

(19) OFICIUL DE STAT  
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
București

ROMANIA



(11) Nr. brevet: **109736 B1**  
(51) Int.Cl.<sup>6</sup> C 07 D 403/14

(12)

## BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **148010**

(22) Data de depozit: **15.07.91**

(30) Prioritate: 26.07.90 FR 90 - 09563

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
30.05.95 BOPI nr. 5/95

(45) Data publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
EP 0246126 A<sub>1</sub>

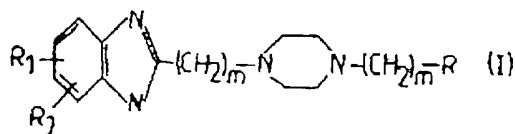
(71) Solicitant: Laboratorios del dr. Esteve S.A., Barcelona, ES

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Maria Rosa Cubereres-Altisent, Jordi Frigola - Constausa, Juan Pares - Corominas, ES

(54) Derivați de benzimidazol și procedee pentru prepararea acestora

(57) Rezumat: Invenția se referă la noi derivați de benzimidazol, cu formula generală (I):



în care: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen sau halogen sau un radical alchil inferior, radical hidroxi, alcoxi, alchilcarboxilat, radical aril sau aril substituit; n poate lua valorile 0 sau 1; m poate lua valorile de la 2 până la 4 și R este un heterociclu de 5 atomi, conținând 1, 2 sau 3 atomi de azot; precum și sărurile lor, acceptabile farmaceutic. Invenția se referă, de asemenea, la procedee pentru prepararea acestor compuși

Revendicări: 6

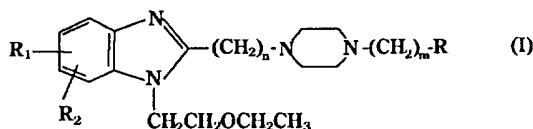
RO 109736 B1



Invenția se referă la noi derivați de benzimidazol având importante proprietăți antihistaminice și la procedee pentru prepararea acestora.

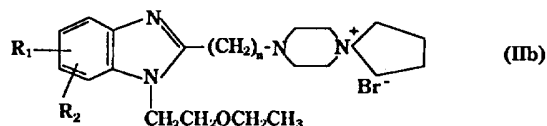
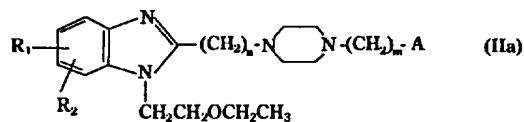
Se cunosc derivați de benzimidazol cu diferite activități biologice, ca de exemplu, activități analgezice și antiinflamatorii (Japan Kokai 75-126682), activitate antisecretorie gastrică (EP 246126 și EP 5129); activitate antihistaminică (JI Jilek și co., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1988, 53, 870-73; US 4200641; R.Iemura și co., *J. Med. Chem.*, 1986, 19, 1178-1183; R.Iemura și co., *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, 24, 31-37).

Invenția extinde gama derivaților de benzimidazol cu formula I:



în care:  $\text{R}_1$  și  $\text{R}_2$  sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen sau halogen sau un radical alchil inferior, radical hidroxi, alcoxi, alchilcarboxilat, radical aril sau aril substituit;  $n$  poate lua valori 0 sau 1;  $m$  poate lua valorile de la 2 până la 4, și  $\text{R}$  este un heterociclu de 5 atomi, conținând 1, 2 sau 3 atomi de azot; precum și sărurile lor acceptabile farmaceutice.

Un obiect al invenției îl constituie un procedeu pentru prepararea derivaților de benzimidazol cu formula generală I, prin tratarea unui compus cu formula generală IIa sau IIb:

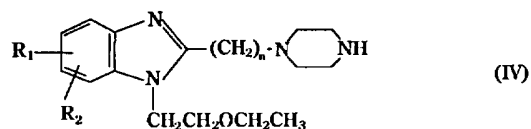


în care:  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $m$  și  $n$  au semnificațiile de mai sus, iar  $\text{A}$  reprezintă un atom de halogen sau o grupare detașabilă, aleasă dintre tosiloxi sau mesiloxi, cu un compus cu formula III:



în care  $\text{R}$  are semnificațiile de mai sus.

Un alt obiect al invenției îl constituie de asemenea un procedeu pentru prepararea derivaților de benzimidazol cu formula generală I de mai sus, prin tratarea unui compus cu formula generală IIa cu 2,5-dimetoxitetrahydrofuran sau prin tratarea unui compus cu formula generală IV:



în care:  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  și  $n$  au semnificațiile menționate mai sus, cu un compus cu formula generală V:



în care:  $\text{B}$  reprezintă un atom de halogen sau o grupare detașabilă, aleasă dintre tosiloxi sau mesiloxi.

