

REF: JAB 136



Int. Cl.: C07D/K01K

438714

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

RESIDENCIA: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, Bélgica.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN DERIVADO DE BENCIMIDAZOLINONA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 481.594 del 21.6.74



RESUMEN DE LA INVENCION

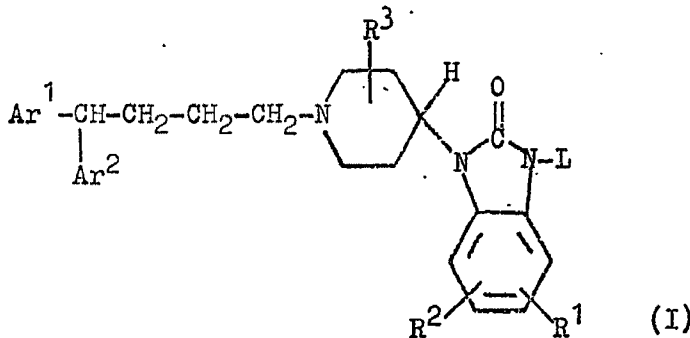
Nuevos derivados de bencimidazolinona y sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables, siendo útiles estos compuestos como agentes neurolépticos de acción prolongada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Entre otras diferencias, los compuestos de esta invención difieren de los de la técnica anterior por la presencia de sustituyentes en la parte aromática del grupo bencimidazolinona. Estos compuestos de la técnica anterior están descritos en la patente estadounidense nº 3.196.157.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una nueva serie de compuestos orgánicos, más especialmente a nuevos derivados de bencimidazolinona de fórmula:



y sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables, donde

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son cada uno de ellos un miembro seleccionado independientemente entre el grupo formado por fenilo, halofenilo y trifluormetilfenilo;

R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo;



1  $R^2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo;

5  $R^3$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo, con la condición de que, cuando dicho  $R^3$  es metilo, entonces se encuentra en la posición 2 o 3 del núcleo de piperidina y

10 L es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo(inferior), alquil(inferior)oxicarbonil-alquilo(inferior), alquil(inferior)carbonil-alquilo(inferior) y fenil-alquilo(inferior).

15 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo(inferior)" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, de 1 a 5 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y alquilos similares. El término "halo" es genérico de los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles por tratamiento con un ácido apropiado como, por ejemplo, un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, v.g. clorhídrico, bromhídrico y similares y ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 25 cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico y similares.

30 A la inversa, la forma salina puede ser convertida en la forma de base libre por tratamiento con un álcali.

Además, los compuestos de fórmula (I) son capaces de



1 formar solvatos con agua y disolventes no acuosos como, por  
ejemplo, alcoholes, v.g. 2-propanol. Naturalmente, estos sol-  
vatos se consideran incluidos dentro de los límites de esta  
invención.

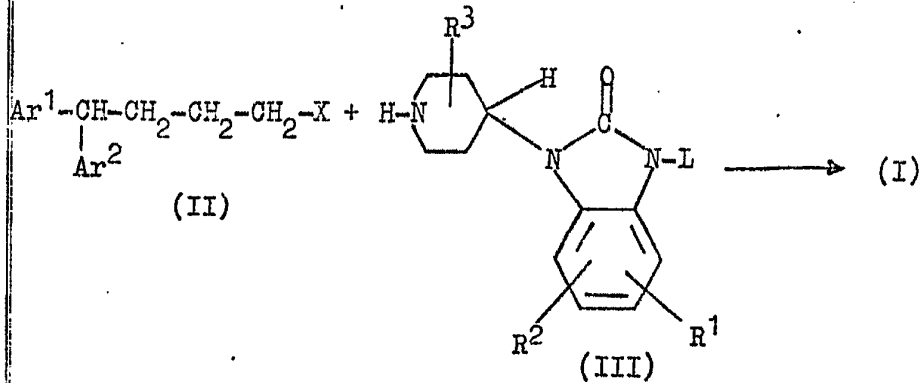
5 Los compuestos de fórmula (I) son convenientemente pre-  
parados haciendo reaccionar un éster reactivo de fórmula (II),  
donde  $Ar^1$  y  $Ar^2$  son los definidos anteriormente y X es una  
función éster reactiva derivada del alcohol correspondiente  
como, por ejemplo, halo, mesilato, tosilato y similares, pre-  
10 feriblemente halo, con un derivado de piperidina apropiado  
de fórmula (III), donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y L son los definidos ante-  
riormente.

15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo  
condiciones de reflujo en un disolvente orgánico apropiado  
como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol,  
propanol, n-butanol y alcoholes similares; un hidrocarburo  
aromático, v.g. benceno, tolueno, xileno y similares; una ce-  
20 tona, v.g. 4-metil-2-pentanona; un éter, v.g. dioxano, éter  
dietílico y similares; dimetilformamida (DMF); nitrobenceno  
y similares. La adición de una base apropiada como, por ejem-  
plo, un carbonato o un bicarbonato de metal alcalino, puede  
ser utilizada para combinar el ácido que se libera durante el  
curso de la reacción. Puede agregarse como promotor de la reac-  
25 ción una pequeña cantidad de un yoduro apropiado, v.g. yodu-  
ro sódico o potásico. Los compuestos así obtenidos (I) pueden  
ser purificados todavía más por procedimientos de purificación  
generalmente conocidos.

30



1



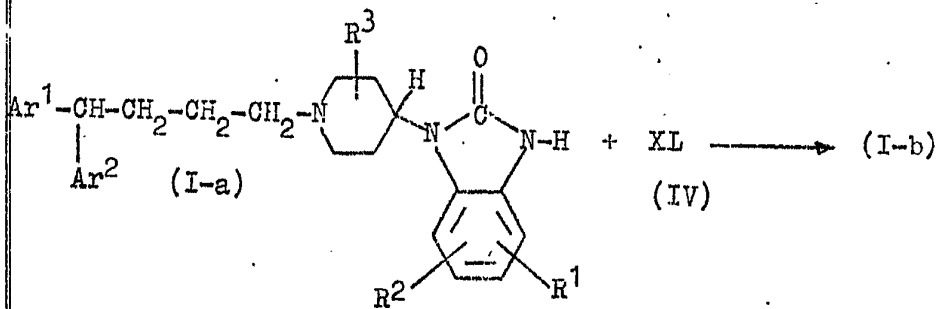
5

10

15

Los compuestos de fórmula (I) donde L es alquilo(inferior), alquil(inferior)carbonil-alquilo(inferior), alquil(inferior)oxicarbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior) (I-b) pueden ser preparados también a partir de un compuesto de fórmula (I) donde L es hidrógeno (I-a), por introducción de dicho L por métodos de alquilación conocidos, por ejemplo por reacción de (I-a) con un éster reactivo apropiado XL (IV) donde X es el definido anteriormente y L es alquilo(inferior), alquil(inferior)carbonil-alquilo(inferior), alquil(inferior)oxicarbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior), por métodos conocidos.

