

408595



Int. Cl.: C07D//A61K

No. 408.595

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

A3 408.595 751116 C 07 D 235/260

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

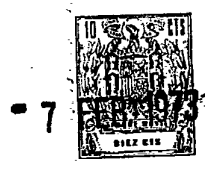
RESIDENCIA: TURNHOUTSEBAAN 30 - BEERSE.- Bélgica.

ENUNCIADO: UN METODO PARA LA PREPARACION DE NUE-
VAS BENCIMIDAZOLINONAS.-

Prioridad: Patente n.º del.....

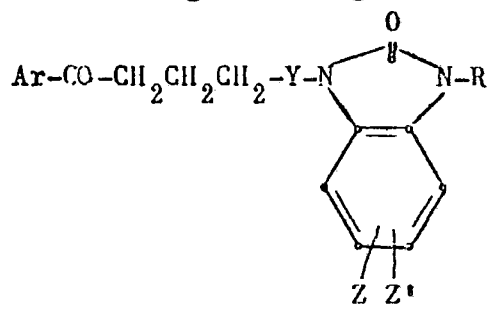
ML.

408595



1
5
10
15
20
25
30

La presente invención se refiere a un nuevo grupo de compuestos que son derivados 1-aroilpropil-4-piperidílicos de bencimidazolinonas. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que pueden representarse mediante la fórmula general siguiente:



donde Ar es seleccionado del grupo que consiste en fenilo, halofenilo, metoxifenilo, tienilo, fenilo (alquilo inferior y dimetilfenilo); R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, alquilo inferior y alcanóilo inferior; Z y Z' son seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metoxi y metilo; e Y es el radical



el átomo de nitrógeno del anillo estando fijado al átomo de carbono del grupo de propileno.

Los radicales alquilo inferior a los cuales se ha hecho referencia en lo que antecede son radicales de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 6 átomos de carbono y están ilustrados por los radicales tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo y hexilo. Los radicales alcanóilo inferior a que se hace referencia en lo que antecede contienen hasta 6 átomos de carbono y están ilustrados por los radicales tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo y hexanoílo. Los radicales halofenilo

498595

- 7



1 representados por Ar pueden ser radicales fluorfenilo, clo-
rofenilo, bromofenilo y yodofenilo.

5 Los compuestos de esta invención poseen propiedades
farmacológicas útiles. En términos generales, estos compues-
tos puede decirse que son neurolépticos. Más específicamen-
te, son anti-apomorfinas, anti-anfetamina y agentes produc-
tores de catalepsia.

10 Las bases orgánicas de esta invención forman sales
farmacéuticamente aceptables con una variedad de ácidos -
fuertes, inorgánicos y orgánicos incluyendo ácidos sulfúri-
co, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfá-
mico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tartá-
rico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico y -
15 ácidos relacionados. También forman sales de amonio cuater-
narias con una variedad de ésteres orgánicos de ácidos sul-
fúrico, halohídrico y sulfónico aromático. Entre dichos és-
teres están el cloruro y bromuro de metilo, cloruro de eti-
lo, cloruro de propilo, cloruro de butilo, cloruro de iso-
butilo, cloruro de bencilo y bromuro, bromuro de fenetilo,
20 cloruro de naftilmetilo, sulfato de dimetilo, sulfato de -
dietilo, benzosulfonato de metilo, toluensulfonato de eti-
lo, etilenclorohidrina, propilenclorohidrina, bromuro de ali-
lo, bromuro de metalilo y bromuro de crotilo.

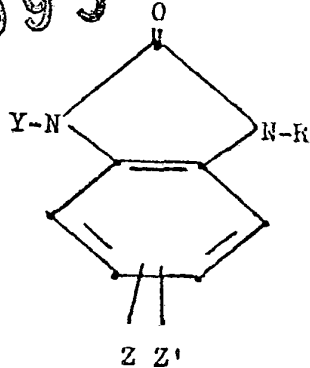
25 Los compuestos de esta invención pueden prepararse
mediante la condensación de un haluro de aroilpropilo con
una 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona apropiadamente se-
leccionada de fórmula:

30

203595



1



5

10

15

donde R, Z y Z' e Y son definidas como anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático (v.g. benceno, tolueno, xileno) o una alcanona inferior (v.g. acetona, butanona, pentanona o 4-metil-2-pentanona). En ciertos casos la reacción puede ser útilmente acelerada mediante el uso de temperaturas elevadas. Adicionalmente, los productos en los cuales R es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con formalina o un anhídrido ácido alcanoico inferior para dar los compuestos correspondientes en los cuales R es hidroximetilo o alcohol inferior.

20

25

30

Para preparar las 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinonas usadas anteriormente como intermediarios, se calienta 1-bencil-3-carbetoxi-4-piperidona con una 1,2-fenilendiamina apropiada en un disolvente inerte tal como xileno. Esto da la 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación (v.g. sodamida seguida de bromuro de feniltrimetilamonio), un agente de hidroxialquilación (v.g. formalina), o un agente de acilación (v.g. un anhídrido ácido) para dar la 3-alkil, 3-hidroxialquil y 3-alkanoilbencimidazolinona correspondiente, respectivamente. La hidrogenación catalítica separa el grupo bencilo para dar el compuesto de tetrahidropiridilo deseado.

Los compuestos que constituyen esta invención y los



193595

1 métodos para su preparación aparecerán más completamente a
partir de una consideración de los siguientes Ejemplos, que
se proporcionan para el fin de ilustración solamente y no
deben interpretarse como una limitación de la invención en
5 espíritu o en alcance. En estos ejemplos, las cantidades se
indican en partes en peso, las temperaturas se expresan en
grados centígrados y las presiones se expresan en milíme-
tros de mercurio.

EJEMPLO 1

10 A una mezcla en ebullición de 30 partes de 4,5-dime-
til-1,2-fenilendiamina en 560 partes de xileno se añadió,
en porciones, una solución de 57,5 partes de 1-bencil-3-
carbetoxi-4-piperidona en 296 partes de xileno a lo largo
de un período de una hora. Durante la adición, se destiló
15 una cantidad igual de xileno. Cuando se completa la adición,
la mezcla se agita y se somete a reflujo durante una hora
adicional antes de que se concentre y enfríe a la temperatu-
ra ambiente para dar 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piri-
dil)-5,6-dimetil-2-bencilimidazolinona que funde a una tem-
peratura de 180,5-184,5°C.

