



442801

P.- 61.704  
E: 4253-  
RC/JPK/ST  
BENZIMIDAZOLES

COD//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE,  
Francia

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE  
PRINCIPAL Nº 416.614, SOLICITADA el 5 de JULIO de  
1.973, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
(BENZOIL-2-ET-1'-IL)-1-(CINAMIL-4''-PIPERAZIN-1''-  
-IL-METIL)-2-BENCIMIDAZOLES"

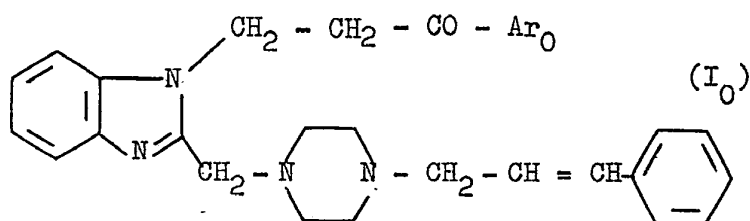
13-11-75

- 1 -



La solicitud principal tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos (benzoil-2'-et-1'-il)-1-(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-bencimidazoles que responden a la fórmula general (I<sub>0</sub>):

5



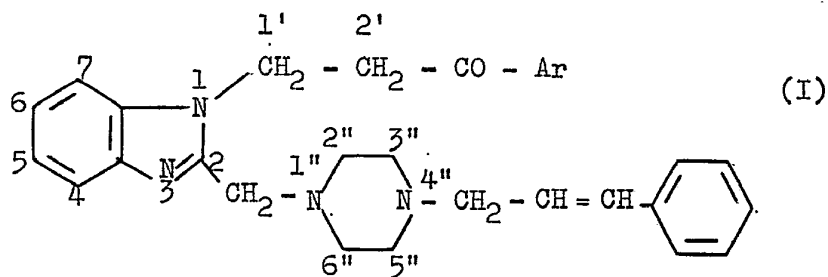
10

en la cual Ar<sub>0</sub> designa un radical fenilo eventualmente sustituido.

15

La presente solicitud tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos de la misma estructura que responden a la fórmula general (I):

20



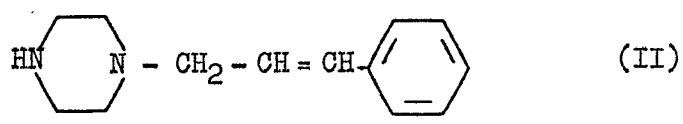
25



en la cual Ar representa un radical  $\alpha$ -furilo o  $\alpha$ -tienilo.

El procedimiento según el invento consiste en alcoholar una piperazina monosustituida de fórmula (II):

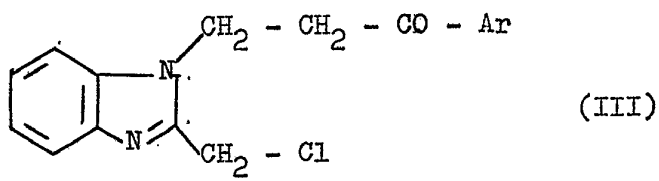
5



10

con ayuda de un bencimidazol de fórmula (III):

15

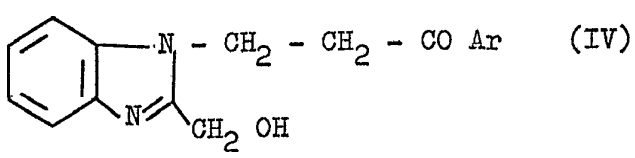


donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula general (I).

20

Los compuestos de fórmula (III), son nuevos y se obtienen por halogenación de un compuesto de fórmula (IV):

25



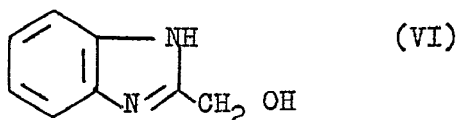


con ayuda del cloruro de tionilo de fórmula (V):



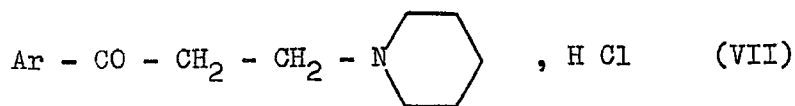
5 Por último los compuestos de fórmula (IV), también nuevos, resultan de la alcoholación del bencimidazol-2-il-metanol que responde a la fórmula (VI):

10



con una base de Mannich de fórmula (VII):

15



20 donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

A continuación se dan las preparaciones de los compuestos según el invento, obtenidos en forma de su dimaleato.