Derivați preferați de benzimidazol sunt:  
 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazinil/benzimidazol; 1-2-etoxietil)-2/4-(4-(imidazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(1,2,4-triazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-sulfopirazol-1-il)butil)piperatin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-etiloxycarbonilpirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(piperazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(pirol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-etiloxycarbonilpirazolpirazol-1-il)butil)piperazin-1-il/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4,5-diclorimidazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol.

Derivați de benzimidazol cu formula I de mai sus pot fi utilizați sub formă de compoziții farmaceutice ca medicamente antihelmintice.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că realizează noi derivați de benzimidazol, și a n u m e 1 - ( 2 - e t o x i e t i l ) - 2 - (alchilpiperazinilalchilazoli)-benzimidazoli, compuși care prezintă o foarte bună activitate antihistaminică și nu au efecte secundare asupra sistemului nervos central.

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției.

**Metoda A. Exemplul 1. Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazin-1-il)benzimidazol**

a) bromură de 1-(2-etoxietil)-2-(8-metilaza-5-aoniaspiro-4,5-decan)-benzimidazol. Se introduce sub reflux pe o durată de 18 h un amestec cuprinzând 1,8 g (5,21 mmoli) 1-(2-etoxietil)-2-(1-piperazinil) benzimidazol 1,41 g (6,5 mmoli), 1,2-dibromutan și 0,72 g (3,1 mmoli) carbonat de potasiu în 50 ml de

cloroform. Se răcește, se filtrează și se evaporă. Se triturează reziduul în eter etilic și se obține în cantitate de 2,1 g bromură de 1-(2-etoxietil)-2-(8-metilaza-5-aoniaspiro(4,5)decan)benzimidazol, un solid higroscopic care se utilizează ca atare fără altă purificare.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 (t,5H); 2,25(m,4H); 3,25-4,15 (m,8H); 4,45(t,2H); 7,27 (m,3H), 7,60(m,1H).

b) 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol. Se încălzește la reflux, timp de 12 h, un amestec de 2,3 g (5,44 mmoli) bromură de 1-(2-etoxietil)-2-(8-metilaza-5-azoniaspiro-4,5-decan)benzimidazol, 0,92 g (6,28 mmoli) 4-bromo-1-H-pirazol, 1,38 g (0,01 mmoli) carbonat de potasiu și 30 ml dimetilformamidă. Se răcește amestecul, se filtrează și se evaporă filtratul la sec. Se reia reziduul cu cloroform și se spală cu apă. Se usucă faza organică cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtrează și se evaporă. Uleiul rezultat este purificat pe o coloană cromatografică de silice (eluant:cloroform-metanol 95:5). Se obțin astfel 0,78 g compus în forma lichidă. Datele spectroscopice asupra identificării sale sunt date în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 2. Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-bromspirazol)-1-il)butil)piperazin)benzimidazol**

a) Bromură de 1-(2-etoxietil)-2-(8-azoniaspiro(4,5)decan)benzimidazol. Prepararea se realizează prin procedeul de la exemplul 1a.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 2,08 (t,3H); 2,37 (m,4H); 3,42 (m,2H); 3,7-4,15 (M,14H); 4,32 (t,2H); 7,27 (m,3H); 7,60 (m,1H).

b) 1-(2-(etoxietil)-2-(4-(4-(4-bromopirazol-1-il)butil)piperazinil)-benzimidazol. Prepararea are loc în condițiile expuse în exemplul 1b. Sarea acidului maleic este preparată în etanol și punctul său de topire este de 137-139°C. Datele spectroscopice asupra identificării sale sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 3. Prepararea 1-(2-(etoxietil)-2-(4-(4-imidazol-1-il)-butil)piperazin-**

*1-il-metil)benzimidazol*

Prepararea are loc în condiții cu totul asemănătoare celor expuse în exemplele 1 a) și 1 b). Datele spectroscopice asupra identificării compusului sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 4.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(1,2,4-triazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Prepararea realizează în condiții asemănătoare celor descrise în exemplele 1 a) și 1 b). Datele spectroscopice pentru identificarea compusului respectiv sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 5.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-azlispirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Prepararea realizează în condiții asemănătoare celor descrise în exemplele 1 a) și 1 b). Datele spectroscopice pentru identificare sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 6.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Prin procedeul expus în exemplele 1 a) și 1 b) se obține 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-etiloxicarbonil-pirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol brut, care este identificat pe coloana cromatografică cu solvenți : cloroform-metanol 95:5.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 1,12 (t,3H); 1,45 (m,5H); 1,90 (m,2H); 2,44 (m,10H); 3,41 (q,2H); 3,60-3,86 (m,4H); 4,0-4,3 (m,4H); 4,50 (t,2H); 7,28 (m,3H); 7,75 (m,1H); 7,8 (s,2H). IR (film) : 1715, 1560, 1470, 1225, 1120, 1040, 750 cm<sup>-1</sup>.