20



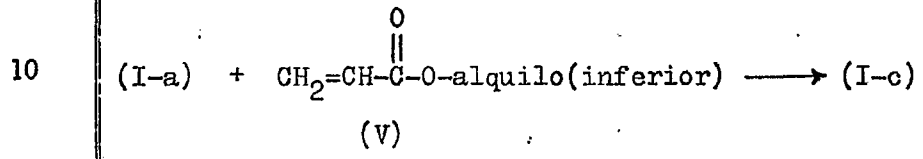
25

30

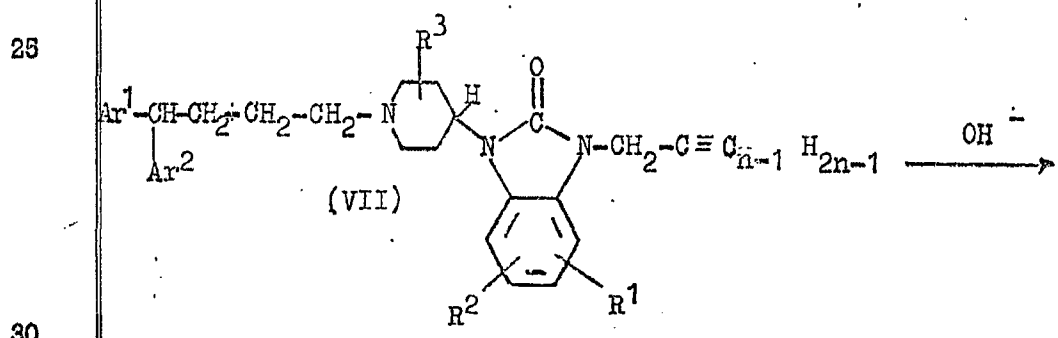
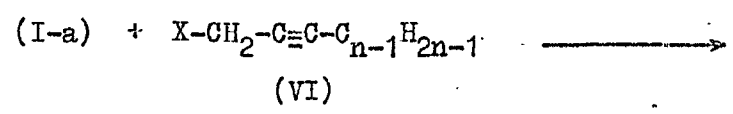
Los compuestos de fórmula (I) donde L es un radical alquil(inferior)oxicarbonil-etilo (I-c) son convenientemente obtenidos por reacción de (I-a) con un 2-propenoato de alquilo(inferior) de fórmula (V). Esta reacción de condensación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte de reacción

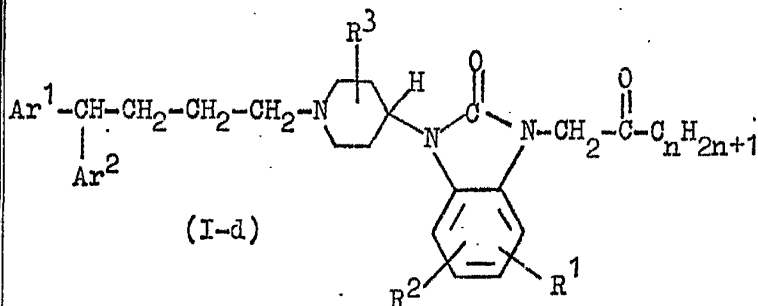


1 apropiado como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático como  
 benceno, tolueno, xileno y similares; un éter como éter di-  
 metílico, éter dietílico, éter di-isopropílico, tetrahidro-  
 furano, dioxano y similares; o en un hidrocarburo halogenado  
 5 como cloroformo, cloruro de metileno y similares. La reac-  
 ción se efectúa preferiblemente en presencia de un hidróxido  
 de aminio cuaternario apropiado, tal como hidróxido de N,N,N-  
 trimetilbencenometanaminio.



Los compuestos de fórmula (I) donde L es alquil(infe-  
 rior)carbonilmetilo (I-d) pueden ser preparados alternativa-  
 mente haciendo reaccionar (I-a) con un éster reactivo de  
 15 fórmula (VI) donde X es el definido anteriormente y n es un  
 número entero de 1 a 4 inclusive, seguido de tratamiento del  
 compuesto así obtenido de fórmula (VII) con un álcali, con lo  
 que se obtiene el derivado cetónico de fórmula (I-d). La se-  
 cuencia de reacción anterior es ilustrada en el siguiente es-  
 20 quema:





Los intermediarios de fórmula (II) son generalmente conocidos y pueden ser obtenidos por métodos conocidos.

10

Los intermediarios de fórmula (III), de los cuales algunos son compuestos conocidos, pueden ser preparados por métodos conocidos como, por ejemplo, los descritos en la patente estadounidense nº 3.161.645 y en la solicitud de patente estadounidense número de serie 417.702.

15

Las 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-benzimidazol-2-onas de fórmula (III) donde L es hidrógeno (III-a) pueden ser preparados, por ejemplo, como sigue:

20

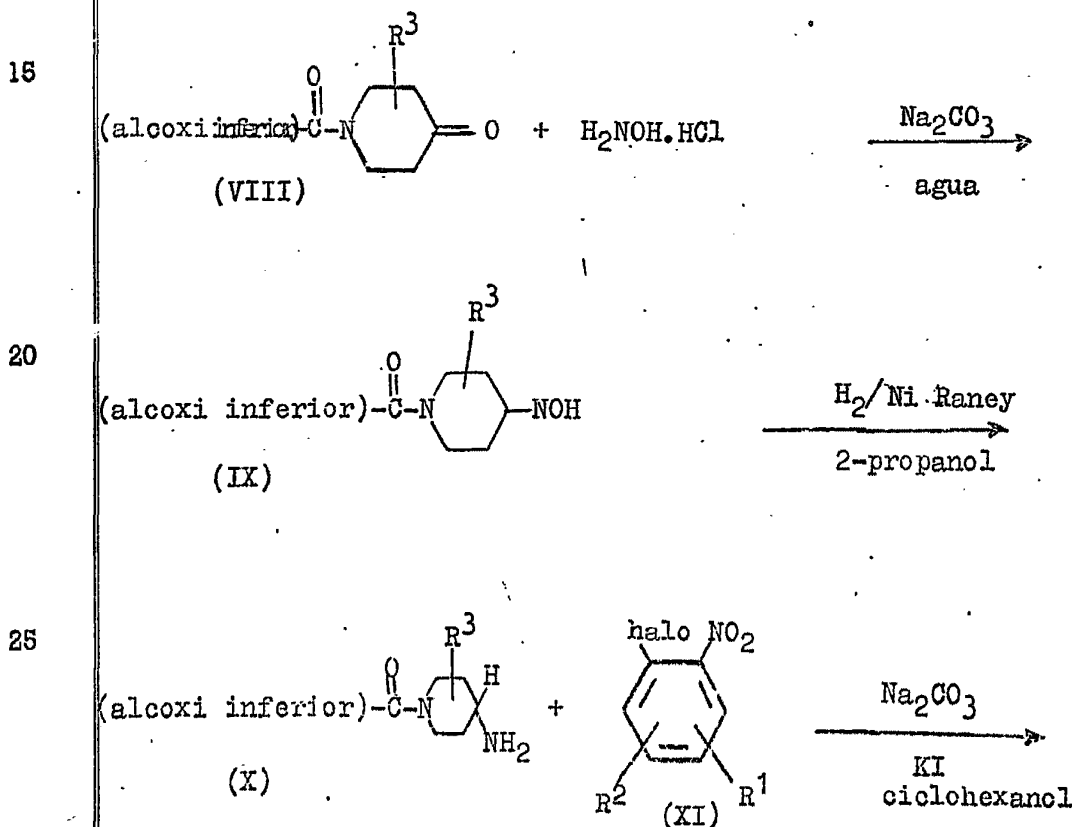
Se hace reaccionar con hidroxilamina una 4-piperidona (VIII) con un grupo protector apropiado, tal como alcoxi(inferior)carbonilo o fenilmetilo, en el nitrógeno piperidínico, con lo que se obtiene la correspondiente oxima (IX) que, por hidrogenación catalítica, por ejemplo sobre el catalizador de níquel Raney, forma el derivado de 4-aminopiperidina de fórmula (X). El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar después con un o-nitro-halobenceno apropiado de fórmula (XI) en un disolvente orgánico adecuado, v.g. ciclohexanol, en presencia de un aceptor de ácido como, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato metálico. La reacción puede ser provocada por adición de una pequeña cantidad de yoduro, preferiblemente un yoduro alcalino o alcalino-térreo. La función

