

12



Nº 345.357

345357

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

Solicitante : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Domicilio : Turnhoutsebaan 30, BEERSE, BELGICA.

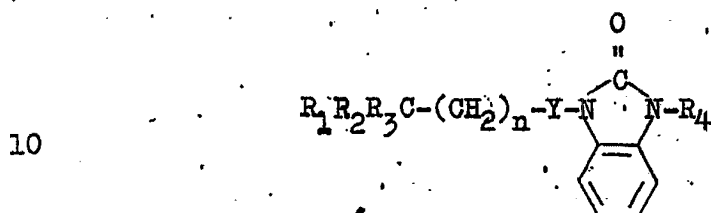
Enunciado : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE BENCIMIDAZOLONA"


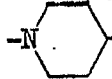
VO.



1 Este invento se refiere a una nueva serie de com-
 puestos orgánicos. Muy en particular se trata aquí de de-
 terminadas bencimidazolín piperidinas y las correspondien-
 tes 1,2,3,6-tetrahidropiridinas y las sales no tóxicas te-
 5 rapéuticamente activas derivadas de ellas.

La estructura de estos compuestos puede ser re-
 presentada por la siguiente fórmula:



en la que n representa un número entero de 2 a 5; R_1 sig-
 nifica hidrógeno, hidróxilo, ciano, carbamoilo y alquil
 (inferior)carbonilo; R_2 representa arilo y R_3 equivale a
 15 arilo o arilmetileno; R_4 significa hidrógeno, alquilo in-
 ferior, alquil(inferior)carbonilo, alcoxi(inferior)alquil
 (inferior)hidroxialquilo inferior, alcoxi(inferior)carbo-
 nil-alquilo inferior, alquil(inferior)carbonil-alquilo in-
 ferior, cianoalquilo inferior y halo-alquilo inferior; Y
 20 representa  o , estando el átomo de ni-
 trógeno unido a la porción de $R_1R_2R_3C-(CH_2)_n$.

En la determinación anterior significa arilfenilo,
 halofenilo, como clorofenilo y fluorfenilo, alquilfenilo
 inferior, como metilfenilo, trifluormetilfenilo, alcoxi-
 25 fenilo inferior, como metoxifenilo, y 2-tienilo; los gru-

345357



1 pos alquil inferior y alcoxi inferior tienen siempre una
cadena de 1 a 5 átomos de carbono.

Los compuestos del invento pueden convertirse en
sus sales terapéuticamente aceptables, por conversión
5 con un ácido apropiado, por ejemplo, un ácido inorgánico,
como hidrácido halogenado, como ácido clorhídrico, ácido
bromhídrico o ácido yodhídrico; ácido sulfúrico, ácido
níttrico o ácido tiociánico; un ácido fosfórico; un ácido
orgánico, como, por ejemplo, ácido acético, ácido propió-
10 nico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido piroglucónico,
ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fu-
márico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico,
ácido benzoico, ácido cinámico, ácido manélico, ácido me-
tasulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosul-
15 fónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido
p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico o ácido 2-ace-
toxibenzoico.

Los compuestos del presente invento tienen un
efecto calmante sobre el sistema nervioso central. Estos
20 compuestos poseen también una o varias de las siguientes
propiedades farmacológicas: actividad neuroléptica, acti-
vidad coronaria vasodilatadora, actividad analgésica, ac-
tividad midriática y actividad anti-apomorfinica.

Los compuestos preferentes y más activos del in-
25 vento son los siguientes: Una actividad fuertemente mor-

345357



1 fínica, de efecto prolongado, se presenta cuando en la
fórmula general anteriormente dada n equivale a 3, R_1
equivale a hidrógeno, hidroxilo, ciano, carbamilo y
5 alquil(inferior)carbonilo, y cuando R_2 y R_3 representan
ambos arilo, y, preferentemente, cuando R_2 y R_3 repre-
sentan un grupo fenilo. Esta actividad analgésica es de
mostrada por la llamada prueba de placa caliente ("hot
plate test") de Eddy et al. (J. Pharmacol. 107, 385
(1953) y 110, 135 (1954), por efecto midriático en rato
10 nes y por observación de un efecto positivo de Straub.
Los ratones que fueron inyectados subcutáneamente con
estos compuestos reaccionaron sobre la "hot plate test"
a dosis aproximadas de 0,03 mg/kg. y más. La actividad
midriática se demostró en estos animales a dosis de unos
15 0,06 mg/kg. y más.

Una fuerte actividad neuroléptica muy prolonga-
da se observó en compuestos en que n representa un núme-
ro entero de 3 ó más, pero preferentemente en que n equi-
vale a 3, en que R_1 expresa hidrógeno o hidróxido, R_2 re-
20 presenta un halofenilo, preferentemente fluorfenilo, y
 R_3 un arilo, preferiblemente fluorfenilo o fenilo.

