compuestos de fórmula I.

25



TABLA XII

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada mg/kg/p.o.	Tanto por ciento de mortalidad, %
5	72 491	2 000	0
	72 493	2 200	~ 50
	72 573	1 250	~ 50
	72 494	2 000	0
10	72 464	2 000	0
	72 523	2 000	0
	72 412	2 000	0
	72 414	1 800	~ 50
	72 525	2 000	~ 10
15	72 534	2 000	0
	72 377	2 000	0
	72 391	2 000	0
	72 398	2 000	0
	72 490	1 800	~ 50
20	72 617	2 600	~ 50
	72 487	1 825	~ 50
	72 488	2 000	0
	72 526	1 400	~ 50
	72 568	1 425	~ 50
25	72 663	1 800	~ 50


22 ABO


TABLA XII (Continuación)

	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada mg/kg/p.o.	Tanto por ciento de mortalidad, %
5	72 447	2 000	0
	72 540	2 000	0
	72 603	2 000	0
	72 359	2 000	0
10	72 366	2 000	0
	72 712	2 000	0
	72 708	1 600	~ 50
	72 390	2 000	0
	72 479	2 000	0
15	72 457	2 000	0
	72 478	2 000	0
	72 574	2 200	~ 50
	72 692	1 400	~ 50
	72 736	2 000	~ 50
20	72 727	2 000	0

Los compuestos de fórmula I están indicados en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, los espasmos viscerales, el asma, la ansiedad, el nerviosismo, los dolores inflamatorios, los dolores de orígenes

22 ABO



diversos, las insuficiencias circulatorias, la arritmia cardíaca, la hipertensión, los edemas, la alergia y la astenia.

5 Se administrarán por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 10 a 400 mg de principio activo (1 a 6 por día), suspensiones que contienen de 0,5 a 5% de principio activo (1 a 6 cucharadas soperas por día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 5 a 50 mg.
10 de principio activo (1 a 3 por día) y por vía rectal en forma de supositorios que contiene de 10 a 200 mg. de principio activo (1 a 3 por día).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 3 de Julio de 1973, bajo el Nº 73 24 388,
15 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

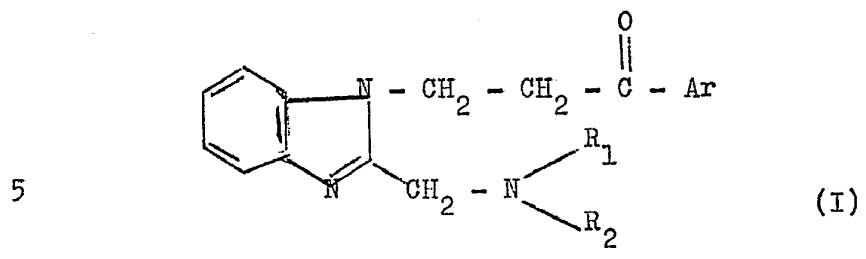
REIVINDICACIONES

20 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:

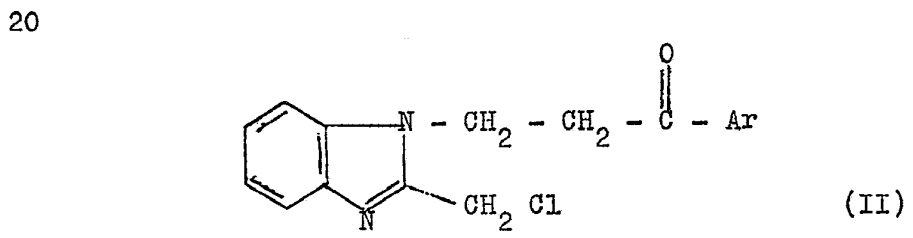
25 1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del aminometil-2-bencimidazol de fórmula:

Re

22 ABO. 1974



10 en la que Ar representa un núcleo fenilo eventualmente
sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno
o varios radicales alcohilo que contienen de 1 a 4 átomos
de carbono, o por uno o varios grupos alcoxi, cada uno de
los cuales contiene como máximo 4 átomos de carbono; R₁ y
R₂ representan, individualmente, un radical alcohilo que
comprende de 1 a 4 átomos de carbono, o forman, conjunta-
mente con el átomo de carbono al que están unidos, un ra-
dical heterocíclico seleccionado entre los siguientes:
15 piperidino, pirrolidino, morfolino y hexametenimino, ca-
racterizado porque comprende condensar un derivado de clo-
rometil-2-benzimidazol de fórmula:

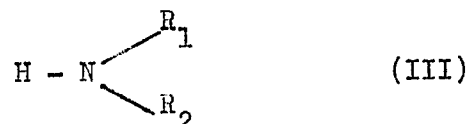


25

Re



con una amina de fórmula III:

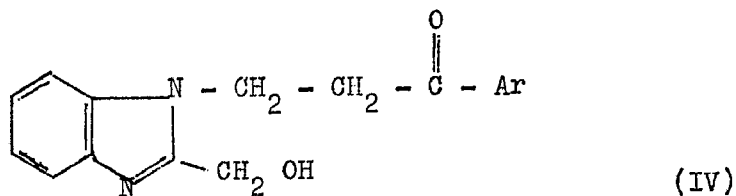


5

en la que los símbolos R_1 , R_2 y Ar tienen el mismo significado que en la fórmula I.

2ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de fórmula (I) según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los derivados de fórmula (II) se obtienen haciendo reaccionar un derivado de hidroximetil-2-bencimidazol de fórmula:

15



20

donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula I, con cloruro de tionilo de fórmula V:



25

Reg

9-8-74

- 30 -

22 AGO. 1974



3ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DEL AMINOMETIL-2-BENCIMIDAZOL".

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

5 Esta Memoria consta de treinta y una hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 AGO. 1974
P.A.

10

Fernando de Ezaburu
Por Poder

15

20

25

Rg

9-8-74
I F-T