Sarea cu acidul maleic este preparată în etanol și punctul său de topire este de 114+117°C. Esterul preparat în condițiile de mai sus este hidrolizat prin tratare cu soluție în etanol, timp de 3 h la temperatura ambiantă, cu soluție de sodă 10%. Se evaporă alcoolul și soluția apoasă este neutralizată cu acid acetic. Se evaporă la sec și acidul este extras prin macerarea cu diclormetan. Se obține astfel acidul corespunzător, ale cărui date spectroscopice de identificare sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 7.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-carboxipirazol-1-**il)butil)piperazin-1-il)benzimidazol*

În condițiile de reacție expuse în exemplele 2 a) și 2 b) se obține 1-(2-(etoxietil)-2-(4-(4-(4-etiloxicarbonil-pirazol-1-il)butil)piperazin-1-il)benzimidazol brut, care este purificat pe o coloană cromatografică de silice (eluant cloroform-metanol 95:5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,1(t,3H); 1,3 (t,3H); 1,8 (m,4H); 2,15-2,7 (m,6H); 3,25 (m,6H); 3,7 (t,2H); 3,8-4,5(m,6H); 7,2 (m,3H); 7,5 (m,1H); 7,8 (s,2H). IR(KBr) : 2950, 1715, 1220, 1125, 760 cm<sup>-1</sup>.

Esterul preparat în condițiile de mai sus este hidrolizat prin tratarea cu sodă 10%, în soluție de etanol, timp de 15 h la temperatura ambiantă. Se evaporă alcoolul și soluția apoasă este neutralizată cu acid clorhidric. În continuare se evaporă la sec și acidul este extras prin digerare cu cloroform. Se obține astfel acidul corespunzător care este triturat cu eter etilic. Compusul cristalizează în acest solvent și are un punct de topire cuprins între 145 și 150°C. Datele spectroscopice pentru identificarea compusului sunt expuse în tabelul 1 și 2.

**Exemplul 8.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-pirazolo-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Prepararea realizează în condiții cu totul asemănătoare celor descrise în exemplele 1 a) și 1 b). Sarea cu acidul maleic se prepară în etanol și se topește la 112 + 116°C. Datele spectroscopice pentru identificarea compusului sunt expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 9.** *Prepararea 1-(2-(4-(4,5-diclorimidazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Prepararea se realizează în condiții cu totul asemănătoare celor descrise în exemplele 1 a) și 1 b). Sarea cu acidul fumaric se prepară în etanol și se topește la 123+130°C. Datele spectroscopice pentru identificarea compusului sunt expuse în tabelele 1 și 2.

*Metoda B.***Exemplul 10.** *Prepararea 1-(2-(etoxietil)-2-(4-(4-(pirol-1-il)-butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

a) *1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Se menține la reflux timp de 3 h un amestec de 6,4 g (22 mmoli) de 1-(2-etoxietil)-2-(1-metilpiperazinil)benzimidazol, 6,26 g (22 mmoli) de N-(bromobutil)ftalimidă, 4,55 g (33 mmoli), carbonat de potasiu și 4,62 g (3 mmoli), iodură de sodiu în 100 ml metil etil cetonă. În continuare amestecul ester răcit și filtrat se evaporă la sec. Se reia reziduul cu cloroform și apă, se usucă faza organică cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtrează și se evaporă sub vid. Uleiul rezultat este purificat pe o coloană cromatografică de silice (eluant: cloroform-metanol 95:5). Se obțin astfel 8,47 g 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-N-ftalimido-butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol.

H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,1 (t,3H); 2,6 (m,4H); 2,45 (m,10H); 3,3 (q 2H); 3,5-3,8 (m,6H); 4,4 (t,2H); 7,15 (m,4H); 7,55 (m,4H).

Se încălzește cu reflux pe parcursul a 2 ore, cu soluție cuprinzând 8,45 g (17,3 mmoli) compus obținut anterior și 1,73 g (34,6 mmoli) hidrat de hidrazină în 150 ml etanol. În continuare amestecul se răcește, se filtrează, se spală cu etanol și filtratul se evaporă sub vid, la sec. Se reia reziduul cu cloroform și se spală cu apă, se usucă, se evaporă și se obțin 4,35 g 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol, care se utilizează ca atare fără altă purificare.