Un efecto coronario vasodilatador más fuerte se
observó en compuestos en que n representa un número en-
tero de 3 o más, pero preferentemente equivale a 3 ó 4,
25 en que R_1 representa hidrógeno o hidróxido y en que R_2 y

345357



1 R₃ representan un fenil o alquil(inferior)fenil, prefe-
rentemente metilfenil.

Los compuestos del invento se obtuvieron por reac-
ción de un compuesto de la fórmula Hal R₁R₂R₃-(CH₂)_n, en
5 que Hal representa bromo o cloro, con la 4-(2-oxo-1-ben-
cimidazolínil)piperidina o tetrahidro-piridina; esta reac-
ción se efectúa calentando a ebullición bajo condensador
de reflujo, preferentemente en presencia de carbonato só-
dico, trialquilaminas o aminas heterocíclicas terciarias.
10 Estos productos sirven para combinar el ácido clorhídrico
o ácido bromhídrico que se produce durante la reacción:

Al hervir, debajo de un condensador de reflujo,
una 1- $\sqrt{R_1R_2R_3C-(CH_2)_n}$ -4-(2-oxo-bencimidazolínil)piperi-
dina, en que R₁ representa un ciano, en presencia de un
15 reactivo Grignard y un solvente orgánico apropiado, por
ejemplo, dietiletil; se obtiene el compuesto correspon-
diente, en que R₁ representa alquil(inferior)carbonil.

Este grupo ciano R₁ puede convertirse también en
un grupo carboxamido, calentando la bencimidazolona con
20 una solución diluída de un ácido orgánico, por ejemplo,
ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La mezcla de reac-
ción se mantiene a esta alta temperatura durante varias
horas, por ejemplo, de tres a ocho, enfriándola luego
para terminar la reacción.

25 Puede introducirse igualmente un grupo hidroxime



1 tílico en posición 3 de la parte de bencimidazolona, hir-
 viendo la bencimidazolona no sustituida correspondiente
 con el aldehído apropiado bajo un condensador de reflu-
 jo, en presencia de un disolvente orgánico. El grupo hi-
 5 droximetílico se introduce utilizando 1,3-dioxa-2-oxoci-
 clopentano en las mismas condiciones de reacción.

Se consigue la acilación de los compuestos en
 los que R_4 representa hidrógeno, o sea, en los que la po-
 sición 3 de la función bencimidazolínica no está sustitui-
 10 da y en los que R_1 representa hidrógeno, ciano, carbamoi-
 lo o alquil(inferior)carbonilo, calentando este compues-
 to con un agente acilante, por ejemplo, un anhídrido de
 bajo peso molecular. Esta reacción se efectúa calentando
 a ebullición bajo un condensador de reflujo, en presencia
 15 de un disolvente hidrocarbonado orgánico apropiado, por
 ejemplo, benceno o tolueno. En los casos, en los que R_1
 representa hidroxilo, puede acilarse selectivamente en
 la posición 3 de la porción de bencimidazolona; haciendo
 reaccionar una cantidad equimolecular de un alquil(infe-
 20 rior)haluro de carbonilo y una cantidad equimolecular de
 un catalizador básico apropiado, por ejemplo, amida de
 sodio o alcóxido de sodio, en presencia de un disolvente
 hidrocarbonado adecuado, por ejemplo, benceno o tolueno.

Las aminas secundarias intermediarias, las 4-(2-
 25 oxo-1-bencimidazonil)piperidinas sustituidas o no susti-

345357



1 tuídas se obtienen, por ejemplo, reduciendo los compues
2 tos sustituidos correspondientes de 1-bencilo. La des-
3 bencilación preferente da un producto bencimidazolínico
4 que no está sustituido en la posición 2. Partiendo del
5 compuesto de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene la
6 piperidina correspondiente por medio de hidrogenación
7 ulterior.

8 Puede introducirse en la posición 3, por ejem-
9 plo, de 1-bencil-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-
10 tetrahidropiridina, un grupo alquilo, tratando este com-
11 puesto con el agente de alquilación deseado, por ejem-
12 plo, un haluro de alquilo o yoduro de feniltrimetilamo-
13 nio, en presencia de una base fuerte, por ejemplo, ami-
14 da de sodio. La reacción se efectúa calentando a ebulli-
15 ción con un condensador de reflujo, en presencia de un
16 disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo, benceno
17 o tolueno.

18 El grupo cianoalquilo se introduce en la posi-
19 ción 3 de la porción de bencimidazolona mediante trata-
20 miento de un nitrilo insaturado, por ejemplo, acriloni-
21 trilo, en un disolvente orgánico y en presencia de una
22 base fuerte, por ejemplo, un alcóxido de sodio o un hi-
23 dróxido amónico cuaternario, por ejemplo, hidróxido tri-
24 metilbencilamónico o hidróxido trietilamónico.

25 Usando acrilato de etilo o metil-vinil-cetona se



1 introducen los grupos correspondientes, a saber, alco-
xicarbonil-alquilo inferior y alquil(inferior)carbonil-
alquilo inferior, en la posición 3.

5 Partiendo de 1-bencil-4-(3-alquil-2-oxo-1-benci-
midazolinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina puede obtenerse,
mediante una hidrogenación en dos fases, la piperidina
correspondiente sobre el producto desbencilado.