20 Se hidrogenó una mezcla de 21 partes de 1-(1-bencil-
-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil(-5,6-dimetil-2-bencilimidazoli-
nona en 240 partes de etanol a presión atmosférica y a una
temperatura de aproximadamente 50°C, en presencia de 5 par-
tes de paladio sobre un catalizador de carbón vegetal. La
25 hidrogenación se detiene cuando se ha absorbido un equiva-
lente molar de hidrógeno. El catalizador se filtra y el di-
solvente se evapora del filtrado para dar 1-(1,2,3,6-tetra-
hidro-4-piridil)-5,6-dimetil-2-bencilimidazolinona oleosa. Si
30 se hidrogena la 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-



408595

1 2-bencimidazolinona de manera semejante, el producto es 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 184-190°C.

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 15,3 partes de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona y 2,4 partes de sodamida en 160 partes de tolueno se sometió a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de amoníaco. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 10,8 partes de bromuro de feniltrimetilamonio y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas. Se añadieron 100 partes de agua a la mezcla de reacción cruda, la capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo oleoso se disolvió en 640 partes de éter de diisopropilo y se filtró. Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en el filtrado para dar el clorhidrato que se filtró y se recristalizó de etanol. Este producto es clorhidrato de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 261 a 263,5°C.

15 y el residuo oleoso se disolvió en 640 partes de éter de diisopropilo y se filtró. Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en el filtrado para dar el clorhidrato que se filtró y se recristalizó de etanol. Este producto es clorhidrato de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 261 a 263,5°C.

20 Una mezcla de 11,7 partes de clorhidrato de 1-(1-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-metil-2-bencimidazolinona, 52 partes de ácido acético y 40 partes de etanol absoluto se hidrogena a presión atmosférica, a una temperatura de 40°C en presencia de 3 partes de catalizador paladio sobre carbón vegetal. La hidrogenación se detiene cuando se han absorbido dos equivalentes molares de hidrógeno. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora del filtrado para dar un residuo que primeramente se agita en 40

25

30



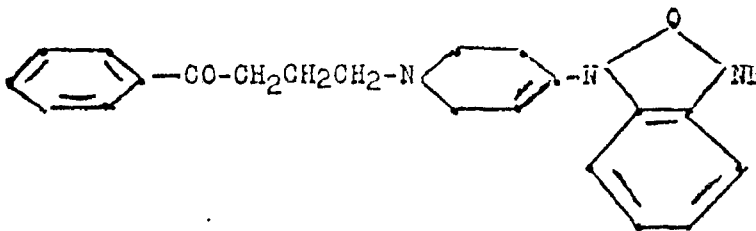
408595

1 partes de acetona y luego se recristaliza de 2-propanol para dar clorhidrato de 1-(4-piperidil)-3-metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 225 - 230°C.

5 Si una cantidad equivalente de bromuro de feniltrietilamonio se sustituye por el bromuro de feniltrimetilamonio y se repite el procedimiento anterior, el producto es 1-(4-piperidil)-3-etil-2-bencimidazolinona.

EJEMPLO 3

10 Una mezcla de 5,5 partes de gamma-clorobutirofenona, 5,4 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona, 5 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de potasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agita y se somete a reflujo durante 75 horas. La mezcla de reaccion caliente se filtra y el disolvente se separa del filtrado por evaporacion. El solido residual se hierve en eter y se filtra y el solido es a continuacion recristalizado de 2-propanol para dar 1-(1-(gamma-benzoilpropil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 192-195°C. Este compuesto tiene la siguiente formula:



25

EJEMPLO 4

30 Una mezcla de 10 partes de gamma-cloro-4-fluorobutirofenona, 5,5 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona, 4 partes de carbonato de sodio, y 0,1 parte de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-pen-

408595



1 tanona se agitó y se sometió a reflujo durante 64 horas. La
mezcla de reacción enfriada se filtró y el disolvente se -
evaporó del filtrado para dejar un residuo oleoso que se -
disolvió en tolueno. La solución de tolueno se filtró y el
5 disolvente se evaporó. El residuo resultante se recristali-
zó de una mezcla de 32 partes de acetato de etilo y 32 par-
tes de éter de diisopropilo para dar hidrato de 1-(1- $\sqrt{\text{gamma}}$
(4-fluorobenzoil)-propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-
bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproxima-
10 damente 145 a 148,5°C.

EJEMPLO 5

A una mezcla agitada de 4,3 partes de 1-(1,2,3,6-
tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona, 3 partes de car-
bonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de potasio en 160
15 partes de 4-metil-2-pentanona se añadió en porciones una so-
lución de 3,9 partes de gamma-cloro-4-metilbutirofenona en
40 partes de 4-metil-2-pentanona. Cuando se ha completado
la adición, la mezcla se agita y se somete a reflujo duran-
te 24 horas. A continuación se añade, en porciones, una so-
20 lución de 3,9 partes de gamma-cloro-4-metilbutirofenona en
40 partes de 4-metil-2-pentanona y la mezcla resultante se
agitó y se sometió a reflujo durante 40 horas. La mezcla de
reacción se enfrió, se añadieron 100 partes de agua y se se-
paró la capa orgánica, se secó y se filtró. La evaporación
25 del disolvente deja un residuo que se disolvió en 28 partes
de 2-propanol. A esta solución se añadió una solución de -
2,5 partes de dihidrato de ácido oxálico en 16 partes de 2-
propanol. El oxalato se precipita a una temperatura de -
-20°C y se tritura en etanol hirviendo para dar oxalato de
30 1-(1- $\sqrt{\text{gamma}}$ -(4-metilbenzoil)-propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-



413595

1 piridil)-2-bencimidazolinona que funde a aproximadamente -
168-203,5°C con descomposición.

5 Una cantidad equivalente de gamma-cloro-4-bromobu-
tirofenona se substituyó por la gamma-cloro-4-metilbutirfe-
nona y se repitió el procedimiento anterior. En este caso -
el producto es oxalato de 1-(1- γ -[gamma-(4-bromobenzoil)propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona de -
hidrato fundiendo a una temperatura de aproximadamente 214-
215°C.

10 Asimismo, si una cantidad equivalente de gamma-clo-
ro-4-fluorbutirofenona se substituye por la gamma-cloro-4-
metilbutirofenona y se repite el procedimiento anterior el
producto es oxalato de 1-(1- γ -[gamma-(4-fluorbenzoil)-]propil
-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que fun-
15 de a una temperatura de aproximadamente 175-197°C, con des-
composición. En este caso, el etanol es usado como disol-
vente para la preparación del oxalato a partir de la base
cruda.

20 Si una cantidad equivalente de gamma-cloro-3-fluor-
butirofenona se substituye por la gamma-cloro-4-metilbutiro-
fenona y se repite el procedimiento anterior, el producto
es oxalato de 1-(1- γ -[gamma-(3-fluorbenzoil)propil]-1,2,3,6-
tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona.