25 Preparación del dimaleato de  $\alpha$ -furoil)-2'-et-1'-il7-



-1-(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-bencimidazol

Número de código: 73 0457.

5 Primera Etapa:  $\angle(\alpha$  -furoil)-2'-et-1'-il-1-bencimidazol-2-il-metanol. Número de código: 73 0460.

A una solución de 0,7 mol de clorhidrato de  $\alpha$  -fúril-piperidinoetilcetona en 750 ml de etanol y 500 ml de agua, se añaden 0,64 mol de bencimidazol-2-il-metanol. Después de un reflujo de 4 horas, el medio reactivo se congela y luego se filtra.

10 El compuesto obtenido se purifica por recristalización en alcohol absoluto.

- Punto de fusión: 155°C.

15 - Rendimiento: 56%

Segunda etapa:  $\angle(\alpha$  -furoil)-2'-et-1'-il-1-clorometil-2-bencimidazol. Número de código: 73 0461

A una suspensión de 0,18 mol del compuesto de número de código 73 0460 obtenido en la primera etapa, en 140 ml de cloroformo anhidro, se añade durante 1 hora y a 0°C, 0,36 mol de cloruro de tionilo en solución en 100 ml de cloroformo anhidro. Después de un contacto de 1 hora y media con retorno a la temperatura ambiente, se evapora el cloroformo. El residuo de evaporación se recoge con me-

25



tanol y se neutraliza con ayuda de bicarbonato de sodio. .  
A continuación se evapora el metanol, se recoge el re-  
siduo de evaporación con una mezcla de agua-cloroformo,  
se decanta y evapora.

5 El producto bruto obtenido se purifica por  
recristalización en alcohol isopropílico.

- Punto de fusión: 128°C.

- Rendimiento: 73%.

10 Tercera etapa: Dimaleato de  $\llbracket(\alpha\text{-furoil})\text{-}2'\text{-et-}1'\text{-il}\rrbracket\text{-}$   
1-(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-bencimidazol.

Número de código: 73 0457.

15 A una solución de 0,1 mol del compuesto de  
número de código 73 0461 obtenido en la segunda etapa,  
en 150 ml de acetato de etilo, se añaden 0,15 mol de  
carbonato de sodio y luego 0,12 mol de cinamil-1-pipera-  
zina. Después de un reflujo de 1 hora, el medio reaccio-  
nante se recoge con agua caliente. Se deja decantar, se  
seca la fase de acetato de etilo y se evapora el acetato  
20 de etilo.

El producto obtenido se salifica en acetona  
con ayuda de 0,2 moles de ácido maleico.

- Punto de fusión: 180°C.

- Rendimiento: 72%.

25 - Fórmula empírica:  $C_{36}H_{38}N_4O_{10}$

19 70



- Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	62,96	5,58	8,16
Encontrado (%)	63,16	5,59	7,95

10 Preparación del dimaleato de  $\alpha$ -tienoil)-2'-et-1'-il]-  
-1(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-bencimidazol

Número de código: 73 0466.

15 Primera etapa:  $\alpha$ -tienoil)-2'-et-1'-il]-1-bencimidazol-  
-2-il-metanol. Número de código: 73 0468.

A una solución de 0,7 mol de clorhidrato de  $\alpha$ -tienil-piperidinoetilcetona en 750 ml de etanol y 500 ml de agua, se añaden 0,64 mol de bencimidazol-2-il-  
20 -metanol. Después de un reflujo de 4 horas, el medio  
reaccionante se congela y luego se filtra.

El compuesto obtenido se purifica por recristalización en etanol.

- Punto de fusión: 150°C.

25

- Rendimiento: 55%.

13-11-75

- 7 -



19  
Segunda etapa:  $\llbracket(\alpha\text{-tienoil})\text{-}2'\text{-et-}1'\text{-il}\rrbracket\text{-}1\text{-clorometil-}$   
 $\text{-}2\text{-bencimidazol.}$  Número de código: 73 0469.

5 A una suspensión de 0,2 mol del compuesto  
de número de código 73 0468 obtenido en la etapa ante-  
rior, en 160 ml de cloroformo anhidro, se añaden a 0°C  
y en 1 hora, 0,4 mol de cloruro de tionilo en solución en  
120 ml de cloroformo anhidro. Después de un contacto de 2  
horas con retorno a la temperatura ambiente, se evapora  
el cloroformo. El residuo de evaporación se recoge en me-  
10 tanol y se neutraliza con ayuda de bicarbonato de sodio.  
A continuación, se evapora el metanol, se recoge el resi-  
duo de evaporación con agua y cloroformo, se decanta y  
evapora.