10 Puede introducirse un sustituyente alquilcarbo-
nilo en la posición 3 de la porción de bencimidazoli-
nil cuando el átomo de nitrógeno del anillo de 1,2,3,6-te-
trahidropiridina está protegido, por ejemplo, por un gru-
po bencilo, tratando estos productos con un haluro de al-
canoilo; esta reacción se efectúa calentando a ebulli-
ción con condensador de reflujo, en presencia de un di-
15 solvente orgánico inerte no acuoso.

Según las condiciones de reacción se obtienen
los nuevos compuestos como base libre o bien como una
sal. Estas sales se convierten en la forma normal en las
bases libres, por ejemplo, por reacción con una base co-
20 mo el hidróxido sódico o potásico. Las bases libres pue-
den convertirse en las sales terapéuticamente aceptables,
por reacción con un ácido orgánico o inorgánico apropia-
do.

25 Agentes acilantes muy aprovechables son los an-
hídridos de ácidos carboxílicos alifáticos de bajo peso



1 molecular, por ejemplo, ácido acético, ácido propióni-
co o ácido butírico.

 Son disolventes orgánicos apropiados en las di-
ferentes reacciones del invento 4-metil-2-pentanona,
5 benceno, tolueno, xileno, heptano, tetrahidrofurano,
dioxano y éter, pudiéndose emplear también alcoholes in-
feriores, por ejemplo, etanol, butanol o isopropanol.

 Para la reacción de Grignard se emplea un halu-
ro de alquil(inferior)magnesio para introducir el gru-
10 po alquílico deseado, por ejemplo, yoduro de metil mag-
nésio , bromuro de etil magnésio, o bromuro de propil
magnesio.

 Los aldehídos que se usan para introducir el
grupo hidróxido alquílico son los aldehídos alifáticos
15 con 1 a 5 átomos de carbono, formaldehído, acetaldehí-
do, propionaldehído, butiraldehído y valeraldehído.

 Para convertir el grupo cianico se usan ácidos
inorgánicos en solución acuosa diluída, empleando par-
ticularmente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o áci-
20 do fosfórico.

 La reducción y desbencilación pueden efectuar-
se con toda una serie de medios apropiados de reducción
por ejemplo, hidrógeno activado por un catalizador; en
ello se hace uso de un catalizador de platino, paladio
25 o níquel, por ejemplo, óxido platínico o níquel Raney.

345357



1 Puede introducirse un grupo alquil en la posi-
ción 3 de la porción de bencimidazolona, cuando la ami-
na secundaria (es decir, la función piperidina) está
protegida, lo cual se consigue por reacción con un halo-
5 ro de alquilamonio cuaternario apropiado, en presencia
de una base, por ejemplo, amida de sodio.

 Por tratamiento con un oxihaluro de azufre o de
fósforo, por ejemplo, oxiclorigeno de fósforo o mejor aún,
clorigeno de tionilo, puede convertirse la función hidro-
10 xi de la porción bencimidazolínil sustituido con 3-hi-
droxialquil. El derivado halogenado formado puede con-
vertirse en una función éter tratándolo con una sal
de metal alcalino o alcalinotérreo apropiada de un al-
cohol inferior, en presencia de un disolvente adecua-
15 do de dicho alcóxido, por ejemplo, un alcohol inferior,
obteniendo de esta manera un grupo alcoxi(inferior)al-
quil inferior en la posición 3 de la porción bencimidazo-
linil. .

 Los siguientes ejemplos sirven solamente como
20 explicación; sin embargo, la extensión del invento no
está limitada a ellos.

EJEMPLO I

 Se desbencila una mezcla de 11,7 partes en peso
de hidrocloreto de 1-bencil-4-(3-metil-2-oxo-1-bencimida-
25 zolinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 5,2 partes en peso

345357



1 de ácido acético y 40 partes en peso de etanol absolu-
to, a la presión normal y una temperatura de unos 40°C
en presencia de partes en peso de catalizador de pala-
dio sobre carbón. Una vez absorbida la cantidad calcu-
5 lada de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación. Se
filtra el carbón, evaporando el filtrado. El residuo
se recoge en 40 partes en peso de acetona, obteniéndose
9 partes en peso de producto bruto. Este producto se re-
cristaliza en 160 partes en peso de isopropanol. Des-
10 pués de enfriar hasta 0°C se obtiene la 4-(3-metil-2-
oxo-1-bencimidazolinil)piperidina, que se funde a 225-
230°C, aproximadamente.

EJEMPLO II

15 Se desbencila una mezcla de 25,9 partes en pe-
so de 1-bencil-4-(3-metil-2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,
2,3,6-tetrahidropiridina, 126 partes en peso de ácido
acético y 100 partes en peso de etanol absoluto, a la
presión normal y una temperatura de unos 40 a 50°C, en
presencia de 6 partes en peso de catalizador de pala-
20 dio sobre carbón. Una vez absorbida la cantidad calcu-
lada de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación. Se
filtra el catalizador, evaporando el producto filtrado.
El residuo se diluye en 150 partes en peso de agua. La
solución acuosa se alcaliniza con amoníaco, extrayéndo-
25 se con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre sulfa

345357



22

1 to de magnesio, evaporándola. El residuo oleoso se cris-
taliza después de separarlo con diisopropiléter, obte-
niéndose 4-(3-metil-2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidi-
na con un punto de fusión de 142 a 145,8°C.