EJEMPLO 6

25 Una mezcla de 4,4 partes de gamma-cloro-4-(t-butil)
butirofenona, 5,4 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)
-2-bencimidazolinona, 4 partes de carbonato de sodio y 0,1
partes de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-pen-
tanona se agitó y se sometió a reflujo durante 48 horas. Se
30 añadieron 100 partes de agua a la mezcla de reacción enfria

408595



1 da. La capa orgánica se separó a continuación, se secó so-
bre sulfato de magnesio y se filtró, y el disolvente se eva-
poró. El residuo oleoso se disuelve en 460 partes de éter
5 de dietilo y se separa por filtración de algo de aceite in-
soluble y el disolvente se evapora del filtrado. El residuo
se recristalizó a partir de éter dietílico para dar 1-(1 -
gamma-(4-t-butilbenzoil)propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de
aproximadamente 75.6 a 103°C.

10 Una cantidad equivalente de gamma-cloro-4-isopropil-
butirofenona se sustituyó por la gamma-cloro-4-(t-butil)
butirofenona y se repitió el procedimiento anterior para
dar 1-(1-gamma-(4-isopropilbenzoil)propil]-1,2,3,6-tetra-
hidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una tempe-
ratura de aproximadamente 149-152°C.

15 Si una cantidad equivalente de gamma-cloro-4-etil-
butirofenona se sustituye por la gamma-cloro-4-(t-butil)
butirofenona y se repite el procedimiento del primer párra-
fo, el producto es 1-(1-gamma-(4-etilbenzoil)propil]-1,2,3,
20 6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una
temperatura de aproximadamente 145,4-148,6°C despues de e
cristalización de acetona.

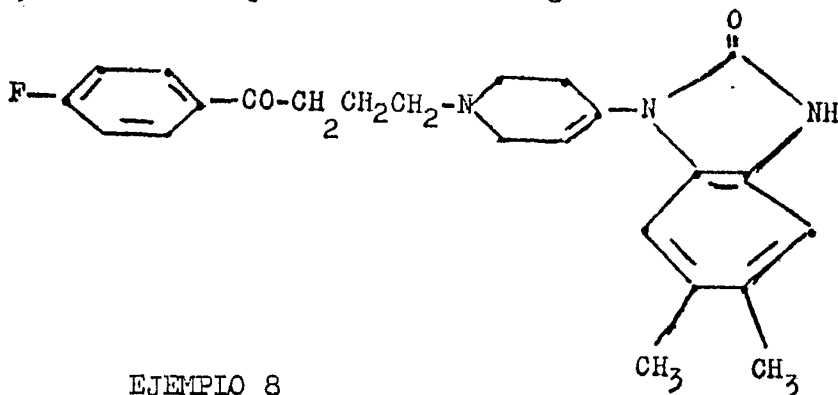
EJEMPLO 7

25 Una mezcla de 5,5 partes de gamma-cloro-4-fluorbu-
tirofenona, 6,5 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-
5,6-dimetil-2-bencimidazolinona, 3,6 partes de carbonato de
sodio y 0,1 parte de yoduro de potasio en 200 partes de 4-
metil-2-pentanona se agitó y se sometió a reflujo durante
24 horas adicionales. A continuación se añadió una segunda
30 porción de 5,5 partes de gamma-cloro-4-fluorbutirofenona y



1 la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas
adiccinales. La mezcla resultante se enfrió y se añadieron
150 partes de agua. La capa orgánica se separó y se secó y
el disolvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en é-
5 ter dietílico y se filtró. La recristalización del sólido
a partir de tolueno da 1-(1- γ (4-fluorbenzoil)propil)-
1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6-dimetil-2-bencimidazolino
na que funde a una temperatura de aproximadamente 185,6 a
190°C. Este compuesto tiene la siguiente fórmula:

10



15

EJEMPLO 8

20

Una mezcla de 13 partes de gamma-4-diclorobutirofe-
nona, 5,4 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-ben-
cimiazolinona, 4 partes de carbonato de sodio y 0,1 parte
de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-pentanona
se agita y se somete a reflujo durante 48 horas. Se añaden
100 partes de agua a la mezcla de reacción enfriada. La ca-
pa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio,
y el disolvente se evapora. El residuo se cristaliza dos -
25 veces de una mezcla de tolueno y éter para dar 1-(1- γ (4-clorobenzoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-
bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproxima-
damente 122-130°C.

25

EJEMPLO 9

30

Si una cantidad equivalente de gamma-cloro-2,5-di-

403595



1 metilbutirofenona se sustituye por la gamma-4-diclorobuti-
rofenona y se repite el procedimiento del Ejemplo 8, el pro-
ducto es 1-(1-[gamma-(2,5-dimetilbenzoil)-propil]-1,2,3,6-
5 tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una
temperatura de aproximadamente 111-116,2°C., despues de re-
cristalización de éter.

EJEMPLO 10

Una mezcla de 7 partes de gamma-cloro-2,4-dimetil-
butirofenona, 7 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-
10 2-bencimidazolinona, 5 partes de carbonato de sodio y 0,1
parte de yoduro de potasio en 200 partes de 4-metil-2-pen-
tanona se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. A
continuación se añadió una segunda porción de 7 partes de
gamma-cloro-2,4-dimetilbutirofenona y la mezcla se agitó
15 y se sometió a reflujo durante 24 horas adicionales. Se añ-
dieron 150 partes de agua a la mezcla de reacción enfriada.
La capa orgánica se separó a continuación y se secó y el
disolvente se evaporó. Una solución del residuo en 2-propa-
nol se mezcló con una solución de 6 partes de dihidrato de
20 ácido oxálico en 2-propanol y luego se enfrió a la tempera-
tura ambiente. El producto que se obtiene es oxalato de 1-
(1-[gamma-(2,4-dimetilbenzoil)-propil]-1,2,3,6-tetrahidro-
4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura
de aproximadamente 199-200°C.

EJEMPLO 11

Una mezcla de 4,3 partes de gamma-cloro-4-metoxibu-
tirofenona, 4,3 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-
2-bencimidazolinona, 3 partes de carbonato de sodio y 0,1
parte de yoduro de potasio en 200 partes de 4-metil-2-penta-
30 nona se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se

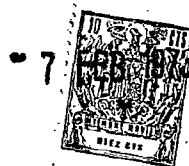
408595



1 añadieron a continuación 4,3 partes adicionales de gamma-
cloro-4-metoxibutirofenona y la mezcla se agitó y se some-
5 tió a reflujo durante 24 horas, adicionales. La mezcla de
reacción enfriada se repartió entre 40 partes de agua y 240
partes de éter. La capa orgánica se separó y se secó y el
disolvente se evaporó para dejar un residuo oleoso que se
disolvió en acetona y luego se mezcló con una solución de
10 2,5 partes de dihidrato de ácido oxálico en 16 partes de
acetona. El producto que se cristaliza de la solución es
oxalato de 1-(1-[gamma-(4-metoxibenzoil)propil]-1,2,3,6-
tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que funde a una
temperatura de aproximadamente 149-169°C, con descomposi-
ción.