15 El producto bruto se purifica por recristali-  
zación en alcohol isopropílico.

- Punto de fusión: 143°C.

- Rendimiento: 60%.

20 Tercera etapa: Dimaleato de  $\llbracket(\alpha\text{-tienoil})\text{-}2'\text{-et-}1'\text{-il}\rrbracket\text{-}$   
 $\text{-}1\text{-(cinamil-}4''\text{-piperazin-}1''\text{-il-metil)}\text{-}2\text{-bencimidazol.}$

Número de código: 73 0466

25 A una solución de 0,11 mol del compuesto de  
número de código 73 0469 obtenido en la etapa anterior,  
en 150 ml de acetato de etilo, se añaden 0,15 mol de car-  
bonato de sodio y luego 0,13 mol de cinamil-1-piperazina



en solución en 80 ml de acetato de etilo. Después de un reflujo de 1 hora, el medio reaccionante se recoge con agua caliente. Se deja decantar, se seca la fase de acetato de etilo y se evapora el acetato de etilo.

5 El producto bruto se salifica en acetona con ayuda de 0,22 mol de ácido maleico.

- Punto de fusión: 175°C.

- Rendimiento: 72%.

- Fórmula empírica:  $C_{36}H_{38}N_4O_9S$ .

10 - Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	61,52	5,45	7,97
Encontrado (%)	61,48	5,58	7,67

15

Los compuestos de fórmula (I) se han ensayado en animales de laboratorio y han mostrado propiedades antibroncoconstrictoras, analépticas respiratorias, espasmolíticas, antiulcerosas y antisecretorias gástricas.

20

#### 1º) Propiedades antibroncoconstrictoras

25

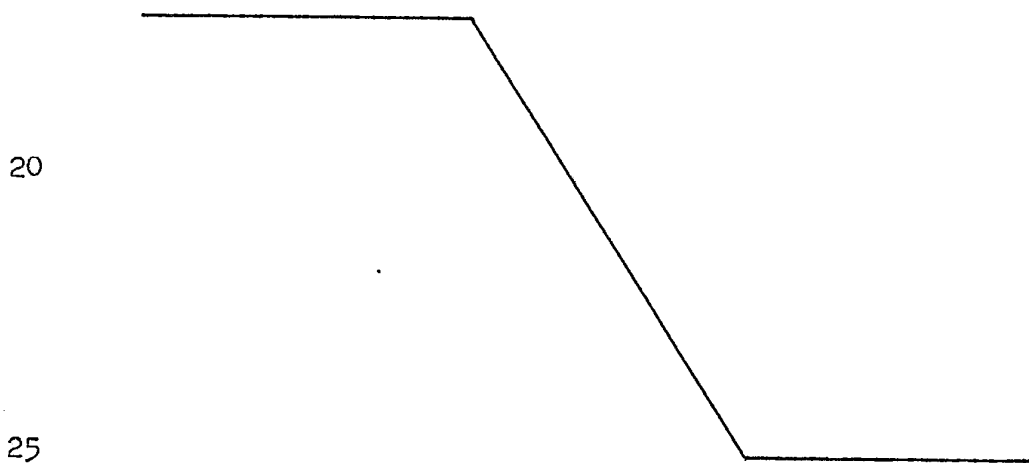
Inyectados por vía intravenosa o intraduode-



nal, los compuestos de fórmula (I) son capaces de oponerse a la broncoconstricción provocada en la cobaya anestesiada con etiluretano al 20% (1,5 g/kg por vía intraperitoneal), por inyección intravenosa de histamina (10 µg/kg/i.v.), acetilcolina (40 µg/kg/i.v.), bradiquina (5 µg/kg/i.v.) o serotonina (20 µg/kg/i.v.).

Estas propiedades se observan igualmente administrando los compuestos de fórmula (I) por vía oral, en la cobaya despierta sometida a un aerosol de histamina (exposición durante 10 minutos a un aerosol obtenido a partir de una solución acuosa con glicerina al 10% de histamina al 0,4%), siendo el criterio de actividad la protección total del descenso producido por el broncoespasmo.