25

30



1 nitro de la 4-anilinopiperidina (XII) resultante se reduce  
después a una función amino por ejemplo por hidrogenación  
catalítica, v.g. sobre catalizador de níquel Raney. El com-  
puesto (XIII) resultante se somete después a cierre del ani-  
5 llo calentándolo con un agente de ciclación apropiado como  
urea, isocianato potásico, fosgeno y similares. Los interme-  
diarios correspondientes de fórmula (III-a) se obtienen des-  
pués de separar el grupo protector de (XIV) por medios con-  
vencionales como desbencilación catalítica o hidrólisis alcali-  
10 na cuando el grupo protector es alcoxi(inferior)carbonilo.  
Las reacciones anteriores son ilustradas en el siguiente es-  
quema, donde alcoxi(inferior)carbonilo representa el grupo  
protector:

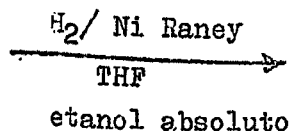
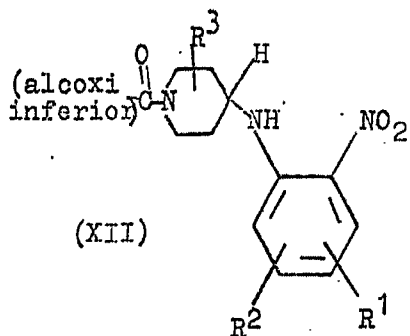


30

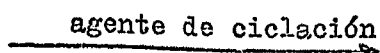
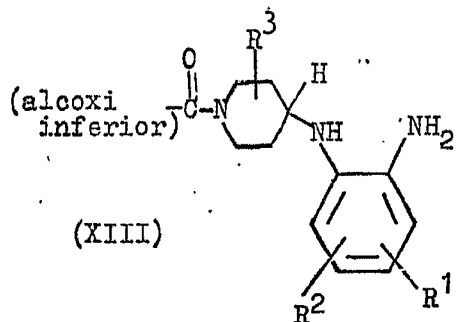


1

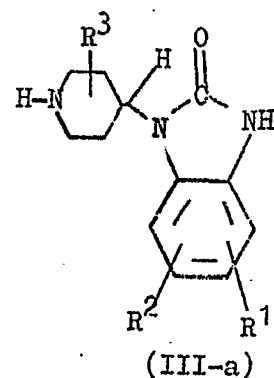
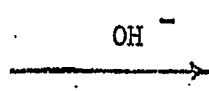
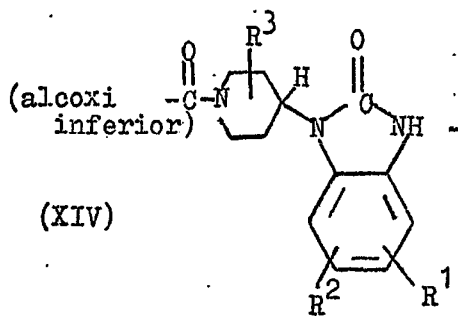
5



10



15



20

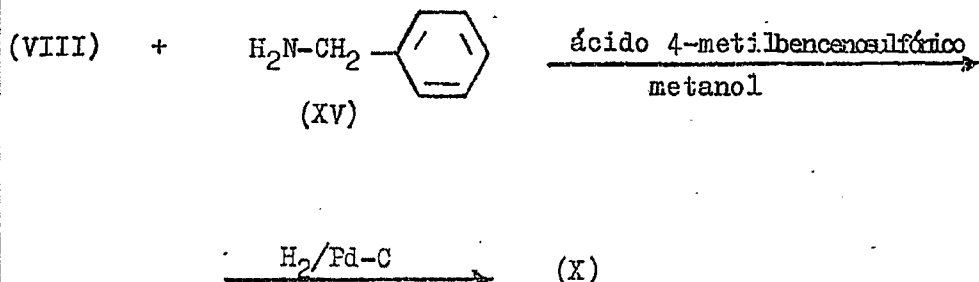
25

30

Otro método para la preparación de la 4-piperidinamina de fórmula (X) consiste en hacer reaccionar (VIII) con benzilamina (XV) en un disolvente apropiado, v.g. un alcohol inferior, como metanol, en presencia de un ácido fuerte apropiado como ácido 4-metilbencenosulfónico, seguido de hidrogenación catalítica empleando, por ejemplo, catalizador de paladio en carbón. El procedimiento anterior es ilustrado como

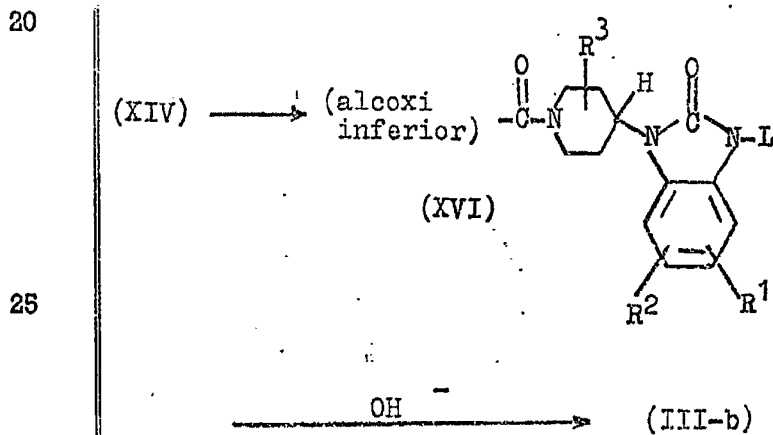


1 sigue:



5

10 Los intermediarios de fórmula (III) donde L es alquilo (inferior), alquil(inferior)oxicarbonil-alquilo(inferior), alquil(inferior)carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior) (III-b), son convenientemente preparados por introducción de dicho grupo L en un compuesto de fórmula (XIV) para obtener (XVI) donde L tiene el significado definido anteriormente para (III-b) y después separando el grupo protector por métodos convencionales. La introducción de L en (XIV) puede realizarse por métodos conocidos como los descritos anteriormente para la introducción de dicho sustituyente en (I-a). El procedimiento anterior puede ser esquemáticamente representado como sigue:



30 Se sobreentiende que en las vías de síntesis anteriores, el grupo alcoxi(inferior)carbonilo sobre el nitrógeno



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

piperidínico puede ser sustituido por otro grupo protector apropiado como bencilo, en cuyo caso se obtienen los correspondientes compuestos (III) después de separar dicho grupo protector por métodos convencionales como la desbencilación catalítica.

Se cree que los productos intermedios de fórmula (III) donde R<sup>1</sup> es un grupo trifluormetilo y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y L tienen los mismos significados que en la fórmula (I), son nuevos y como intermediarios útiles aquí, constituyen una característica adicional de esta invención.

Los derivados de piperidinona de fórmula (VIII) donde R<sup>3</sup> es hidrógeno (VIII-a) o un grupo metilo en la posición 3 del anillo de piperidina (VIII-b) son conocidos en general y pueden ser preparados por métodos conocidos. Los precursores de fórmula (VIII) donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo en la posición 2 del anillo de piperidina pueden ser preparados, por ejemplo, por el siguiente procedimiento:

Se hace reaccionar a reflujo, durante varias horas, un 3-[(fenilmetil)amino]butanoato de alquilo(inferior) de fórmula (XVII) con un propenoato de alquilo(inferior) de fórmula (XVIII) en un disolvente apropiado, tal como un alcohol inferior, v.g. etanol. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente y se obtiene una mezcla de alquil(inferior)-N-[2-(alcoxi(inferior)carbonil)-1-metiletíl]-N-(fenilmetil)-β-alanina (XIX) y alquil(inferior)-N-[2-(alcoxi(inferior)carbonil)etíl]-N-(fenilmetil)-β-alanina (XX).

Para separar el primer compuesto del último, el residuo se trata con un cloroformiato de alquilo(inferior) en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado como diclorometano, triclorometano, tetraclorometa-



1970

1 no y similares, en presencia de una base apropiada como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo.

5           Bajo estas condiciones, el grupo fenilmetilo de (XX) es sustituido por un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, dando lugar a un compuesto de fórmula (XXI) mientras que (XIX) permanece inalterado. Como (XIX) es más básico que (XXI), el primer compuesto puede ser aislado de la mezcla por extracción con una solución diluida de un ácido, v.g. ácido clorhídrico, después de lo cual se libera la forma básica libre de  
10 (XIX) por tratamiento con un álcali.

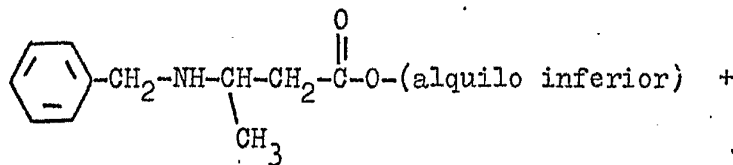
15           La función fenilmetilo de (XIX) se separa después por hidrogenación catalítica empleando catalizador de paladio en carbón y el compuesto (XXII) así obtenido se convierte en el correspondiente derivado N-alcoxi(inferior)carbonílico de fórmula (XXIII) en la forma habitual, por tratamiento con un cloroformiato de alquilo(inferior) en un disolvente adecuado, v.g. triclorometano, en presencia de un aceptor de ácidos, como, por ejemplo, N,N-dietiletanolamina.

20           El derivado de piperidinona de fórmula (XXIV) se obtiene después tratando (XXIII) con una base fuerte apropiada, como metanolato sódico, por ejemplo en un hidrocarburo aromático como benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares. Después el compuesto (XXIV) se calienta en un medio ácido, v.g.  
25 una solución de ácido etanodioico en agua, con lo que se obtiene el producto intermedio deseado de fórmula (VIII-c).

30           El procedimiento anterior es ilustrado en la siguiente representación esquemática:

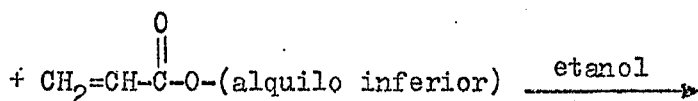


1



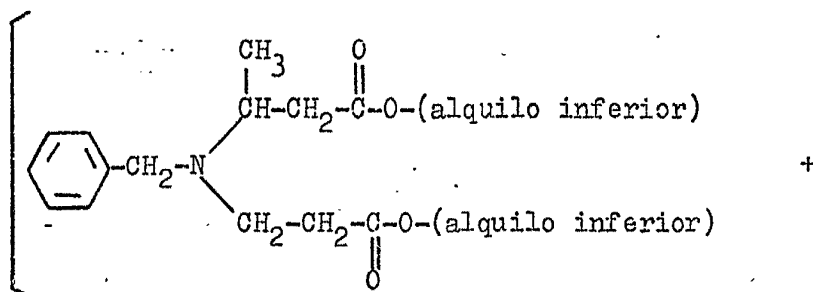
(XVII)

5



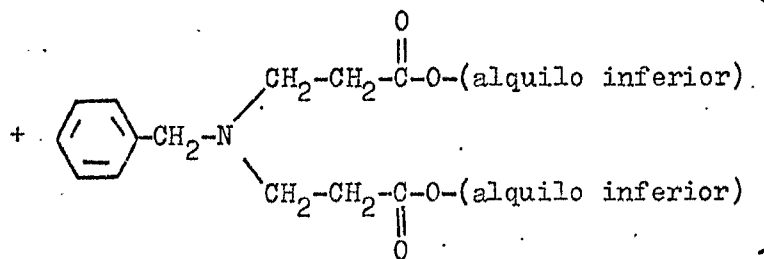
(XVIII)

10



(XIX)