EJEMPLO 12

15 Una mezcla de 13,2 partes de gamma-cloro-3,4-dime-
tilbutirofenona, 6,5 partes de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-pi-
ridil)-2-bencimidazolinona, 5 partes de carbonato de sodio
y 0,1 parte de yoduro de potasio en 200 partes de 4-metil-
2-pentanona se agitó y se sometió a reflujo durante 48 ho-
20 ras. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se eva-
pora del filtrado. El residuo se disolvió en 240 partes de
éter y se filtró y el filtrado se concentró a un pequeño vo-
lumen y se enfrió. El sólido que se precipita se recristali-
za de una mezcla de 2-propanol y éter para dar un producto
25 que se disolvió en 2-propanol y se mezcló con una solución
de 0,6 partes de dihidrato de ácido oxálico en 28 partes de
2-propanol. Al enfriarse la solución de 2-propanol a la tem-
peratura ambiente, se obtuvo dihidrato de oxalato de 1-(1-
30 [gamma-(3,4-dimetilbenzoil)propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-pi-
ridil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de



408595

1 aproximadamente 150 a 184°C., con descomposición.

EJEMPLO 13

5 Una mezcla de 5,5 partes de gamma-cloro-4-metil-
butiروفenona, 3 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazoli-
10 nona, 10 partes de carbonato de sodio y 0,1 parte de yodu-
ro de potasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agitó
y se sometió a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reac-
ción se enfrió y se añadieron 100 partes de agua. La capa
orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio y el di-
15 solvente se evaporó a continuación. El residuo se disolvió
en 5 partes de ácido clorhídrico 12-N y se añadieron 200
partes de agua. La solución resultante se lavó con tolueno,
se alcalinizó con hidróxido de amonio y luego se extrajo
con tolueno. Este extracto a continuación se secó y el di-
20 solvente se evaporó para dejar un residuo que se cristali-
za dos veces de éter para dar 1-(1- γ -[4-metilbenzoil]-
propil]-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a tempe-
ratura de aproximadamente 162,4 a 168°C.

25 Si una cantidad equivalente de gamma-cloro-4-meto-
xi-butiروفenona se sustituye por la gamma-cloro-4-metilbu-
20 tirofenona y se repite el procedimiento anterior, el produc-
to es 1-(1- γ -[4-metoxibenzoil]propil]-4-piperidil)-2-
bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproxima-
damente 155-180°C.

25 5,5 partes de gamma-cloro-2-metilbutiروفenona se
sustituyen por la gamma-cloro-4-metilbutiروفenona y se re-
pite el procedimiento anterior para dar 1-(1-gamma-(2-metil-
30 benzoil)-propil]-4-piperidil)-2-bencimidazolinona.

EJEMPLO 14.

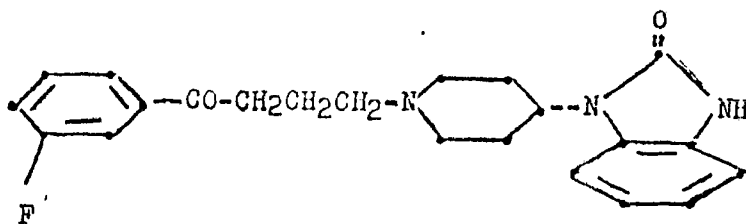
30 Una mezcla de 3,4 partes de gamma-cloro-4-fluorbu-



408595

1 tirofenona, 4 partes de clorhidrato de 1-(4-piperidil-2-2-
 5 bencimidazolinona, 6 partes de carbonato de sodio y 0,1 par
 tes de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-penta-
 nona se agitó y se sometió a reflujo durante 48 horas. La
 10 mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 120 partes de
 agua. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de -
 magnecio y el disolvente se evaporó para dejar un residuo
 oleoso que se disolvió en ácido clorhídrico diluido y se
 hirvió. La solución ácida se filtró y se enfrió a la tempe
 15 ratura ambiente despues de lo cual se cristalizó de solu-
 ción de hidrato de clorhidrato de 1-(1- γ -(4-fluoroben-
 zoil)propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a
 temperatura de aproximadamente 134-142°C.

15 Si se emplean 3,4 partes de gamma-cloro-3-fluorbu-
 tirofenona en lugar de 3,4 partes de gamma-cloro-4-fluorbu-
 tirofenona y se repite el procedimiento anterior, el produc
 to es clorhidrato de 1-(1- γ -(3-fluorbenzoil-)propil-4-
 20 piperidil)-2-bencimidazo-linona. La base libre de este
 compuesto tiene la siguiente fórmula:



25 EJEMPLO 15

30 A una mezcla agitada de 15,2 partes de 1-(4-piperi-
 dil)-2-bencimidazolinona, 22,3 partes de carbonato de sodio
 y 0,1 partes de yoduro de potasio y 320 partes de 4-metil-
 2-pentanona se añadió en porciones, una solución de 39 par-
 tes de gamma-cloro-4-fluorbutirofenona en 80 partes de 4-

408595

- 7



1 metil-2-pentanona. La mezcla resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 95 horas. La mezcla caliente se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado para dejar un
5 se recristalizó de tolueno para dar 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 170 a 171,8°C.

Una cantidad equivalente de gamma-4-diclorbutirofenona se sustituye por la gamma-cloro-4-fluorbutirofenona -
10 desde luego, y se repite el procedimiento anterior. El producto crudo se obtiene como un residuo oleoso que se disuelve y se filtra varias veces, en tolueno. El disolvente de tolueno es a continuación evaporado y el residuo oleoso restante se recristaliza de acetona para dar 1-(1- γ -(4-
15 fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 188,5 a 195°C.

EJEMPLO 16

Una mezcla de 7 partes de gamma-cloro-2,4-dimetilbutirfenona, 7 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 5 partes de carbonato de sodio y 0,1 parte de yoduro -
20 de potasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Luego se añadió una segunda porción de 7 partes de gamma-cloro-2,4-dimetilbutirfenona y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante
25 24 horas adicionales. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado, se añaden 150 partes de agua. La capa orgánica se separa a continuación y se seca y el disolvente se evapora del filtrado para dejar un residuo oleoso que se disuelve en 200 partes de éter. La solución etérea se
30 filtra y el disolvente es a continuación evaporado. El re-



408595

1 sίδuo oleoso resultante se disuelve en 2-propanol y se mez-
cla con una soluci3n caliente de 7 partes de dihidrato de
ácido oxálico y 2-propanol. La mezcla resultante se enfría
a la temperatura ambiente y se filtra para dar oxalato de
5 1-(1- γ -(2,4-dimetilbenzoil)propil)-4-piperidil)-2-ben-
cimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamen-
te 212-214,5°C.