Los resultados obtenidos por administración de los compuestos de fórmula (I) están consignados en la Tabla I siguiente:



19 NOV 1971

TABLA I

Número de código del compuesto ensayado.	Agente bronco-constrictor	Dosis administrada o DE 50	Porcentaje de inhibición de la broncoconstricción (%)	Duración
73 0457	Aerosol de histamina	100 mg/kg/p.o.	100	> 6 horas
	Histamina	DE50 = 0,5 mg/kg/iv 12,5 mg/kg/id	- 100	15 a 50 mn 120 a 180 mn
	Acetylcolina	DE50 < 4 mg/kg/iv 12,5 mg/kg/id	- 70	- > 90 minutos
	Bradiquinine	8 mg/kg/iv	75	-
	Serotonina	DE50 < 4 mg/kg/iv	-	-
	73 0466	Acetylcoline	100 mg/kg/id	100
Histamina		25 mg/kg/id	50	-



29) Propiedades analépticas respiratorias

5 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa en el conejo despierto, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria morfínica (inyección por vía subcutánea de 50 mg/kg de clorhidrato de morfina).

10 La Tabla II siguiente compara los resultados obtenidos con el compuesto de número de código 73 0457 y un analéptico respiratorio muy conocido, la preteamida comercializada con la marca MICORENE.

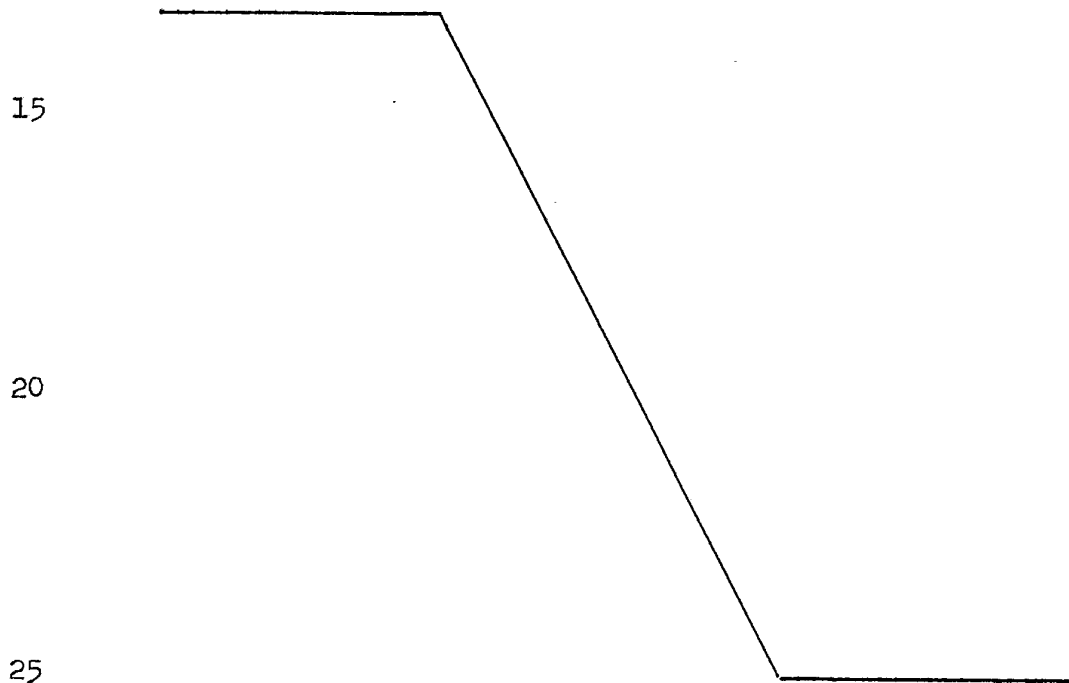




TABLA II

Compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/i.v.)	Porcentaje de aumento (%)		Duración del efecto (min.)	Dosis administrada DL 50 (ratón)
		Frecuencia respiratoria	Amplitud respiratoria		
73 0457	10	+ 130	+ 80	25	$\frac{10}{2000}$
MICORENE	10	+ 47	+ 70	7	$\frac{10}{1000}$



Resulta de esta comparación que el compuesto según el invento es un analéptico respiratorio superior a la preteamida (MICORENE).

5      3º) Propiedades espasmolíticas

El compuesto de número de código 73 0457, introducido en el medio de supervivencia, es capaz de oponerse a la acción contracturante de la histamina y de la bradiquina sobre el íleon de cobaya, siendo la DI 50 0,16  $\mu\text{g/ml}$  y 3,1  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente evitando los espasmos del útero de rata inducidos por la serotonina (D.I. 50 = 0,80  $\mu\text{g/ml}$ ) y contrarrestan el efecto de contracción de la acetilcolina sobre el duodeno de rata (DI 50 = 0,8  $\mu\text{g/ml}$ ).