15



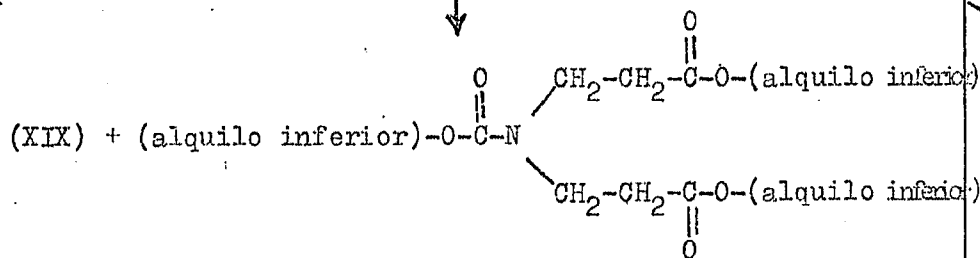
(XX)

20

$\text{ClCOO-(alquilo inferior)}$

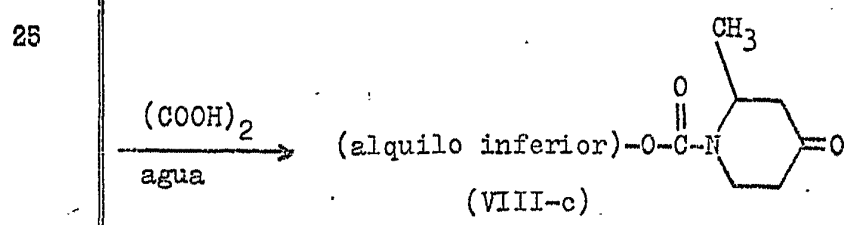
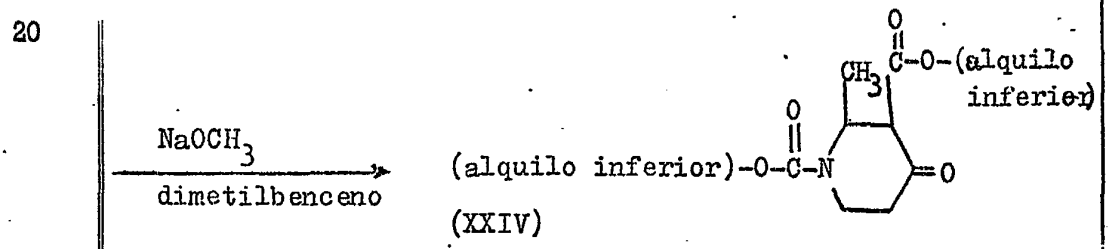
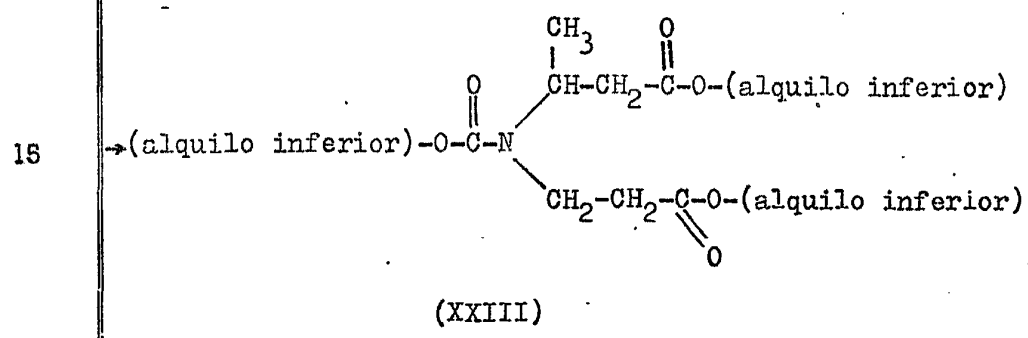
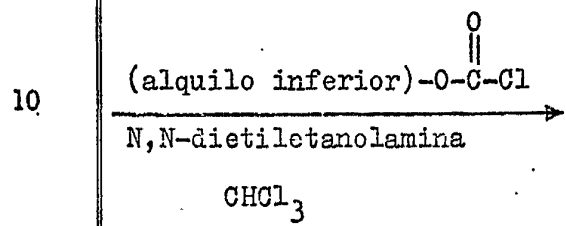
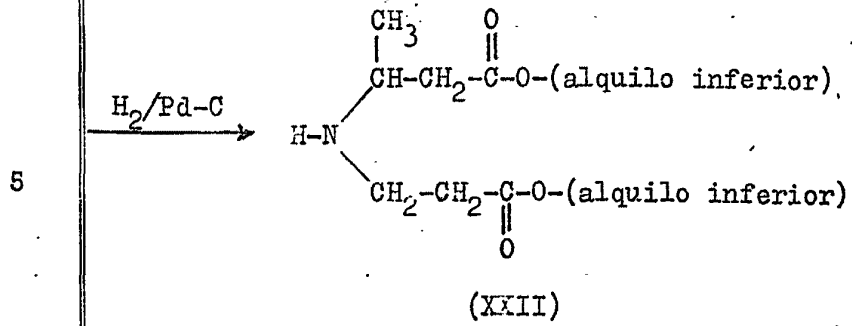
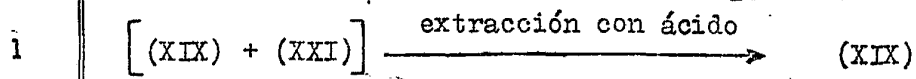
$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{CHCl}_3$

25



(XXI)

30



30 Los compuestos de fórmula (I) son potentes agentes  
neurolépticos con una duración de la acción muy prolongada.



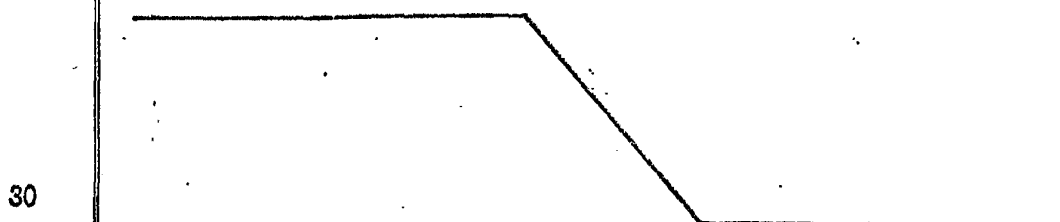
1 Esta actividad fué determinada como sigue:

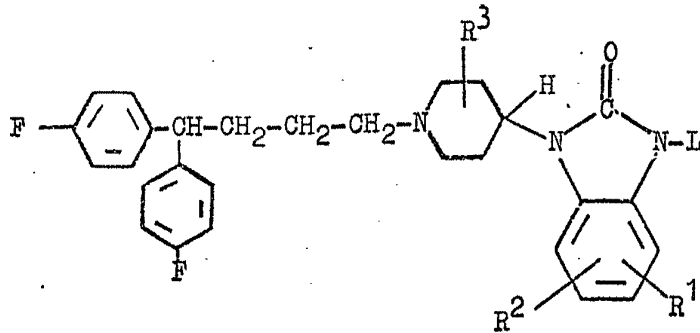
Se sabe que todas las drogas neurolépticas potentes y específicas inhiben la emesis inducida por la apomorfina en perros. El método empleado ha sido descrito previamente  
5 por P.A.J. Janssen y C.J.E. Niemegeers en: *Arzneim.-Forsch.* (Drug Res.), 9, 765-767 (1959).