H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) § 1,1 (t,3H); 1,45 (m,4H); 1,75 (s,2H); 2,05-2,75 (m,12H); 3,35 (q,2H); 3,6-3,9 (m,4H); 4,45 (t,2H) 7,20 (m,1H).

b) *1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-(pirol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)-benzimidazol*

Se încălzește în reflux pe parcursul a 20 min. o soluție cuprinzând 2 g (5,57 mmoli) 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-aminobutil)-piperazin-1-il-metil)benzimidazol și 0,735 g (5,57 mmoli) 2,5-dimetoxitetrahidrofuran în 20 ml acid acetic. Amestecul se răcește apoi, se toarnă apă de la gheață, se neutralizează cu Na-HSO<sub>3</sub> și se face o extracție cu cloroform. În continuare se usucă cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și se evaporă la sec sub vid. Se obțin astfel 12,75 g compus brut care se purifică pe o coloană cromatografică de silice

(eluant: cloroform-metanol 94:6). Sarea cu acidul fumaric se prepară în etanol-eter etilic și are un punct de topire de 138+142°C. Datele spectroscopice necesare identificării compusului sunt expuse în tabelele 1 și 2.

*Metoda C*

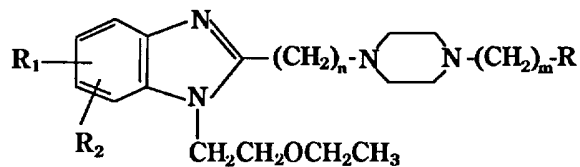
**Exemplul 11.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

Se introduce sub reflux pe parcursul a 4 h, un amestec cuprinzând 5 g (17,36 mmoli) 1-(2-etoxietil)-2-(1-metilpiperazinil)benzimidazol, 4,77 g (17,36 mmoli) 1-(4-brombutil)-4-pirazol carboxilat de etil, 3,60 g (26 mmoli) carbonat de potasiu și 3,52 g (23,5 mmoli) iodură de sodiu, în loc de metil etil cetonă. Amestecul se răcește, se filtrează și se evaporă filtratul la sec. Reziduul se reia cu cloroform și cu apă, se usucă faza organică cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtrează și se evaporă sub vid. Produsul brut rezultat este purificat pe o coloană cromatografică cu silice (eluant: cloroform-metanol 95:5) și se obțin astfel 4,85 g 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-etiloxycarbonilpirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol. Datele spectroscopice ale compusului sunt identice cu cele expuse în exemplul 8-Metoda A. Acest ester este hidrolizat în condiții asemănătoare metodei expuse în exemplul 6-Metoda A, și se obține acidul cu aceleași date spectroscopice expuse în tabelele 1 și 2.

**Exemplul 12.** *Prepararea 1-(2-etoxietil)-2-(4-(4-pirol-1-il-butil)piperazin-1-il-metil)benzimidazol*

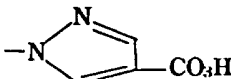
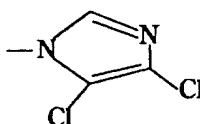
Prepararea se realizează în condiții cu totul asemănătoare celor expuse în exemplul precedent și se obține compusul, a cărui sare cu acidul fumaric are un punct de topire cuprins între 137 și 142°C. Datele spectroscopice pentru identificarea compusului sunt expuse în tabelele 1 și 2.

Activitate farmacologică. Produsele ce fac obiectul prezentei invenții, niște puternice antihistaminice, se caracterizează prin faptul că sunt complet lipsite de efecte sedative, spre deosebire de majoritatea antihistaminicelor cunoscute.



Tabelul 1

| Exem-<br>plu | R | R | n | m | R | Metoda | IR(cm <sup>-1</sup> )(film)                                                 |
|--------------|---|---|---|---|---|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1            | H | H | 1 | 4 |   | A      | 2937, 2808,<br>1465, 1117, 952,<br>747                                      |
| 2            | H | H | 0 | 4 |   | A      | maleat (KBr):<br>2975, 2881,<br>1706, 1619,<br>1475, 1356, 862,<br>744, 650 |
| 3            | H | H | 1 | 4 |   | A      | 2938, 2812,<br>1463, 1132, 749,<br>665                                      |
| 4            | H | H | 1 | 4 |   | A      | 2940, 2812,<br>1673, 1463,<br>1332, 1136,<br>1011, 749                      |
| 5            | H | H | 1 | 4 |   | A      | 3600, 2800,<br>1662, 1464,<br>1220, 1183,<br>1129, 1052, 670                |
| 6, 11        | H | H | 1 | 4 |   | A<br>C | 3600- 3200,<br>2931, 1706,<br>1462, 1119, 756                               |
| 8            | H | H | 1 | 4 |   | A      | 2838, 2825,<br>1512, 1462,<br>1125, 913, 731                                |