4º) Propiedades anti-ulcerosas

a) Úlceras de tensión: Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral, reducen la superficie de las úlceras provocadas en la rata puesta en tensión.

Así, el compuesto de número de código 73 0466 administrado en dosis de 5 mg/kg/po, reduce un 78% la superficie de las úlceras provocadas por la puesta en tensión de 7 horas.

b) Úlceras de Shay: Los compuestos de fórmula (I), admi-



nistrados por vía intraduodenal reducen la superficie de las úlceras inducidas en la rata por ligadura del píloro.

Así, el compuesto de número de código 73 0466 administrado en dosis de 20 mg/kg/i.d. disminuye en 80% la úlcera de Shay.

50) Propiedades antisecretorias gástricas:

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

Como ejemplo, el compuesto de número de código 73 0466 administrado en dosis de 2 mg/kg/i.d., reduce en 28% el volumen de la secreción gástrica.

Además, siendo los compuestos de fórmula (I) poco tóxicos, como se destaca de la Tabla III siguiente, es suficiente la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales para estos compuestos, para permitir su utilización en terapéutica.

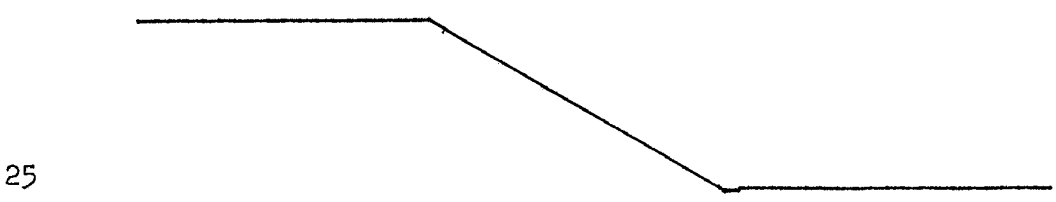




TABLA III

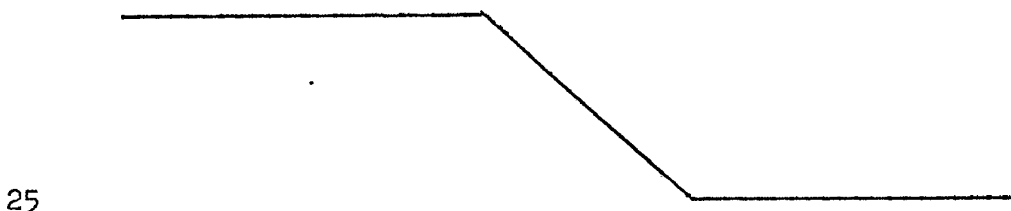
Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada-(ratón)		Porcentaje de mortalidad (%)	
	Via oral (mg/kg)	Via intravenosa DE 50(mg/kg)	Via oral	Via intravenosa
73 0457	2 000	48 + 2,5	0	~50
73 0456	2 000	-	30	-

19 NOV 1975

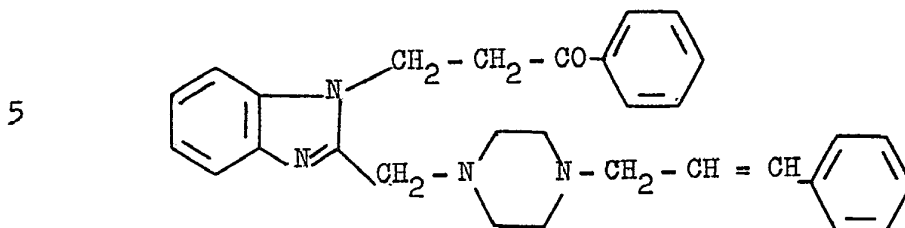
Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento del asma, insuficiencias respiratorias, espasmos viscerales, úlceras gastroduodenales e hiperclorhidrias.

5 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 50 a 400 mg de principio activo (1 a 5 por día), en forma de gotas que contienen de 0,5 a 5% de principio activo (20 a 60 gotas- 1 a 3 veces por día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen 10 a 250 mg de principio activo (1 a 3 por día) y por vía rectal en forma de supositorios que contienen 25 a 200 mg de principio activo (1 a 3 por día).