5 Partiendo de los productos básicos apropiadamen-
te elegidos pueden prepararse, según el procedimiento
anteriormente indicado, los siguientes productos:

10 Hidrocloruro de 4-(3-hidroximetil-2-oxo-1-benci-
midazolinil)-piperidina que, funde a 217-278°C con des-
composición.

Hidrocloruro de 4-3-(metoximetil)-2-oxo-1-ben-
cimidazolinil7-piperidina que funde a 218,5-235°C.

EJEMPLO III

15 Se hidrogena una solución de 40 partes en peso
de 1-bencil-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-tetra-
hidropiridina en 240 partes en peso de etanol absoluto,
a la presión normal y a una temperatura de 40°C, en pre-
sencia de 60 partes en peso de catalizador de paladio
sobre carbón. Una vez absorbida la cantidad calculada
20 de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación. Se filtra
el carbón, evaporando el producto filtrado. El aceite de
positado se diluye en una mezcla de 40 partes en peso de
tolueno y 40 partes en peso de acetato de etilo. Después
de guardar a temperatura ambiente se obtienen 16,5 par-
tes en peso de producto. Este producto se recristaliza

345357



1 en 80 partes en peso de xileno, enfriándolo hasta la
temperatura ambiente, obteniéndose una primera fracción
de 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,2,3,6-tetrahidropiri-
dina que funde a 181-191°C. El producto filtrado se con-
5 centra hasta un volumen de unas 50 partes en peso. Al
guardar esta solución a temperatura ambiente se obtiene
una segunda cantidad de 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-1,
2,3,6-tetrahidropiridina con un punto de fusión de 184
a 190°C.

10

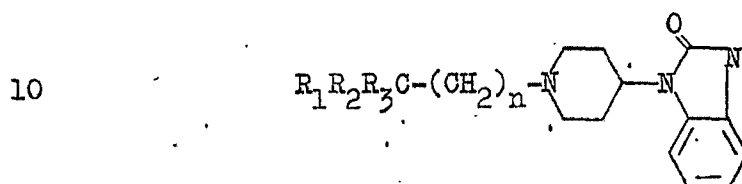
EJEMPLO IV

Se agita, durante 24 horas, una mezcla de 6,9
partes en peso de 4-bromo-2,2-difenil-butironitril, 5
partes en peso de 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperi-
dina, 7,3 partes en peso de carbonato sódico y unos cris-
15 tales de yoduro potásico en 160 partes en peso de 4-metil-
2-pentano, calentando a ebullición bajo condensador de
reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se añ-
den 10 partes en peso de agua. Se separa la capa acuosa,
volviendo a extraerla con 4-metil-2-pentano. Las capas
20 orgánicas recogidas se secan sobre sulfato de magnesio,
concentrándolas. El aceite depositado se diluye en una
mezcla de 24 partes en peso de diisopropiléter y 24 par-
tes en peso de isopropanol. Después de enfriar la solu-
ción durante la noche a -20°C se obtienen 5,3 partes en
25 peso de producto. Este producto se hierve en 72 partes



1 en peso de 4-metil-2-pentano, enfriándolo hasta 0°C, obteniéndose 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, como polvo amorfo blanco grisáceo, con un punto de fusión de 225 a 226°C.

5 Aplicando el procedimiento anteriormente descrito a los productos básicos apropiadamente elegidos, se obtiene los productos indicados en la siguiente Tabla:



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>n</u>	<u>base o sal</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>
15	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	HCl	249-251
	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	base	178,8-180,4
	HO-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	base	241-242
	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	base	225-227
	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4	oxalato	133-191 (desc.)
20	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	base	213-215
	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	base	177-178
	H	C ₆ H ₅	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	base	145,5-146,5
	H	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	3	base	213-214
	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	3	base	209,5-213
25	H	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	3	base	217-219

345357



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>n</u>	<u>base o sal</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
	H	4-F-C ₆ H ₄	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	oxalato	220-221
	H	4-F-C ₆ H ₄	2-tienilo	3	base	185-188,5
5	HO-	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4	base	105-111
	NC-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	base	198-208
	NC-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4	oxalato	233,5-234
	H	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	3	oxalato	215-217
	H	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	3	oxalato	217,5 (desc.)
10	H	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	4	oxalato	202-203,5
	HO-	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₅	4	oxalato	143-190 (desc.)

EJEMPLO V

Se agita, durante 75 horas, una mezcla de 62,7 partes en peso de 4-bromuro-2,2-difenil-butironitril , 45 partes en peso de 4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 66,4 partes en peso de carbonato sódico y 0,1 parte en peso de yoduro potásico en 800 partes en peso de n-butanol, calentando a ebullición con condensador de reflujo. La mezcla caliente se filtra, concentrando el producto filtrado hasta aproximadamente la mitad del volumen. Después de enfriar precipita una materia sólida, que se filtra y se seca, obteniendo de esta manera una primera cantidad de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como polvo amorfo blanco con un punto de fusión de

345357



1 182,5 a 186,4°C. Concentrando el líquido madre, se obtie
ne una segunda cantidad de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)
-4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridi-
na, que es menos pura que la primera cantidad y tiene
5 un punto de fusión de 180 a 184°C.