10 Si una cantidad equivalente de gamma-cloro-2,5-dime-
tilbutirofenona se sustituye por la gamma-cloro-2,4-dimetil-
butirofenona y se repite el procedimiento anterior, el pro-
ducto es exalato de 1-(1- γ -(2,5-dimetilbenzoil)-propil)-
4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatu-
ra de aproximadamente 173-175°C con descomposici3n.

EJEMPLO 17

15 A una mezcla agitada de 5 partes de 1-(4-piperidil)-
2-bencimidazolinona, 7,3 partes de carbonato de sodio y
0,1 partes de yoduro de potasio en 136 partes de 4-metil-
2-pentanona se ańade, en porciones, una soluci3n de 5,1 par-
tes de gamma-clorobutirofenona y 24 partes de 4-metil-2-
20 pentanona. Cuando se ha completado la adici3n, la mezcla
se agita y se somete a reflujo durante 60 horas. Se ańaden
100 partes de agua a la mezcla de reacci3n enfriada. La ca-
pa acuosa se separa y se extrae una vez con 4-metil-2-pen-
25 tanona. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sul-
fato de magnesio y el disolvente se evapora para dejar un
resίδuo oleoso. Este resίδuo se disuelve en 100 partes de
agua y se acidifica con 3 partes de ácido clorhídrico con-
centrado para dar un precipitado pegajoso. La capa acuosa
30 se decanta y el residuo se tritura en acetona para dar di-
hidrato de clorhidrato de 1- γ -(gamma-benzoilpropil)-4-pi-



408595

1 peridil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 138 a 216°C, con descomposición.

EJEMPLO 18

5 Una mezcla de 12,6 partes de gamma-cloro-4-etil-butirofenona, 5 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 4 partes de carbonato de sodio, 0,1 partes de yoduro de potasio y 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agitó y se sometió a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado para dejar un residuo que se disolvió en 80 partes de éter. La solución etérea se filtra y se mantiene a la temperatura ambiente. Se forma un precipitado. Este sólido se recristaliza de acetona para dar 1-(1-gamma-(4-etilbenzoil)propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 149-150°C.

EJEMPLO 19

20 Una mezcla de 13,4 partes de gamma-cloro-4-isopropilbutirofenona, 5,4 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 4 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-pentanona se agitó y se sometió a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadieron 100 partes de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo una vez con 40 partes de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se enfrían a una temperatura de -15°C para dar 1-(1-gamma-(4-isopropilbenzoil)-propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 165,8 a 174°C.

EJEMPLO 20

30 Una mezcla de 14,4 partes de gamma-cloro-4-(t-butil-

408595



1 butirofenona, 5,4 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazo-
linona, 4 partes de carbonato de sodio y 0,1 parte de yodu-
ro de potasio en 176 partes de 4-metil-2-pentanona se agita
y se somete a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reac-
5 ción se enfrió y se añadieron 100 partes de agua. La capa
orgánica se separa a continuación y se seca sobre sulfato
de magnesio y el disolvente se evapora. Una solución de re-
siduo en 400 partes de tolueno se filtra para eliminar el
aceite insoluble y el disolvente se evapora del filtrado.
10 El residuo se cristaliza primeramente a partir de una mez-
cla de 32 partes de tolueno y 32 partes de éter y luego se
recristaliza de la mezcla de 2-propanol y éter para dar di-
hidrato de 1-(1- γ -(4-t-butilbenzoil)-propil)-4-piperi-
dil)-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de -
15 104,2-122°C, con descomposición.

EJEMPLO 21

A una mezcla agitada de 6,5 partes de 1-(4-piperi-
dil)-2-bencimidazolinona, 4,8 partes de carbonato de sodio
y 0,1 partes de yoduro de potasio en 176 partes de 4-metil-
20 2-pentanona se añadió, en porciones, una solución de 7,6 -
partes de 4-metil-2-pentanona. La mezcla resultante se agi-
tó y se sometió a reflujo durante 24 horas antes de añadir-
se 7,0 partes adicionales de gamma-cloro-3,4-dimetilbutiro-
fenona, en porciones, a la mezcla. Esta mezcla se agita y
25 se somete a reflujo durante 48 horas. Se añaden 100 partes
de agua a la mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa
se separa y se extrae una vez con 4-metil-2-pentanona. Las
capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magne-
sio y el disolvente se evapora. El residuo oleoso se disuel-
ve en éter y se enfría a una temperatura de -15°C. El acei-
30

408595

-20-



1 te insoluble que se forma primeramente se solidifica al de-
jarlo en reposo. El sólido resultante se recristaliza a con-
tinuación de 4-metil-2-pentanona para dar 1-(1- γ -(3,4-
5 dimetilbenzoil)propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que
funde a una temperatura de aproximadamente 132-133,4°C.

EJEMPLO 22

Una mezcla de 7,8 partes de gamma-cloro-4-bromobuti-
10 rofenona, 5 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona,
4 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de po-
tasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agita y se so-
mete a reflujo durante 24 horas. Se añadió una segunda por-
ción de 7,8 partes de gamma-cloro-4-bromobutirfenona y se
15 agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas adicionales.
La mezcla de reacción caliente se filtra y el disolvente
se separa el filtrado por evaporación. El residuo sólido se
lavó con éter y luego se recristalizó de acetona para dar
1-(1- γ -(4-bromobenzoil)propil-4-piperidil)-2-bencimi-
dazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente
200-203°C.