Los compuestos citados a continuación fueron administrados por vía oral a por lo menos un grupo de tres perros Beagle, a una dosis patrón de 0,04 mg/kg de peso corporal.  
10 Los animales fueron atacados a diferentes intervalos de tiempo después con una dosis patrón de 0,31 mg/kg de apomorfina, es decir, al cabo de 4 horas, 16 horas, 24 horas y luego cada día hasta que se producían vómitos en todos los perros tratados.

15 La tabla dada a continuación contiene la duración de la acción de una sola dosis oral de 0,04 mg/kg de la droga bajo investigación. El primer compuesto en la tabla es la droga de referencia 1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil-  
20 1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, descrita en la patente estadounidense nº 3.196.157 y genéricamente denominada pimozida.

Se sobreentiende que los compuestos indicados en la tabla no se dan con fines limitativos de la invención a los mismos sino solamente para ilustrar las notables propiedades neurolépticas de todos los compuestos comprendidos en la fórmula (I).  
25





Duración de la acción  
de una sola dosis oral  
de 0,04 mg/kg

10

L	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Duración de la acción de una sola dosis oral de 0,04 mg/kg
H	H	H	16 horas
H	5-Cl	H	216 horas
H	5-F	H	48 horas
H	5-Me	H	24 a 32 horas
H	6-Cl	H	48 horas
H	5,6-(Cl) <sub>2</sub>	H	120 horas
H	5-CF <sub>3</sub> , 6-Cl	H	24 a 32 horas
H	5-Cl	3-Me	96 horas
H	5-Br	H	168 horas
H	5-Cl	2-Me	24 a 32 horas
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOMe	5-Cl	H	192 horas
CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	48 horas

15

20

25

30

Como resulta evidente de los datos contenidos en la tabla, los compuestos de esta invención presentan una duración de la acción mucho más prolongada que la droga de referencia pimozida, cuando se administran a la misma dosis. Esta mejora de la actividad neuroléptica como resultado de la introducción de los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en el radical de bencimidazolino era completamente inesperada.

Es evidente que el hallazgo de agentes neurolépticos



1 con una duración de la acción muy prolongada constituye un  
objetivo muy interesante ya que permite que los pacientes  
sean tratados con menos aplicaciones de la droga. Esto es es-  
5 pecialmente importante cuando se requiere un tratamiento a  
largo plazo.

De la fórmula (I) resulta evidente que varios de los  
compuestos de esta invención contienen uno o más átomos de  
carbono asimétricos en su estructura y, por consiguiente,  
10 existen bajo diferentes formas isómeras ópticas estereoquí-  
micas.

Más especialmente, cuando  $R^3$  es un grupo metilo, enton-  
ces el átomo de carbono al que está unido  $R^3$  y el átomo de car-  
bono en la posición 4 del núcleo de piperidina son asimétri-  
cos. Cuando  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representan grupos aromáticos diferen-  
15 tes, también es asimétrico el átomo de carbono al que están  
unidos.

Las formas isoméricas ópticas estereoquímicas de los  
compuestos de fórmula (I) están comprendidas dentro de los lí-  
20 mites de esta invención.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar y no pa-  
ra limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en  
contrario, todas las partes se dan en peso.

A. PREPARACION DE PRECURSORES DE FORMULA (III)

EJEMPLO 1

25 Se calienta a  $160^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas, con un separa-  
dor de agua, una mezcla de 43 partes de 4-amino-1-piperidin-  
carboxilato de etilo, 67,6 partes de 4-cloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-  
3-nitrotolueno, 32 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de  
30 yoduro potásico y 175 partes de ciclohexanol. Se enfría la  
mezcla de reacción y a la masa sólida resultante se añade to-



10 JUN 1975

1 lueno y agua. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en éter di-isopropílico. Se filtra el producto y se seca, dando 4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-1-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 126,6°C.

5 Una mezcla de 70 partes de 4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-1-piperidincarboxilato de etilo, 120 partes de etanol y 270 partes de tetrahidrofurano se hidrogena a la presión normal y a 40-45°C con 20 partes de catalizador níquel Raney. Después de haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador sobre Hyflo y se evapora el filtrado. El residuo se tritura con 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración y se seca dando 58 partes de 4-[2-amino-4-(trifluormetil)fenilamino]-1-piperidincarboxilato de etilo.

15 Se mezclan íntimamente en un mortero 56,27 partes de 4-[2-amino-4-(trifluormetil)fenilamino]-1-piperidincarboxilato de etilo y 15,6 partes de urea. La mezcla se agita y calienta en un baño de aceite a 170-180°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a 100°C y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración y se seca dando 4-[1,3-dihidro-2-oxo-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-1-il]-1-piperidincarboxilato de etilo.

20 Se agita y calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 26 partes de 4-[1,3-dihidro-2-oxo-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-1-il]-1-piperidincarboxilato de etilo, 30 partes de hidróxido potásico, 176 partes de 2-propanol y 4 partes de agua. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se

1

5

10

15

20

25

30



JUN. 1970

1 disuelve en agua, se acidula con una solución concentrada de  
ácido clorhídrico, con enfriamiento, y se alcaliniza con una  
solución concentrada de hidróxido amónico. El producto se ex-  
trae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se se-  
5 ca, filtra y evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla  
de 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol. El producto se separa  
por filtración y se seca, dando 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-  
5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 198°C.