| Exemplu | R | R | m | m | R                                                                                  | Metoda | IR                                                 |
|---------|---|---|---|---|------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| 7       | H | H | 0 | 4 |  | A      | 3360-3150, 2944, 1700, 1525, 1469, 1412, 1125, 750 |
| 9       | H | H | 1 | 4 |  | A      | 2940, 2810, 1463, 1254, 749, 666                   |

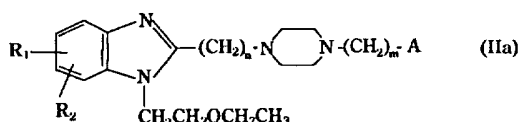
Tabelul 2

| Exemplul | H-RMN (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                              |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | 1,12 (t,3H) ; 1,46 (m,2H) ; 1,81 (m,2H) ; 2,45 (m,10H);<br>3,41 (q,2H) ; 3,81 (m,4H) ; 4,08 (t,2H) ; 4,50 (t,2H) ;<br>7,33 (m,5H) ; 7,69 (m,1H)                                         |
| 2        | 1,13 (t,3H) ; 1,60 (m,2H) ; 1,87 (m,2H) ; 2,55 (t,2H);<br>2,76 (m,4H) ; 3,44 (m,6H) ; 3,81 (t,2H) ; 4,12 (dt,4H);<br>7,12-7,61 (m,6H)                                                   |
| 3        | 1,12 (t,3H) ; 1,70 (m,4H) ; 2,35 (m,10H) ; 3,40 (q,2H) ;<br>3,75 (m,6H) ; 4,35 (t,2H) ; 6,90 (2,1H) ; 7,00 (s,1H) ;<br>7,18-7,45 (m,4H) ; 7,70 (m,1H)                                   |
| 4        | 1,13 (t,3H) ; 1,46 (m,2H) ; 1,90 (m,2H) ; 2,45 (m,10H) ;<br>3,42 (q,2H) ; 3,76 (t,2H) ; 3,88 (s,2H) ; 4,20 (t,2H) ; 4,52<br>(t,2H); 7,30(m,3H); 7,71(m, 1H); 7,94 (s,1H)<br>8,06 (z,1H) |
| 5        | d <sub>6</sub> -DMSO 1,0 (t,3H) ; 2,11 (m,4H) ; 3,67 (m,16H) ;<br>4,37 (t,2H) ; 4,65 (t,2H) ; 7,70 (m,6H)                                                                               |
| 6,11     | 1,10 (t,3H) ; 1,58 (m,2H) ; 1,86 (m,2H) ; 2,68 (m,10H) ;<br>3,38 (q,2H) ; 3,73 (t,2H) ; 3,89 (s,2H) ; 4,15 (t,2H) ;<br>4,48 (t,2H) ; 7,27 (m,3H) ; 7,84 (m,3H)                          |

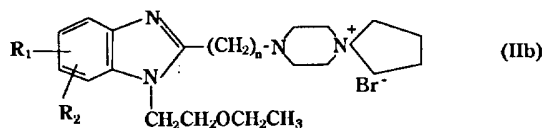
|       |                                                                                                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8     | 1,12 (t,3H) ; 1,50 (m,2H) ; 1,85 (m,2H) ; 2,45 (m,10H) ;<br>3,41 (q,2H) ; 3,75 (t,2H) ; 3,87 (s,2H) ; 4,14 (t,2H) ;<br>4,50 (t,2H) ; 6,22 (m,1H) ; 7,19-7,47 (m,6H) |
| 10,12 | 1,10 (t,3H) ; 1,70 (m,4H) ; 2,69 (m,10H) ; 3,40 (q,2H) ;<br>3,55-3,90 (m,6H) ; 4,46 (t,2H) ; 6,12 (m,2H) ; 6,62 (m,2H) ;<br>7,10-7,70 (m,4H)                        |
| 7     | 1,14 (t,3H) ; 1,59 (m,2H) ; 1,90 (m,2H) ; 2,4-2,8 (m,6H) ;<br>3,3-3,6 (m,6H) ; 3,83 (t,2H) ; 4,17 (d,4H)                                                            |
| 9     | 1,12 (t,3H) ; 1,55 (m,2H) ; 1,80 (m,2H) ; 2,1-2,6 (m,10H) ;<br>3,41 (g,2H) ; 3,86 (m,6H) ; 4,49 (t,2H) ; 7,29 (m,4H) ;<br>7,75 (m,1H)                               |