15 Además, la actividad antibroncoconstrictora y analéptica respiratoria por una parte y la actividad antisecretoria gástrica y antiulcerosa por otra parte, los compuestos según el invento se han comparado a las actividades de un compuesto representativo de los compuestos descritos en la solicitud de la patente principal, respondiendo esta compuesto a la fórmula siguiente:



79 NO  
1975



y que posee el número de código 7 110.

10

A) Actividad antibroncoconstrictora y analéptica respiratoria.

15 - Las propiedades antibroncoconstrictoras se han ensayado en la cobaya anestesiada y en la cobaya despierta.

- en la cobaya anestesiada

20 El antagonismo ejercido por los productos estudiados frente a una broncoconstricción debida a la inyección intravenosa de acetilcolina, histamina o bradiquinina se ha medido según el método de Konzett y Rössler.

Los productos estudiados se han administrado por vía intraduodenal o intravenosa.

25 - en la cobaya despierta:



79 M

La actividad por vía oral de los productos estudiados se ha evaluado por el porcentaje de animales totalmente protegidos contra el descenso provocado por un broncoespasmo, obtenido por exposición de cobayas a un aerosol de acetilcolina o de histamina.

- Las propiedades analépticas respiratorias se han estudiado en el conejo despierto sometido a una depresión respiratoria morfínica. Los productos estudiados se han administrado por vía intravenosa.

Los resultados obtenidos se recogen en las Tablas IV y V siguientes.

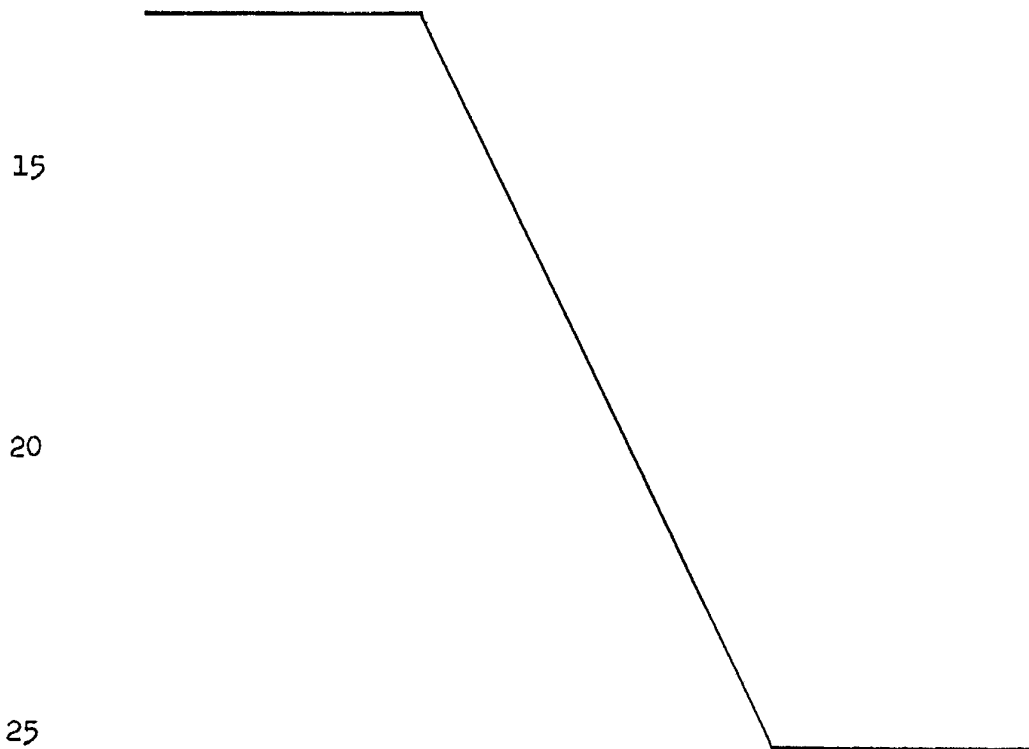


TABLA IV

Prueba farmacológica		Compuesto según el invento		Compuesto según la solícitud principal	
		730457	730466	7110	
Toxicidad aguda en el ratón (p.o.)		0 % a 2 000	30 % a 2 000	30 % a 4 800	
Acción antibroncoconstrictora	cobaya amestada	Acetilcolina (i.v.)	i.v. 0,0625 → 63 % > 2 H 30 i.d. 12,5 → 70 % > 90 mn	i.v. 2,4 = D.E. 50 i.d. 25 → 95 % > 30 mn i.d. 30 → 0	
		Histamina (i.v.)	i.v. 0,0625 = D.E. 50	i.d. 25 = D.E. 50	
	cobaya despierta	Bradiquinina (i.v.)	i.v. 8 → 75 %	-	i.d. 30 = D.E. 50
		Acetylcolina (aerosol)	p.o. 12,5 → 50 %	p.o. 50 → 100 %	-
		Histamina (aerosol)	p.o. 1,56 → 50 %	p.o. 50 → 67 %	-

Las dosis están expresadas en mg/kg (p.o. = vía oral; i.v. = vía intravenosa; i.d. = vía intraduodenal).