10 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y emplean-  
do una cantidad equivalente de un 2-nitro-clorobenceno susti-  
tuido apropiado en lugar del 4-cloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-3-nitro-  
tolueno empleado en aquel ejemplo, se obtienen los siguientes  
compuestos intermedios de fórmula (III):

- 15 5,6-dicloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-  
ona, p.f. 250-251,8°C;
- 6-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-1-ona,  
p.f. 205°C;
- 5-flúor-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona;
- 1,3-dihidro-5-metil-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona;
- 20 6-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-5-(trifluormetil)-2H-  
bencimidazol-2-ona, p.f. 260°C;
- 5-bromo-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
p.f. 221,8°C;
- 25 6-cloro-1,3-dihidro-7-metil-1-(4-piperidinil)-2H-bencimida-  
zol-2-ona, p.f. 229,6°C;
- 7-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
p.f. 268,4°C y
- 1,3-dihidro-5-yodo-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
p.f. 260°C.
- 30



1970

EJEMPLO 2

1  
5  
10  
15  
A una mezcla agitada de 1,9 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 % y 100 partes de triamida hexametilfosfórica se añaden poco a poco 16,2 partes de 4-(5-cloro-2-oxo-1-bencimidazolínil)-1-piperidincarboxilato de etilo (reacción exotérmica: la temperatura se eleva a 40°C). Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 10,6 partes de yodometano (la temperatura se eleva a 40°C). Una vez completada la adición, se continúa agitando durante la noche a 60°C. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre agua de hielo y el producto se extrae con metilbenceno. Se seca el extracto, se filtra y evapora. El residuo oleoso se tritura con 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 4-(5-cloro-1,3-dihidro-3-metil-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 121,9°C.

20  
25  
Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 12,8 partes de 4-(5-cloro-1,3-dihidro-3-metil-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidincarboxilato de etilo, 20 partes de hidróxido potásico, 128 partes de 2-propanol y 2,5 partes de agua. La mezcla de reacción se enfría y evapora. Se añade agua al residuo y el producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se tritura con 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 5-cloro-1,3-dihidro-3-metil-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 200,9°C.

30  
Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 a excepción de que el yodometano empleado allí se sustituye por una cantidad equivalente de (bromometil)benceno para dar 5-cloro-1,3-dihidro-3-(fenilmetil)-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-



1 2-ona; p.f. 128°C.

EJEMPLO 3

5 A una solución agitada de 1,9 partes de una dispersión de hidruro sódico al 75 % en 100 partes de triamida hexametilfosfórica se añaden poco a poco 16,2 partes de 4-(5-cloro-2-oxo-1-bencimidazolinil)-1-piperidincarboxilato de etilo (reac-  
10 ción exotérmica: la temperatura se eleva a 40°C). Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 8,9 partes de 3-bromo-2-propino (reacción exotér-  
15 mica: la temperatura se eleva a unos 40°C). Una vez completa- da la adición, se continúa agitando durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre agua de hie-  
lo y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se  
seca, filtra y evapora. El residuo oleoso se tritura con 2,2'-  
20 oxi-bis-propano. El producto sólido se separa por filtración y se seca, dando 4-[5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-3-(2-propinil)-  
2H-bencimidazol-1-il]-1-piperidincarboxilato de etilo, p.f.  
25 126,1°C.

20 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 14 partes de 4-[5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-3-(2-pro-  
pinil)-2H-bencimidazol-1-il]-1-piperidincarboxilato de etilo,  
20 partes de hidróxido potásico, 128 partes de 2-propanol y  
2,5 partes de agua. Después de enfriar, se evapora el disolven-  
25 te y se añade agua al residuo. El producto se extrae con me-  
tilbenceno. El extracto se seca, se filtra y evapora. El re-  
siduo oleoso se convierte en la sal hidrocioruro en 2,2'-oxi-  
bis-propano y 2-propanol. La sal se separa por filtración y  
se cristaliza en etanol, dando hidrocioruro de 5-cloro-1,3-di-  
30 hidro-3-(2-oxopropil)-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona.



EJEMPLO 4

1  
5  
10  
A. A una mezcla agitada de 85,6 partes de 3-metil-4-oxo-1-piperidincarboxilato de metilo y 240 partes de metanol se añaden 54,6 partes de bencenometanamina (reacción exotérmica). Después de agitar durante 5 minutos, se añaden 0,2 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y el conjunto se hidrogena a presión normal y a la temperatura ambiente con 10 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno (alrededor de 20 horas), se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se destila dando 4-amino-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo, p.e. 136-140°C (chorro de agua).

15  
20  
25  
30  
B. Se agita y se calienta a reflujo (160-163°C), durante 20 horas, con separador de agua, una mezcla de 43 partes de 4-amino-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo, 57,6 partes de 1,4-dicloro-2-nitrobenceno, 32 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 160 partes de ciclohexanol. La mezcla de reacción se evapora. Se añade agua y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. Se añade metilbenceno al residuo oleoso y la mezcla se lava con una solución diluída de ácido clorhídrico. Después de filtrar sobre Hyflo, se separan las capas. La fase de metilbenceno se trata con carbón activo. Este último se separa por filtración y el filtrado se seca, filtra y evapora, dando 4-(4-cloro-2-nitrofenilamino)-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo como residuo oleoso.



1 Una mezcla de 51 partes de 4-(4-cloro-2-nitrofenilami-  
no)-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo, 270 partes de  
tetrahidrofurano y 96 partes de metanol se hidrogena a la pre-  
sion normal y a la temperatura ambiente con 15 partes de ca-  
5 talizador de niquel Raney. Después de que se ha absorbido la  
cantidad calculada de hidrógeno (6 horas), el catalizador se  
separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo  
oleoso se tritura con 2,2'-oxi-bis-propano caliente. Después  
de enfriar, el producto se separa por filtración, se pulve-  
10 riza en un mortero y se tritura de nuevo con 2,2'-oxi-bis-  
propano. El producto se separa por filtración y se seca, dan-  
do 4-(2-amino-4-clorofenilamino)-3-metil-1-piperidincarboxi-  
lato de metilo.

15 Se agita y calienta a 160-180°C (baño de aceite), du-  
rante 3,5 horas, una mezcla de 30 partes de 4-(2-amino-4-clo-  
rofenilamino)-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo y 10  
partes de urea. Se enfría la mezcla de reacción y el producto  
se extrae con metilbenceno. El extracto se lava sucesivamen-  
te con agua, con una solución diluida de ácido clorhídrico y  
20 de nuevo con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo  
oleoso se cristaliza en una mezcla caliente de 2,2'-oxi-bis-  
propano y una pequeña cantidad de 2-propanol. Después de en-  
friar, el producto se separa por filtración y se seca, dando  
4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-3-metil-1-  
25 piperidincarboxilato de metilo, p.f. 196,2°C.

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas una  
mezcla de 26 partes de 4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-benci-  
midazol-1-il)-3-metil-1-piperidincarboxilato de metilo, 36 par-  
tes de hidróxido potásico, 200 partes de 2-propanol y 6 partes  
de agua. Se evapora la mezcla de reacción y se añade agua al



1 residuo. La mezcla se acidula con una solución concentrada de  
ácido clorhídrico mientras se enfría. La base libre se libera  
de la forma convencional y se agita con triclorometano duran-  
te 30 minutos. Se separan las capas y la capa acuosa se ex-  
5 trae con triclorometano. Las fases orgánicas combinadas se se-  
can, filtran y evaporan. El residuo oleoso solidifica al tri-  
turar con una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y una pequeña  
cantidad de 2-propanol. El producto se separa por filtración  
y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 5-cloro-1,3-di-  
10 hidro-1-(3-metil-4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f.  
198,9°C.