Noi derivați cu formula generală I se pot obține, conform invenției, prin următoarele metode:

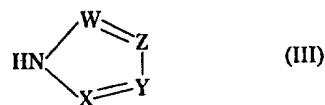
*Metoda A.* Prin reacția unui compus cu formula generală IIa:



sau IIb :



în care: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n și m au semnificațiile menționate mai sus și A reprezintă un atom de halogen sau un bun "grupe pomire", ales între tosiloxi și masiloxi, cu un compus cu formula



în care: X, Y, Z și W au semnificațiile menționate mai sus.

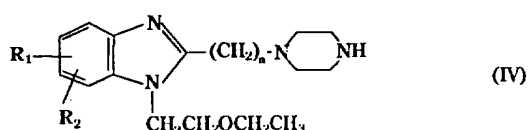
Reacția are loc în prezența unui solvent adecvat, de exemplu dimetilsulfoxid, dimetilformamida, alcooli, hidrocarburi aromatice sau eteri, cum sunt dioxanul sau eterul difenilic sau amestecuri ale acestor solvenți. Această reacție este condusă în mod avantajos în prezența unei baze, cum sunt hidroxizii, carbonații, sau bicarbonații metalelor alcaline sau în amestec de aceste baze. Se pot folosi, de asemenea, hidrurile metalelor alcaline. Temperaturile cele mai adecvate oscilează între temperatura ambiantă și temperatura de reflux a solventului, iar timpul de reacție este cuprins între o oră și 24 h.

*Metoda B.* Prin reacția unui compus cu formula generală IIa, în care A reprezintă un radical -NH<sub>2</sub>, cu 2,5-dimetoxitetrahydrofuran.

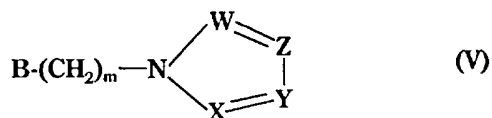
Reacția are loc în prezența unui solvent adecvat, de exemplu acidul acetic, apă, alcooli,

acetone, sau amestecuri ale acestora. Temperaturile cele mai adecvate oscilează între temperatura ambiantă și temperatura de reflux a solventului, iar timpul de reacție este cuprins între câteva minute și 24 h.

*Metoda C.* Prin reacția unui compus cu formula generală IV:



în care:  $R_1$ ,  $R_2$  și  $n$  au semnificațiile de mai sus, cu un compus cu formula generală V:



în care: X, Y, Z, W și  $m$  au semnificațiile menționate mai sus și B reprezintă un atom de halogen sau un bun "grup de plecare", ales între tosiloxi sau mesiloxi. Reacția are loc în prezența unui solvent adecvat, de exemplu dimetilsulfonid, dimetilformamida, alcooli, hidrocarburi aromatice sau nu, eteri, cum este dioxanul sau eterul difenilic sau amestecuri ale acestora. Această reacție este condusă în mod avantajos, în prezența unei baze, ca hidroxizii, carbonații metalelor alcaline sau un amestec al acestor baze. Temperaturile cele mai adecvate

oscilează între temperatura ambiantă și temperatura de reflux a solventului și timpul de reacție este cuprins între 1 și 24 h.

Activitatea antihistaminică *in vivo*.

- 5 Activitatea antihistaminică a fost studiată determinând protecția în raport cu mortalitatea indusă de produsul 48/80 la șobolan. Această încercare a fost realizată în conformitate cu tehnica descrisă de C.J.E. Niemegeers și com. (*Arch. int. Pharmacodyn.*, 234, 164-176 1978). Produsele ce fac obiectul prezentei invenții se administrează pe cale i.p. șobolanilor. După 60 min se administrează compusul 48/80 (0,5 mg/kg, i.v.). Activitatea protectoare este definită ca supraviețuire la șobolani 4 h după injectare în i.v. a compusului 48/80. Se studiază activitatea produselor cu mai multe doze, pentru a determina doza capabilă să protejeze 50% din animale (DE-50). Apoi se rezumă activitatea antihistaminică a câtorva din produsele, obiect al prezentului brevet. Se compară această activitate cu cea a difenhidraminei, un antihistaminic de referință. Majoritatea produselor, obiect al prezentei invenții, sunt mult mai active decât difenhidramina, întrucât DE-50 al acestora este mult mai mic.