TABLA V

Compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/i.v.)	Porcentaje de aumento (%)		Duración del efecto (mn)
		frecuencia respiratoria	amplitud respiratoria	
Compuesto según el invento 73 0457	10	+ 130	+ 80	25
Compuesto según la solicitud principal 7110	4	0	0	0



Comparativamente con el compuesto según la solicitud principal, los dos compuestos según el invento portadores de un radical  $\alpha$ -furilo o  $\alpha$ -tienilo poseen propiedades antibroncoconstrictoras, más durables y se emplean en dosis más débiles. Así, frente a la broncoconstricción de la acetilcolina en la cobaya anestesiada, el compuesto de número de código 73 0457 actúa a una dosis 38 veces inferior a la del compuesto de número de código 7110.

Además, los compuestos de número de códigos 73 0457 y 73 0466 se muestran activos en este mismo ensayo, tanto por vía intravenosa como por vía intraduodenal, mientras que el compuesto 7110 actúa únicamente por vía intravenosa.

Además, el compuesto 73 0457 se diferencia del compuesto 7110 por su importante actividad analéptica respiratoria.

B) Actividad antisecretoria gástrica y antiulcerosa

- La actividad antisecretoria gástrica se ha investigado en la rata despierta provista de una ligadura pilórica de 4 horas, según Shay y colaboradores.

Se ha medido por las disminuciones de volumen, de concentración y del caudal de ácido libre de la bolsa



gástrica. Los compuestos ensayados se han administrado por vía intraduodenal.

5 - La actividad antiulcerosa se ha medido por el porcentaje de protección (todo o nada) frente a las úlceras provocadas en la rata por ligadura del píloro (úlceras de Shay) o por una puesta en tensión de 7 horas.

Los productos se han administrado por vía intraduodenal (úlceras de Shay) o por vía oral (úlceras de tensión).

10 Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla VI siguiente.