Aplicando el procedimiento anteriormente descri-
to a productos básicos apropiadamente elegidos, se obtie
nen los siguientes compuestos:

10 1-(3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazoli-
nil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, con punto de fusión de
136,2 a 140,1°C.

1-(4-ciano-4,4-difenilbutil)-4-(2-oxo-1-bencimi-
dazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, con un punto de
fusión de 177 a 179,5°C.

15 1-(5-ciano-5,5-difenilpentil)-4-(2-oxo-1-benci-
midazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fu-
sión de 208 a 212°C.

20 dl-1- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenil)-4-fenilbutil- $\sqrt{4}$ -(2-oxo-1-
bencimidazolínil)-piperidina, punto de fusión de 213 a
214°C. El oxalato de este compuesto tiene un punto de fu-
sión de 218 a 221°C.

EJEMPLO VI

25 Se agita durante 8 horas una mezcla de 5 partes
en peso de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-ben-
cidazolínil)-piperidina, 5,9 partes en peso de anhídri

345357



1 dro acético y 40 partes en peso de tolueno anhidro, ca
lentando a reflujo. La mezcla de reacción se enfría du-
rante la noche, destilando el exceso de anhídrido acéti-
co. El residuo sólido se disuelve en agua. La solución
5 acuosa se alcaliniza con amoníaco, extrayéndola con clo-
roformo. La solución orgánica obtenida se seca sobre
 K_2CO_3 , concentrándola. La materia sólida depositada se
recoge en 32 partes en peso de diisopropiléter, se fil-
tra y se seca. De esta manera se obtiene 1-(3-ciano-3,3-
10 difenilpropil)-4-(3-acetil-2-oxo-1-bencimidazolinil)-
piperidina como polvo amorfo blanco, con un punto de fu-
sión de 213 a 215°C.

Aplicando el procedimiento anteriormente descri-
to a los productos básicos apropiadamente elegidos, se
15 obtienen los siguientes compuestos:

1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-3-propio-
nil-1-bencimidazolinil)-piperidina, punto de fusión de
124,5 a 126°C.

1-(3,3-difenil-4-oxo-hexil)-4-(3-acetil-2-oxo-
20 1-bencimidazolinil)-piperidina, punto de fusión de 158,6
a 160°C.

1-(3,3-difenil-4-oxo-hexil)-4-(2-oxo-3-propio-
nil-1-bencimidazolinil)-piperidina, punto de fusión de
25 166 a 167°C.

EJEMPLO VII

345357



1 Se agita durante 6 horas una mezcla de 5 partes
en peso de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-ben-
cimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 7,5 partes en
5 peso de anhídrido propiónico y 80 partes en peso de to-
lueno anhidro, calentando a reflujo. Después de enfriar
la mezcla se añaden 100 partes en peso de agua. La capa
acuosa se alcaliniza con amoníaco, extrayéndola con to-
lueno. Las soluciones recogidas de tolueno se secan sobre
K₂CO₃, evaporándolas. El aceite depositado se recoge en
10 48 partes en peso de éter dietílico a ebullición, y, des-
pués de enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente, se
filtra la 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-3-propio-
nil-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en
forma de polvo amorfo amarillo claro, con un punto de fu-
15 sión de 139,2 a 140,6°C.

Utilizando una cantidad equivalente de anhídrido
acético en lugar de anhídrido propiónico en el proceso
anteriormente descrito, se obtiene 1-(3-ciano-3,3-dife-
nilpropil)-4-(3-acetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,
20 6-tetrahidropiridina con un punto de fusión de 198,8 a
199,4°C.

EJEMPLO VIII

Se agita durante 16 horas una mezola de 4 par-
tes en peso de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-
25 bencimidazolínil)-piperidina, 10 partes en peso de for-

345357



1 malina al 38% y 48 partes en peso de 2-propanol, calen-
tando a reflujo. Después de enfriar se cristaliza el
producto, obteniendo de esta manera 1-(3-ciano-3,3-dife-
nilpropil)-4-(3-hidroximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-
5 piperidina como polvo amorfo blanco, con un punto de fu-
sión de 194 a 195°C.

Sustituyendo en el procedimiento anteriormente
descrito la 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-ben-
cimimidazolínil)-piperidina por cantidades equivalentes de
10 productos básicos apropiadamente elegidos, se obtienen
los siguientes compuestos:

Hidrato de 1-(3,3-difenil-4-oxo-pentil)-4-(3-hi-
droximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, con un
punto de fusión de 162 a 176,6°C.

15 Hidrocloruro de 1-(3,3-difenil-4-oxo-hexil)-4-
(3-hidroximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, pun-
to de fusión con descomposición de 209 a 232°C.

Hidrocloruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-hidro-
ximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, punto de
20 fusión de 263 a 265,2°C.