Activitate antihistaminică *in vivo* :

Protecția de la moarte indusă de 48/80

| Exemplul       | DE-50 (mg/kg, i.p.) |
|----------------|---------------------|
| 1              | 0,09                |
| 2              | 2,7                 |
| 3              | 0,13                |
| 4              | 0,036               |
| 5              | 2,8                 |
| 6, 11          | 0,054               |
| 8              | 0,02                |
| 10, 12         | 0,02                |
| 7              | 0,84                |
| 9              | 0,68                |
| Difenhidramina | 5,4                 |

Efectul sedativ: 1) Testul Irwin. Pentru a studia efectul sedativ al produselor efect al prezentei invenții, acestea sunt administrate șobolanilor pe cale i.p. și se observă comportamentul animalelor, arătând normele descrise în testul 5 Irwin (*Sciense*, 136, 125-

129 (1982). Se reunesc apoi rezultatele obținute în ambele evaluări care reflectă efectul sedativ, și anume:

- Pas.: Pasivitate, secțiune, prostrație, evaluare între 0 și 3, se realizează la 1,2 și 3 h după tratament.

- Atax.: Ataxie, se evaluează alterările de coordinație în locomoție. Se fac evaluări între 0 și 3. Se realizează la 1,2 și 3 h după tratament.

În continuare se rezumă rezultatele studiului asupra efectului sedativ al câtorva din produsele obiect al prezentei invenții, cu titlu de exemplu. Această activitate a fost comparată cu cea a difenhidraminei, antihistaminic de referință. Produsele, obiect al prezentei invenții, au prezentat un foarte slab efect sedativ, spre deosebire de difenhidramina care s-a dovedit a fi toxică în doze de 80 mg/kg i.p. datorită efectelor depresive ale SNC:

*Efect sedativ : Test Irwin*

| Exemplul       | Doze (mg/kg) | Efect Pas | Efect Atax. |
|----------------|--------------|-----------|-------------|
| 1              | (80)         | 1,4       | 1,3         |
| 2              | (40)         | 0         | 0,4         |
|                | (50)         | 0,7       | 1,3         |
| 3              | (60)         | 0         | 0           |
| 4              | (80)         | 0,4       | 0,5         |
| 5              | (80)         | 0,4       | 0,4         |
| 6,11           | (80)         | 0         | 0           |
| 8              | (80)         | 0         | 0           |
|                | (160)        | 0         | 0,3         |
| 10,12          | (80)         | 0         | 0           |
| 7              | (80)         | 0         | 0           |
| Difenhidramina | (40)         | 0         | 0,9         |
|                | (80)         | Toxic     |             |

Efectul sedativ: 2) Potențarea timpului de somn indus de penobarbital. Stadiul potențării timpului de somn datorat pentobarbitalului a fost realizat în conformitate cu metoda descrisă de L.E.

Allen și co. (Arz. Forsch. 24, 6, (1974). Produsele studiate au fost administrate pe cale orală. După o oră s-a administrat pentobarbital de sodiu (35 mg/kg) și se determină timpul în care animalele se trezesc. Se compară timpul de somn cu un grup de animale martor tratate numai cu pentobarbital de sodiu. Pentru a completa studiile care demonstrează absența efectului sedativ la produsele obiect al prezentei invenții, s-a

comparat în acest test activitatea unuia din produsele obiect al prezentei invenții cele mai puternice și cu cel mai mic efect sedativ (exemplul 7), cu antihistaminicul de referință difenhidramina. Se prezintă mai jos rezultatele acestei încercări cu exemplul 8 și cu difenhidramina. Este evident că difenhidramina potențează în mod semnificativ, timpul de somn la doze de 20 mg/kg, în timp ce exemplul 8 nu potențează timpul de somn indus de pentobarbital, nici chiar la 320 mg/kg, doză maximală încercată.

Efectul sedativ : 2) Potențarea timpului de somn indus de pentobarbital.

| Exemplul       | Doza (mg/kg, p.c.) | Potențarea timpului de somn |
|----------------|--------------------|-----------------------------|
| 8              | 80                 | 10% N.S.                    |
|                | 160                | 11% N.S.                    |
|                | 320                | 22% N.S.                    |
| Difenhidramină | 10                 | 22% N.S.                    |
|                | 20                 | 30% §                       |

N.S. = nesemnificativ

§ = diferența semnificativă față de grupul martor ( $p < 0,005$ ).