20

EJEMPLO 23

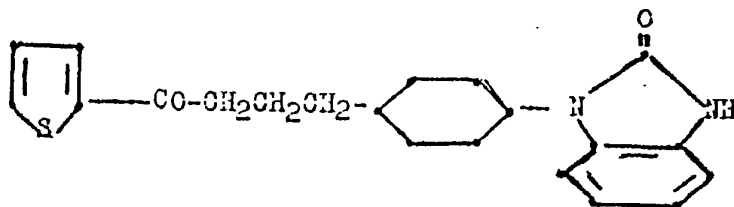
Una mezcla de 5,3 partes de 2-(gamma-clorobutiril)-
25 tiofeno, 5 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona,
5 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de -
potasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanona se agitó y se
sometió a reflujo durante 70 horas. La mezcla de reacción
se enfrió y se añadieron 100 partes de agua. La capa orgá-
nica se separó y el disolvente se evaporó para dejar un re-
siduo que se recristalizó primeramente de acetato de etilo
y luego de 2-propanol para dar 1-(1- γ -(2-tenoil)pro-
30 pil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona que funde a una tem-

408595

-21-



1 temperatura de aproximadamente 172,5 a 177°C. Este compuesto
 tiene la siguiente fórmula:



EJEMPLO 24

A una mezcla agitada de 5,4 partes de 1-(4-piperidil)3-metil-2-bencimidazolinona, 8,5 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes de yoduro de potasio y 136 partes de 4-metil-2-pentanona se añade, en porciones, una solución de 5 partes de gamma-cloro-4-fluorbutirofenona en 24 partes de 4-metil-2-pentanona. Cuando se completó la adición, la mezcla resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado para dejar un residuo oleoso que se disolvió en 280 partes de éter. La solución etérea se filtró y se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso dentro de la misma. El clorhidrato precipitado se filtró y se recristalizó de una mezcla de etanol y 2-propanol para dar clorhidrato de 1-(1-gamma-(4-fluorbenzoil)propil)-4 piperidil)-3-metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 263-266°C.

Si se sustituye una cantidad equivalente de 1-(4-piperidil)-3-etil-2-bencimidazolinona por la 1-(4-piperidil)-3-metil-2-bencimidazolinona y se repite el procedimiento anterior, el producto es clorhidrato de 1-(1-gamma-(4-fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-3-etil-2-bencimidazolinona.

EJEMPLO 25

Una mezcla de 3 partes de 1-(1-gamma-(4-fluorben-

408595



1 zoil)propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 5 partes de
formalina al 38 por ciento y 32 partes de 2-propanol se agi
tó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Cuando se enfrió
la mezcla de reacción, precipitó un sólido. Este se filtra
5 para dar 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil-4-piperidil)-
3-hidroximetil-2-bencimidazolinona que funde a una tempera-
tura de aproximadamente 162-165°C.

EJEMPLO 26

10 Una mezcla de 5 partes de 1-(1- γ -(4-fluorben-
zoil)propil-4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 7 partes de
anhídrido acético y 40 partes de benceno se sometió a reflu-
jo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el
disolvente y el exceso de anhídrido se evaporó. El residuo
se disolvió en agua y se añadió hielo. La mezcla resultante
15 se alcalinizó con hidróxido de amonio y se extrajo con clo-
roformo. La solución en cloroformo se secó sobre sulfato de
magnesio y el disolvente se evaporó para dejar un residuo -
oleoso que cristaliza de éter para dar 1-(1- γ -(4-fluor-
benzoil(propil-4-piperidil)-3-acetil-2-bencimidazolinona -
20 que funde a una temperatura de aproximadamente 107,5-119°C.

Si se sustituye una cantidad equivalente de anhídri-
do propiónico por el anhídrido acético y se repite el proce-
dimiento anterior, el producto es 1-(1- γ -(4-fluorben-
zoil)propil-4-piperidil)-3-propionil-2-bencimidazolinona
25 que funde a una temperatura de aproximadamente 118,8 a -
119,8°C.

EJEMPLO 27

30 Una mezcla de 20 partes de 1-(1- γ -(4-fluorben-
zoil)propil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazoli-
nona, 50 partes de formalina al 37 por ciento y 200 partes

408595



1 de 2-propanol se agitó y se sometió a reflujo durante 20 ho
ras. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó
con 500 partes de agua. Esta solución acuosa se extrajo con
5 600 partes de cloroformo. La capa orgánica se secó sobre -
carbonato de sodio y se evaporó. El residuo oleoso se tri-
turó en una mezcla de 400 partes de diisopropiléter y 80 -
partes de acetona. El precipitado sólido se filtró (2,3 par-
tes principalmente de "1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil-
1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona") no reac-
10 cionada y en el agua madre se introdujo cloruro de hidróge-
no gaseoso: se obtiene un precipitado semi-sólido. Se fil-
tra y el filtrado se evapora. El conjunto (clorhidrato semi-
sólido y residuo) se disuelve en 120 partes de 2-propanol -
hirviendo. La solución se filtra y, después de enfriar el
15 filtrado a la temperatura ambiente, se obtiene clorhidrato
de 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil-1,2,3,6-tetrahidro-
4-piridil)-3-hidroximetil-2-bencimidazolinona, que funde a
una temperatura de aproximadamente 175-233°C, con descompo-
sición.

20 EJEMPLO 28

Una mezcla de 15 partes de 1-(1- γ -(4-fluorben-
zoil)propil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazoli-
nona, 19,3 partes de anhídrido de ácido acético y 200 par-
tes de tolueno anhidro se somete a reflujo durante 6 horas.
25 Después de enfriar, se añaden 150 partes de agua. El conjun-
to se alcaliniza con hidróxido de amonio y se extrae con
tolueno. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbona-
to de potasio, se filtra y se evapora. El residuo sólido se
lava con una mezcla de 40 partes de éter diisopropílico y
30 8 partes de acetona, se filtra nuevamente y se seca, dando

408595

- 24 -

- 7



1 10,5 partes de producto crudo. Esta sustancia se seca prime-
ramente durante 2 días a una temperatura de 80°C y luego se
recristaliza a partir de una mezcla de 60 partes de éter -
diisopropílico y 16 partes de acetona. Después de enfriar
5 durante la noche a una temperatura de 0°C., se obtiene 1-
(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piri-
dil)-3-acetil-2-bencimidazolinona, que funde a una tempera-
tura de aproximadamente 136-137°C.

EJEMPLO 29

10 A una mezcla agitada de 10,8 partes de 1-(1,2,3,6-
tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona, 10,6 partes de
carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de po-
tasio en 340 partes de 4-metil-2-pentanona se añadió gota a
gota una solución de 9,3 partes de 2-(γ -clorobutiril)-
15 tiofeno en 40 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de com-
pletarse la adición, el conjunto se agitó y se sometió a re-
flujo durante 24 horas. Luego se añadió gota a gota una se-
gunda porción de 9,3 partes de 2-(γ -clorobutiril)-tiofe-
no disuelto en 40 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de
20 completarse la adición, el conjunto se agitó y se sometió a
reflujo durante 40 horas. Después de enfriar se añaden 70
partes de agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre
carbonato de potasio, se filtró y se evaporó. El residuo -
oleoso se trató con 400 partes de tolueno anhidro. El conjun-
25 to se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo semi-só-
lido se disolvió en 56 partes de etanol hirviendo y se fil-
tró. Después de enfriar el filtrado durante la noche a la
temperatura de -20°C, se obtuvieron 12,7 partes del produc-
to. Esta sustancia se recristalizó una vez más de 72 par-
tes de etanol, hirviendo. Después de enfriar el filtrado du-

408595 -25 -



1 rante la noche a una temperatura de 0°C, se filtró una pri-
mera cosecha de 1-(1- γ -(2-tenoil)propil)-1,2,3,6-tetra-
hidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona cruda. Despues de en-
friamiento adicional del filtrado a una temperatura de -20°C
5 se obtiene una segunda cosecha de 4,4 partes del producto.
Las fracciones combinadas se recrystalizan de 120 partes de
acetato de etilo hirviendo. Despues de enfriar durante la
noche a una temperatura de 0°C, se filtra 1-(1- γ -(2-
tenoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazo-
10 linona que funde a una temperatura de aproximadamente 154,8
a 156,2°C.