EJEMPLO IX

Se agita durante 20 horas una mezcla de 4,3 par-
tes en peso de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-
bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 10 partes
25 en peso de formalina de 37% y 40 partes en peso de 2-pro



22 SEP 1967

1 panol, calentando a reflujo. Después de enfriar la mez-
cla se diluye con 80 partes en peso de benceno. Se fil-
tra el conjunto y a continuación se hace pasar HCl ga-
seoso por el producto filtrado. El hidrocioruro precipi-
5 tado se filtra, recristalizándose en 40 partes en peso
de isopropanol. Procediendo de esta manera se obtiene hi-
drocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(3-hidroxi-
metil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridi-
na como polvo amorfo blanco con un punto de fusión de
10 174 a 178°C.

Sustituyendo en el procedimiento anteriormente
descrito la 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-ben-
cimiazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina por una canti-
dad equivalente de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-ben-
15 cimiazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene el
hidrocioruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-hidroximetil-
2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
con un punto de fusión de 235 a 236°C (descomposición).

EJEMPLO X

20 Se disuelven 43,5 partes en peso de hidrocioruro
1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-hidroximetil-2-oxo-1-bencimi-
dazolínil)-piperidina en 125 partes en peso de cloruro
de tionilo, manteniendo la temperatura a 10°C aproxima-
damente enfriando la solución con un baño de hielo. La so-
25 lución obtenida se agita durante 2 horas a temperatura

545357



1 ambiente. La mezcla se vierte en 800 partes en peso de
diisopropiléter, formándose un precipitado, que se fil-
tra y se vuelve a agitar en 80 partes en peso de aceto-
na, filtrando luego otra vez. El filtrado se lava dos
5 veces con acetona, y se seca, obteniéndose hidrocioruro
de 1-(3,3-difenilpropil)-4- β -(clorometil)-2-oxo-1-ben-
cimidazolil- γ -piperidina, con un punto de fusión de
254 a 260°C. Este producto no es completamente puro. Des-
pués de recristalizar una muestra en acetona hirviendo
10 se obtiene el compuesto puro, con un punto de fusión de
249 a 258°C.

Sustituyendo en el procedimiento anteriormente
descrito el hidrocioruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-
hidroximetil-2-oxo-1-bencimidazolil)-piperidina por
15 cantidades equivalentes de los productos básicos apro-
piadamente elegidos, se obtiene:

Hidrocioruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-
4-(3-clorometil-2-oxo-1-bencimidazolil)-piperidina,
punto de fusión de 268 a 320°C con descomposición.

20 Hidrocioruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-clo-
rometil-2-oxo-1-bencimidazolil)-1,2,3,6-tetrahidropiri-
dina, punto de fusión de 211 a 213°C.

Hidrocioruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-
25 (3-clorometil-2-oxo-1-bencimidazolil)-1,2,3,6-tetrahi-
dropiridina, punto de fusión de 232 a 237°C con descom-



1. posición.

EJEMPLO XI

Se añade, gota a gota, una solución de etóxido de sodio, que se prepara disolviendo 1,5 partes en peso de sodio en 24 partes en peso de etanol, a una mezcla de 5 partes en peso de hidrocioruro 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-clorometil)-2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidina y 56 partes en peso de etanol absoluto. Una vez añadido todo, se agita durante 3 horas, calentando el conjunto a reflujo. Luego se destila la mezcla, repartiendo el residuo entre 400 partes en peso de éter y 100 partes en peso de agua. Se separa la capa orgánica, secándola sobre carbonato potásico. Después se hace pasar ácido clorhídrico gaseoso por la solución, precipitando un hidrocioruro semisólido, que se solidifica después de hervirlo con 40 partes en peso de 2-propanol, obteniéndose hidrocioruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-etoximetil-2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidina como polvo amorfo amarillo claro, con un punto de fusión de 126,8 a 130°C.

Aplicando el procedimiento anteriormente descrito a los productos básicos apropiadamente elegidos, se obtienen los siguientes compuestos:

Hidrocioruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-metoximetil-2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidina, punto de

345357



1 fusión de 148 a 152°C.

Hidrocloruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-metoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de 175 a 180°C.

5. Hidrocloruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4-(3-etoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de 101 a 111°C. (descomposición).

10 Hidrocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(3-metoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de 229 a 231°C.

Hidrocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(3-etoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de 226 a 228°C.

15 Hidrocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(3-etoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, punto de fusión de 216,5 a 220°C.

Hidrocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(3-metoximetil-2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, punto de fusión de 153,6 a 160°C.

20

EJEMPLO XII.