Se indică mai jos, ca exemplu, o formă

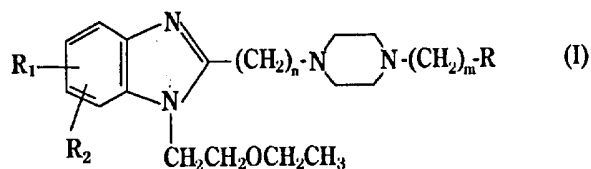
15 galenică particulară a derivaților ce fac obiectul prezentei invenții.

Comprimat. Rețetă per comprimat

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Exemplul 8               | 10,00 mg  |
| Lactoză                  | 54,00 mg  |
| Amidon de porumb         | 28,88 mg  |
| Celuloză microcristalină | 18,00 mg  |
| Polivinilpirolidonă      | 6,00 mg   |
| Crescarmeloză de sodiu   | 3,60 mg   |
| Dioxid silicic coloidal  | 0,60 mg   |
| Stearat de magneziu      | 1,20 mg   |
|                          | -----     |
|                          | 120,00 mg |

### Revendicări

1. Derivați de benzimidazoli, 30  
caracterizați prin aceea că au formula  
generală I:



în care:  $R_1$ ,  $R_2$  sunt identici sau diferiți și  
reprezintă un atom de hidrogen sau halogen 50

sau un radical alchil inferior, radical hidroxi, alcoxi, alchilcarboxilat, radical aril sau aril substituit;  $n$  poate lua valorile 0 sau 1;  $m$  poate lua valorile de la 2 până la 4, și  $R$  este un heterociclu de 5 atomi, conținând 1,2 sau 3 atomi de azot; precum sărurile lor acceptabile farmaceutice.

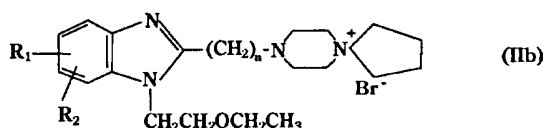
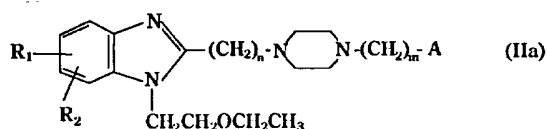
2. Derivați de benzimidazoli, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că sunt 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-brompirazol-1-il)butil)piperazinil; benziimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(imidazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(1,2,4-triazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-sulfopirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/-benzimidazol; 1-(2-etoxilat)-2-/4-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/

benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-etiloxi-carbonilpirazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-pirazol-1-il)butil)piperazin-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(pirol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-carboxipirazol-1-il)butil)piperazin-1-il/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4-etiloxycarbonilpirazol-1-il)butil)piperazinil-1-il/benzimidazol; 1-(2-etoxietil)-2-/4-(4-(4,5-diclorimidazol-1-il)butil)piperazin-1-il-metil/benzimidazol.

3. Derivați de benzimidazol, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că pot fi utilizați sub formă de compoziții farmaceutice ca medicamente antihelmintice.

4. Procedeu pentru prepararea derivaților de benzimidazol cu formula generală I, caracterizat prin aceea că se tratează un compus cu formula generală IIa sau IIb:

în care:  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$  și  $n$  au semnificațiile de mai

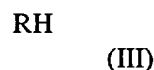


sus, iar A reprezintă un atom de halogen sau o

Președintele comisiei de invenții: chim. Ștefan Rodica  
Examinator: ing., Orășanu Cornelia

Grupa 12

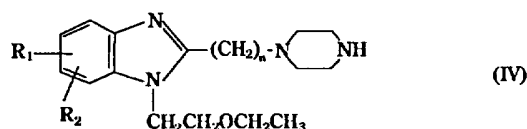
grupare detașabilă, aleasă dintre tosiloxi sau mesiloxi; cu un compus cu formula III:



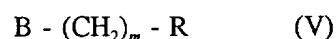
în care R are semnificațiile de mai sus.

5. Procedeu pentru prepararea derivaților de benzimidazol, cu formula generală I, caracterizat prin aceea că se tratează un compus cu formula IIa cu 2,5-dimetoxitetrahydrofuran.

6. Procedeu pentru prepararea derivaților de benzimidazol cu formula generală I, caracterizat prin aceea că se tratează un compus cu formula generală IV:



în care:  $R_1$ ,  $R_2$  și  $n$  au semnificațiile menționate mai sus, cu un compus cu formula generală V:



în care: B reprezintă un atom de halogen sau o grupare detașabilă, aleasă dintre tosiloxi sau mesiloxi.

Preț lei 7800