Despues de enfriamiento adicional, de las aguas ma-
dres durante cinco horas, a una temperatura de -20°C, se fil-
tra una segunda fracción pura de 1-(1- γ -(2-tenoil)pro-
15 pil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona que
funde a una temperatura de aproximadamente 153,4 a 155°C.

EJEMPLO 30

Una mezcla de 15 partes de 1-(1- γ -(4-fluorben-
zoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazoli-
20 nona, 24,18 partes de anhídrido de ácido propiónico y 200
partes de tolueno anhidro se agitó y se sometió a reflujo
durante 6 horas. La mezcla de reacción se evapora. El resi-
duo oleoso se disuelve en aproximadamente 120 partes de é-
ter diisopropílico. Despues de enfriar durante 2 días a una
25 temperatura de 0°C, se filtran 5,5 partes del producto. Es-
ta sustancia se recrystaliza de 160 partes de éter de diiso-
propilo. Despues de enfriar durante 2 días a una temperatu-
ra de 0°C., se obtiene 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)-propil)-
1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)- β -propionil-2-bencimidazolino-
30 na que funde a una temperatura de aproximadamente 95,4 a -

408595

-26 -



1 97,6°C.

EJEMPLO 31

5 Una mezcla de 9,9 partes de 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona, 2,4 partes de sodamida y 120 partes de tolueno anhidro se agitan y se someten a reflujo hasta que no se desprenda más amoníaco gaseoso (en el curso de aproximadamente 2,5 horas). Luego fueron añadidas 5,4 partes de bromuro de feniltrimetilamonio. Despues de completada la adición, el conjunto se agitó y se sometió a reflujo durante 40 horas. 10 Despues de enfriar se añaden 100 partes de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo sólido oleoso se disolvió en una mezcla de 80 partes de acetona y 320 partes de éter diisoprilílico y se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso dentro de la solución: se obtiene clorhidrato pegajoso. La 15 capa etérea ácida se decanta y se evapora. El conjunto (el residuo y el clorhidrato pegajoso) se disolvió en una mezcla hirviendo de 80 partes de 2-propanol y 40 partes de acetona. Despues de enfriarse durante la noche a una temperatura de -20°C., se obtiene clorhidrato de 1-(1- γ -(4-fluorbenzoil)propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente 227-230,1°C. 20 25

EJEMPLO 32

30 A una solución de 15,3 partes de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona en 80 partes de benceno anhidro se añade gota a gota, una solución de 4 partes de cloruro de acetilo en 16 partes de benceno anhidro.

408595

- 27 -



1 Despues de completada la adición, la mezcla se agita y se
somete a reflujo durante dos horas en un baño de vapor. El
precipitado formado se filtra, se hierve en 2-butanona y se
filtra nuevamente, dando 12,5 partes de clorhidrato de 1-
5 (1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-acetil-2-bencimida
zolinona cruda. Esta fracción se recristaliza de 280 partes
de 2-propanol hirviendo. La parte no disuelta se filtra en
caliente, dando una primera fracción de clorhidrato de 1-
10 (1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-acetil-2-bencimi-
dazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente
244,5 a 248°C.

Despues de enfriar las aguas madres a una temperatu
ra de -15°C, se obtiene una segunda fracción pura de clor-
hidrato de 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-ace-
15 til-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura de apro
ximadamente 238-244°C.

EJEMPLO 33

Una solución de 12,8 partes de clorhidrato de 1-
20 (1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-acetil-2-bencimi-
dazolinona en 160 partes de etanol (den.) se hidrogena en
presencia de 4 partes de cabalizador de paladio sobre car-
bón vegetal a presión normal y una temperatura de aproxima-
damente 40 a 45°C. Después de haberse absorbido la cantidad
calculada de dos moles de hidrógeno, se detiene la hidroge-
25 nación. El catalizador se elimina por filtración y el fil-
trado se evapora. El residuo sólido se tritura en 40 partes
de acetona. La mezcla se filtra para dar 7,8 partes de clor
hidrato crudo. Esta sal se disuelve en 50 partes de agua.
La solución acuosa se hace alcalina mediante la adición de
30 hidróxido de amonio. El conjunto a continuación se extrae -



408595

1 varias veces con cloroformo. Los extractos combinados se -
secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan.
Al añadir éter diisopropílico al residuo oleoso se obtiene
un sólido. Este se filtra y se seca para dar 5,7 partes de
5 1-(4-piperidil)-3-acetil-2-bencimidazolinona que funde a -
una temperatura de aproximadamente 176-180°C.

EJEMPLO 34

Una mezcla de 5,5 partes de gamma-cloro-4-fluorbuti-
rofenona, 6,5 partes de 1-(4-piperidil)-3-acetil-2-bencimi-
10 dazolinona, 3,6 partes de carbonato de sodio y 0,1 partes
de yoduro de potasio en 200 partes de 4-metil-2-pentanoína
se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Luego se
añade una segunda porción de 5,5 partes de gamma-cloro-4-
15 fluorbutirofenona y la mezcla se agita y se somete a refluj
jo durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se -
enfria y se añaden 120 prtes de agua. La capa orgánica se
separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Del
filtrado se evapora el disolvente. Al añadir éter diisipro-
20 pílico al residuo oleoso, se obtiene un sólido. Este se fil
tra y se seca para dar 2,1 partes de 1-(1-(gamma-(4-fluor-
benzoil)propil)-4-piperidil)-3-acetil-2-bencimidazolinona
que funde a una temperatura de 110,5-118°C, con descomposi-
ción.

EJEMPLO 35

25 A una mezcla de 260 partes de 1-(1-bencil-1,2,3,5-
tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona y 2000 partes de
2-propanol se añadieron 450 partes de formalina al 37 por
ciento. Despues de completada la adición, el conjunto se -
30 agita y se somete a reflujo durante 18 horas. Despues de en
friar, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se eva

408595

- 29 -



73

1 pora, dando 1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-hidroxi-
metil-2-bencimidazolinona que funde a una temperatura
de aproximadamente 149-150°C.