25 Se calienta a 55°C, una mezcla de 8,7 partes en peso de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-piperidina, 1,2 partes en peso de hidróxido de trimetilbencilamonio y 150 partes en peso de tetrahidrofurano. Manteniendo dicha temperatura, se añade, go

345357



1 ta a gota, 8,4 partes en peso de acrilonitrilo, tenien-
do lugar una débil reacción exotérmica. Una vez termina
da la adición se agita el conjunto durante tres horas y
media a una temperatura de 65°C, concentrándolo. El acei
5 te depositado se disuelve en una mezcla de 80 partes en
peso de 2-propanol y 400 partes en peso de éter, hacien
do pasar luego ácido clorhídrico gaseoso por la solución
obtenida. Se obtiene un hidrocioruro aceitoso, que se so
lidifica al hervirlo en una mezcla de 32 partes en peso
10 de acetona y 16 partes en peso de 4-metil-2-pentano. Des
pués de filtrar la mezcla hasta temperatura ambiente, se
filtra el precipitado gelatinoso, agitándolo en 32 par--
tes en peso de acetona y filtrando, obteniendo 5,5 par-
tes en peso de producto. Este producto se disuelve en una
15 mezcla de 40 partes en peso de acetona y 40 partes en pe
so de 2-propanol. Después de enfriar durante la noche a
-20°C se obtiene hidrato de hidrocioruro 1-(3-ciano-3,3-
difenilpropil)-4- β -(2-cianoetil)-2-oxo-1-bencimidazoli-
nil-7-piperidina como polvo amorfo blanco, que se funde a
20 261-263,4°C.

Sustituyendo en el procedimiento del ejemplo V
el 1-(3-ciano(3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazo-
linil)-piperidina por cantidades equivalentes de produc-
tos básicos apropiadamente elegidos, y, en caso necesari-
25 o, el acrilonitrilo por una cantidad equivalente de

345357

22 SEP 1961

1 acrilato de etilo ó 3-oxo-but-1-eno, se obtiene los si
guientes compuestos:

Hidrocloruro de 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-
4- β -(2-cianoetil)-2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-
5 tetrahidropiridina con un punto de fusión de 230 a 236
°C.

1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4- β -(2-etoxicar
boniletíl)-2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-tetrahidro
piridina, punto de fusión de 158,6 a 163,6°C.

10 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4- β -(2-etoxicar
boniletíl)-2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-tetrahidro
piridina, punto de fusión de 151 a 153,5°C.

Hidrocloruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4- β -(2-
etoxi-carbonil-etil)-2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-
15 na, punto de fusión de 104 a 125°C (descomposición).

Hidrocloruro de 1-(3,3-difenilpropil)-4- β -(2-
etoxicarbonil-etil)-2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-
tetrahidropiridina, punto de fusión de 114,2 a 131°C (des
composición).

20 1-(3-ciano-3,3-difenil)-4- β -(3-oxo-butil)-2-
oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de
57 a 67°C.

1-(3,3-difenil-4-oxo-hexil)-4- β -(2-cianoetil)-
2-oxo-1-bencimidazolín-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión de
25 165,8 a 167°C.



1 nol hirviendo. La parte insoluble se filtra y se seca,
 obteniéndose ahora hidrocioruro de 1-(3-ciano-3,3-dife-
 nilpropil)-4-3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1-bencimidazoli-
 nil7-piperidina como polvo amorfo blanco, con un punto
5 de fusión de 286 a 293°C.

EJEMPLO XIV

 Se prepara de la manera habitual, partiendo de
 1 parte en peso de magnesio y 5,7 partes en peso de yo-
 duro de metilo en 32 partes en peso de éter anhidro, una
10 solución de yoduro de metil magnesio. Después de enfriar
 la solución, se añade primero 80 partes en peso de tolué
 no, seguido por 5 partes en peso de 1-(3-ciano-3,3-dife-
 nilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidina. El
 conjunto se hierve durante 15 horas a reflujo, evaporándo
15 se el éter gradualmente. El residuo se descompone con 100
 partes en peso de ácido clorhídrico al 20%, obteniéndose
 3 capas. Se separa la capa de agua, junto con una capa de
 aceite, de la solución orgánica que flota encima. La ca-
 pa separada de agua y aceite se alcaliniza con amoníaco
20 y se extrae con cloroformo. La solución orgánica obtenida
 se seca sobre K_2CO_3 , evaporándola. El aceite depositado
 se solidifica después de ser tratado con éter dietílico,
 obteniéndose la 1-(3,3-difenil-4-oxo-pentil)-4-(2-oxo-1-
 bencimidazolinil)-piperidina como polvo amorfo beige cla-
25 ro, con un punto de fusión de 188,5 a 199°C.

345557



1 Partiendo en el procedimiento anteriormente des-
crito de productos básicos apropiadamente elegidos, se
obtienen los siguientes compuestos:

5 1-(3,3-difenil-4-oxo-hexil)-4-(2-oxo-1-bencimi-
dazolinil)-piperidina, punto de fusión de 167,8 a 170°C.

1-(3,3-difenil-4-oxo-pentil)-4-(2-oxo-1-bencimi-
dazolinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, punto de fusión
de 198 a 201°C.

10 1-(3,3-difenil-4-oxo-heptil)-4-(2-oxo-1-bencimi-
dazolinil)-piperidina, punto de fusión de 192 a 197°C.