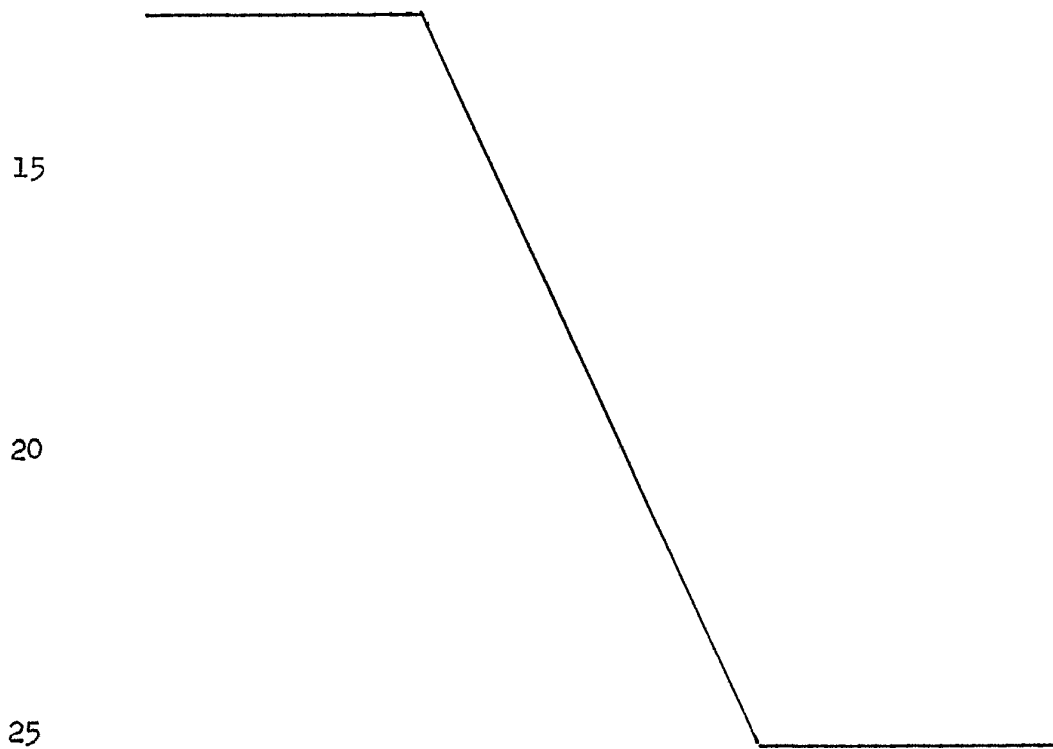


TABLA VI

compuestos ensayados		Via	730457	730466	7110
actividad farmacológica					
acción anti-secretoria gástrica	volumen concentración de ácido libre capacidad de ácido libre	id. id. id.	11,5 = D.E. 50 55 = D.E. 50 15 = D.E. 50	2 (- 28 %) 2 inactivo 2 (- 30 %)	2,5 = D.E. 50 4,5 (-53 %) 1,5 (- 43 %)
acción anti-ulcerosa	úlceras de Shay úlceras de tensión de 7 h	id. po	50 0 50 - 63 %	20 - 33 % 5 - 38 %	28,5 = D.E. 50 4,2 = D.E. 50

Las dosis están expresadas en mg/kg.

i.d. = vía intraduodenal

p.o. = vía oral.



19 NO



Comparativamente con el compuesto de número de código 7110, los compuestos ensayados según el invento presentan propiedades antisecretorias y antiulcerosas inferiores.

5 Finalmente, los compuestos de números de código 730 457 y 730 466 se distinguen de los derivados según la solicitud de patente principal por sus importantes propiedades antibroncoconstrictoras y analépticas respiratorias y por su menor actividad antisecretoria  
10 gástrica y antiulcerosa.

Los compuestos según el invento están por tanto indicados esencialmente en el tratamiento de afecciones respiratorias (asma), mientras que los compuestos según la solicitud principal están indicados esencialmente  
15 en terapéutica antiulcerosa.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 21 de Noviembre de 1.974, bajo el número 74/38292, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25 Los puntos de invención propia y nueva que

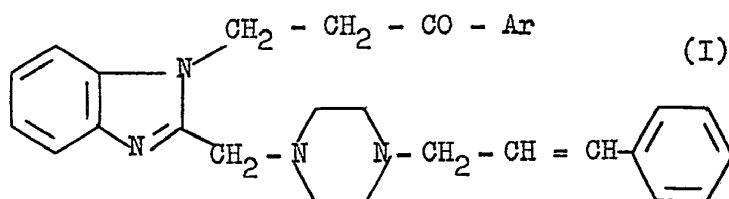
19 NOV 1975



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:

1<sup>a</sup>.- Mejoras introducidas en el objeto de la  
5 patente principal nº 416.614, solicitada el 5 de Julio de 1.973, por: "Procedimiento de preparación de (benzoil-2-et-1'-il)-1-(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-benzimidazoles", de fórmula general (I):

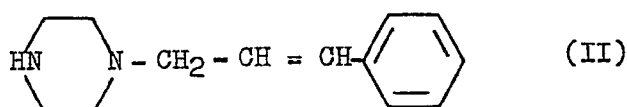
10



15

en la cual Ar representa un radical  $\alpha$ -furilo o  $\alpha$ -tienilo, caracterizadas porque comprenden alcoholar una piperazina monosustituida de fórmula (II):

20



25

*Handwritten signature or mark.*

13-11-75

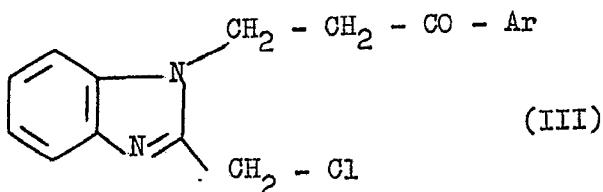
- 26 -

19 NOV



con ayuda de un bencimidazol de fórmula (III):

5



10

donde Ar tiene el mismo significado que en la fórmula general (I).

15

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 416.614, solicitada el 5 de Julio de 1.973, por: "Procedimiento de preparación de (benzoil-2-et-1'-il)-1-(cinamil-4"-piperazin-1"-il-metil)-2-benzimidazoles".

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

20

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

Madrid,

19 NOV. 1975

P.A.

25

Alberto de Elizaburu  
Por Foda

13-11-75  
IGF.

- 27 -