EJEMPLO 36

5 Una solución de 8 partes de 1-(1-bencil-1,2,3,6-
tetrahidro-4-piridil)-3-hidroxi-
metil-2-bencimidazolinona en
10 100 partes de ácido acético y 15 partes de agua se hidrogena
en presencia de 5 partes de catalizador de paladio al 10
por ciento sobre carbón vegetal bajo presión normal y a una
temperatura de aproximadamente 30°C. Después de que se ha
absorbido la cantidad calculada de dos moles de hidrógeno,
se detiene la hidrogenación. El catalizador se elimina por
filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida
(temperatura del baño comprendida entre 45° y 50°C). La so-
lución restante se diluye con agua y el conjunto se hace al-
15 calino con hidróxido de amonio, después de lo cual se precipita
un sólido. Este sólido se extrae con cloroformo y la
solución obtenida se seca sobre sulfato de sodio. Después
de filtrar, la solución se evapora, El residuo sólido se di-
20 suelve en una mezcla de éter diisopropílico y acetona y luego
se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso dentro de esta
solución. El precipitado sólido se filtra para dar clorhi-
drato de 1-(4-piperidil)-3-hidroxi-
metil-2-bencimidazolinona
que funde a una temperatura de aproximadamente 238-271°C,
25 con descomposición.

EJEMPLO 37

30 Una mezcla de 5,5 partes de clorhidrato de gamma-
cloro-4-fluorbutirofenona, 3,6 partes de 1-(4-piperidil)-
3-hidroxi-
metil-2-bencimidazolinona, 4 partes de carbonato
de sodio, 0,1 partes de yoduro de potasio en 100 partes de



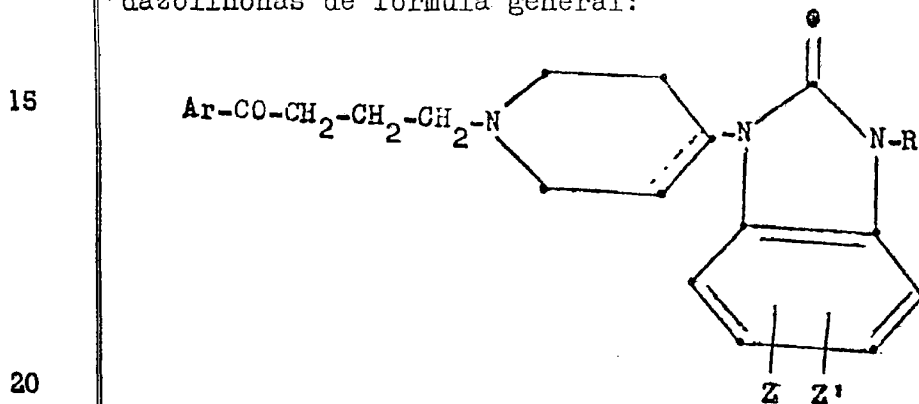
408595

1 4-metil-2-pentanona se agita y se somete a reflujo durante
 2 48 horas. La mezcla de reacción se enfría y se filtra y el
 3 disolvente se evapora del filtrado. El residuo oleoso se
 4 tritura en 50 partes de 2-propanol. El sólido obtenido se
 5 friltra y se seca para dar 1,6 partes de 1-(1- γ -(4-
 6 fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-3-hidroxi-2-bencimi-
 7 dazolinona que funde a una temperatura de aproximadamente
 8 160 a 163°C.

9 En resumen, la Patente de introducción que se soli-
 10 cita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

11 1.- Un método para la preparación de nuevas bencimi-
 12 dazolinonas de fórmula general:

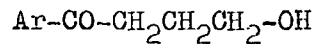


21 donde Ar representa fenilo, halofenilo, metoxifenilo, tie-
 22 nilo, alquil (inferior) fenilo o dimetilfenilo; R represen-
 23 ta hidrógeno, hidroximetilo, alquilo inferior o alcanóilo
 24 inferior, Z y Z' son iguales y representan hidrógeno o me-
 25 tilo; y la línea de puntos indica un enlace doble opcional
 así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente
 aceptables y los compuestos de amonio cuaternario de las
 mismas; cuyo procedimiento comprende la condensación de un
 éster reactivo de un compuesto de fórmula general:

Ry
30

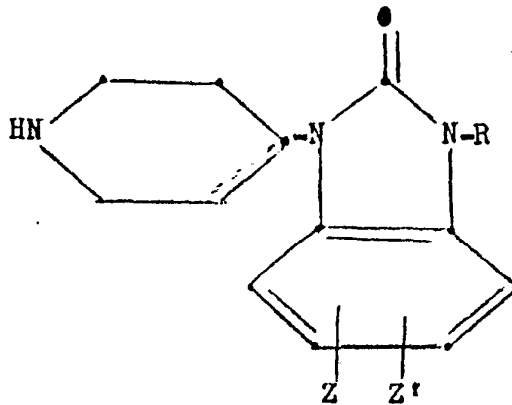


1



con un compuesto de fórmula general:

5



10

donde Ar, R, Z y Z' son como se ha definida en lo que antecede.

15

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)-propil)-4-piperidil)-2-bencimidazolinona.

20

3.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piperidil)-2-bencimidazolinona para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)-propil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piperidil)-2-bencimidazolinona.

25

4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizada por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(4-piperidil)-3-metil-2-bencimidazolinona, para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-3-metil-2-bencimidazolinona.

Re
30

5.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(4-piperidil)-3-acetil-2-bencimidazolinona para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)propil)-4-piperidil)-3-acetil-2-bencimidazolinona.



408595

1

6.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(4-piperidil)-3-propionil-2-bencimidazolinona para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)-propil)-4-piperidil)-3-propionil-2-bencimidazolinona.

5

7.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-cloro-4-fluorbutirofenona con 1-(4-piperidil)-3-hidroximetil-2-bencimidazolinona para formar 1-(1- α -(4-fluorbenzoil)-propil)-4-piperidil)-3-hidroximetil-2-bencimidazolinona.

10

8.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar alfa-clorobutirofenona con 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, para formar 1-(1- α -(alfa-benzoilpropil)-4-piperidil)-2-bencimidazolinona.

15

9.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por condensar 2-(alfa-clorobutiril)-tiofeno con 1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona para formar 1-(1- α -(2-tenoil)propil)-4-piperidil)-2-bencimidazolinona.

20

10.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de introducción que se solicita UN METODO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENCIMIDAZOLINONAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 14 noviembre 1.972
BERNARDO UNGRIA
p.p.

30