EJEMPLO XV

Se calienta durante 4 horas, a una temperatura
de 100°C, una mezcla de 19 partes en peso de 1-(3-ciano-
3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)-piperidi-
15 na y 21,9 partes en peso de ácido sulfúrico (volumen 91%).
La mezcla se vierte en 100 partes en peso de agua de hie-
lo. Se separa un aceite, que solidifica lentamente. El
conjunto se alcaliniza con amoníaco, extrayéndose repeti-
damente con cloroformo (5 x 450 partes en peso). La par-
20 te insoluble se filtra, se seca sobre sulfato de magne-
sio y se concentra. El aceite depositado se diluye en 40
partes en peso de 2-propanol. Después de guardar esta so-
lución a temperatura ambiente se filtra el precipitado
obtenido. Este producto se vuelve a cristalizar en una
25 mezcla de 24 partes en peso de isopropanol y 16 partes

22 SEP 1967



1 en peso de etanol, obteniéndose 1-(3-carbamoil-3,3-di-
fenilpropil)-4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)piperidina co-
mo cristales de color amarillo claro, con un punto de
fusión de 220,4 a 222°C.

5 En resumen la Patente Introducción que se soli-
cita, recaerá sobre las siguientes:

10

15

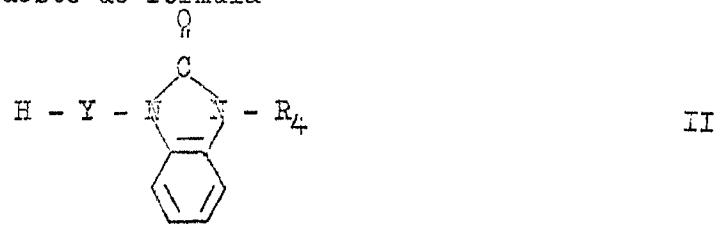
20

25

345357

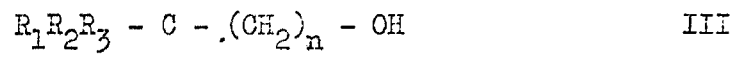
12 NOV 1988

1 cuyo átomo de nitrógeno está unidos a la porción $R_1R_2R_3C$
 (CH₂)_n; conteniendo dichos grupos alquilo inferior y al-
 5 coxilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, siendo dicho gru-
 po arilo un miembro del grupo formado por los radicales fenilo,
 halofenilo, alquilfelino inferior, alcoxifenilo inferior, trifluor
 metilfenilo y 2-tienilo, caracterizado por hacer reaccionar
 un compuesto de fórmula



10

con un ester reactivo de un alcohol de fórmula



15

y si R₄ es hidrógeno, si se desea, introduciendo el radical
 R₄, si es distinto de hidrógeno, en la posición 3 de la ben-
 cimidazolona obtenida, y, en caso necesario, antes o después
 de la introducción de R₄, convirtiendo el radical R₁, cuando
 es ciano, en un grupo carbamilo por hidrólisis o, con la ayu-
 20 da de un reactivo Grignard, en un grupo acílico inferior, y,
 si se deseara, convirtiendo los derivados de bencimidazolona
 así obtenidos en sus sales de adición con ácido.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para pre-
 25 parar 1-[4,4-di-(4-fluor fenil)-butil] - 4-(2-oxo-1-benzimida

345357



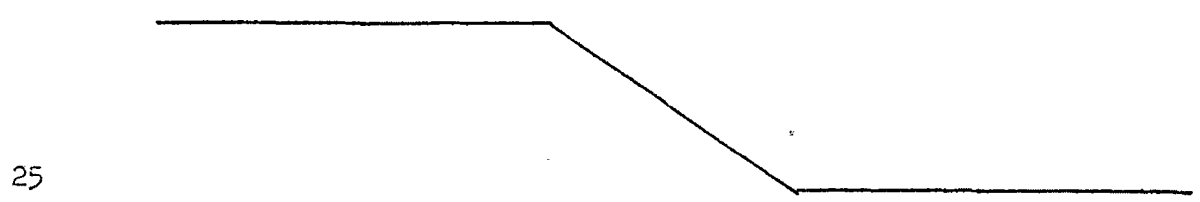
1 zolinil)- piperidina, caracterizado por hacer reaccionar 1-clo-
 ro 4,4-di-(4-fluorofenil)-butano y 4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)-
 piperidina en presencia de una base, y, si se desea, preparar
 el hidrocioruro del producto obtenido.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
 preparar dl-1- [4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil] 4-(2-oxo-1-ben-
 zimidazolinil)-piperidina, caracterizado por hacer reaccionar
 dl-1-cloro-4-(4-fluorfenil)-4-fenil-butano y 4-(2-oxo-1-benzi-
 midazolinil)-piperidina, en presencia de una base, y, si se de-
 sea, preparar el hidrocioruro del producto obtenido.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para pre-
 parar 1-(3,3-difenil-propil)-4 (2-oxo-1-benzimidazolinil)-pipe-
 ridina, caracterizado por hacer reaccionar 1-bromo-3,3 difenil
 propano y 4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)-piperidina en presencia
 15 de una base, y, si se desea, preparar el hidrocioruro del pro-
 ducto obtenido.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
 ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "UN
 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BEN-
 CIMIDAZOLONA".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen



345357



1 te Memoria descriptiva que consta de treinta y tres pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 22 de Septiembre 1968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written over the typed name. The signature is stylized and somewhat cursive.

5

10

15

20

345357

25