EJEMPLO 5

15 A. A una mezcla agitada y a reflujo de 403 partes de  
3-[(fenilmetil)amino]butanoato de etilo y 160 partes de eta-  
nol se añaden gota a gota 100 partes de 2-propenoato de etilo.  
Después de agitar durante la noche a la temperatura de reflu-  
jo, se añade gota a gota una segunda porción de 100 partes de  
2-propenoato de etilo. Una vez completada la adición, se con-  
tinúa agitando a la temperatura de reflujo durante 48 horas.  
20 La mezcla de reacción se evapora dando una mezcla de etil-N-  
[2-(etoxicarbonil)-1-metiletil]-N-(fenilmetil)-β-alanina y  
etil-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-(fenilmetil)-β-alanina como  
residuo oleoso. Este último se agita a la temperatura ambien-  
te junto con 17 partes de carbonato sódico en 900 partes de  
25 triclorometano. Después se añaden gota a gota 217 partes de  
cloroformiato de etilo. Una vez completada la adición, se con-  
tinúa agitando durante la noche. La mezcla se lava con agua,  
se seca, se filtra y evapora. El residuo se extrae con una  
solución diluida de ácido clorhídrico. La fase ácida acuosa  
30 se lava con 2,2'-oxi-bis-propano. La base libre se libera con



1 hidróxido amónico y se extrae con 2,2'-oxi-bis-propano. El extracto se lava con agua, se seca, filtra y evapora, dando etil-N-[2-(etoxicarbonil)-1-metiletil]-N-(fenilmetil)-β-alanina como residuo.

5 Una mezcla de 192,8 partes de etil-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-(fenilmetil)-β-alanina y 280 partes de etanol absoluto se agita en una vasija de hidrogenación. Después se añaden 45 partes de una solución de ácido clorhídrico. Después de enfriar, se añaden 10 partes de catalizador de paladio al 10 5 % en carbón y la mezcla se sacude a la temperatura ambiente mientras se absorbe un equivalente de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora, dando hidrocloreuro de etil-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-β-alanina, en forma de residuo oleoso.

15 A una solución agitada de 150 partes de hidrocloreuro de etil-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-β-alanina en 1800 partes de triclorometano se añaden 150 partes de N,N-dietiletanamina, con enfriamiento. Después se añaden gota a gota 68 partes de cloroformiato de metilo. Una vez completada la adición, se 20 continúa agitando durante la noche a la temperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración y la torta del filtro se lava con metilbenceno. Se evapora el filtrado y se añade agua al residuo. El producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava tres veces con agua, se seca, filtra y evapora. Se destila el residuo dando etil-N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-(metoxicarbonil)-β-alanina, p.e. 137-140°C 25 a 0,2 mm de presión.

30 Se agitan y calientan 100 partes de una solución de metóxido sódico al 30 % en metanol con 117 partes de dimetilbenceno. Se separa el metanol por destilación mientras se añaden



1 de gota a gota una solución de 111 partes de etil-N-[2-(etoxi-  
carbonil)-1-metiletil]-N-(metoxicarbonil)-β-alanina en 90 par-  
tes de dimetilbenceno. Una vez completada la adición, se des-  
tilla de nuevo el metanol. Se enfría la mezcla de reacción y  
5 se descompone por adición de una mezcla de ácido acético gla-  
cial y agua (1:1 en volumen). La fase ácida acuosa se extrae  
dos veces con dimetilbenceno. Los extractos combinados se se-  
can, filtran y evaporan, dando 1-(metoxicarbonil)-2-metil-4-  
oxo-3-piperidincarboxilato de etilo como residuo oleoso.

10 Se hidrolizan 76 partes de 1-(metoxicarbonil)-2-me-  
til-4-oxo-3-piperidincarboxilato de etilo con 600 partes de  
una solución de ácido etanodioico al 14 % en agua y la mezcla  
se agita y calienta a reflujo durante 40 horas. El producto  
se extrae con triclorometano. El extracto se seca, filtra y  
15 evapora. Se destila el residuo, dando 2-metil-4-oxo-1-piperi-  
dincarboxilato de metilo, p.e. 96-99°C a 0,2-0,3 mm de pre-  
sión.

20 Se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente  
una mezcla de 56 partes de 2-metil-4-oxo-1-piperidincarboxi-  
lato de metilo, 35,4 partes de bencenometanamina, 0,1 partes  
de ácido 4-metilbencenosulfónico y 240 partes de etanol. La  
mezcla se hidrogena a presión normal y a la temperatura ambien-  
te con 7 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón.  
25 Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hi-  
drógeno, el catalizador se separa por filtración y se evapora  
el filtrado. El residuo se destila dando 4-amino-2-metil-1-pi-  
peridincarboxilato de metilo, p.e. 99-102°C a 0,2 mm de pre-  
sión.

30 B. Se agita durante 10 horas a 160°C una mezcla de  
44 partes de 4-amino-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo



1 57,6 partes de 1,4-dicloro-2-nitrobenceno, 32 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 160 partes de ciclohexanol. Después de enfriar, se evapora la mezcla de reacción y se añade agua al residuo. El producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava sucesivamente dos veces con agua y dos veces con una solución diluida de ácido clorhídrico. El precipitado formado se filtra sobre Hyflo. 5. El filtrado se lava dos veces con agua, se seca, filtra y evapora. El residuo se agita con 2,2'-oxi-bis-propano empleando carbón activo. Este último se separa por filtración y el filtrado transparente se evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 4-(4-cloro-2-nitrofenilamino)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo en forma de residuo oleoso. 10 15

Una mezcla de 39,6 partes de 4-(4-cloro-2-nitrofenilamino)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo y 450 partes de tetrahidrofurano se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) y a la temperatura ambiente con 2 partes de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración. El filtrado se evapora dando 4-(2-amino-4-clorofenilamino)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo en forma de residuo oleoso. 20 25

Se agita y calienta en un baño de aceite a 160°C, durante 4 horas, una mezcla de 36 partes de 4-(2-amino-4-clorofenilamino)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo y 14 partes de urea. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disuelve en metilbenceno. La solución se lava sucesivamente 30



1 tres veces con agua, dos veces con una solución diluída de  
ácido clorhídrico y de nuevo tres veces con agua, se seca,  
filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromato-  
5 grafía en columna de gel de sílice, empleando triclorometa-  
no como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el elu-  
yente se evapora, dando 4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-ben-  
cimidazol-1-il)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo co-  
mo residuo oleoso.

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 36 horas  
una mezcla de 20 partes de 4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-  
bencimidazol-1-il)-2-metil-1-piperidincarboxilato de metilo,  
20 partes de hidróxido potásico, 160 partes de 2-propanol y  
3 partes de agua. La mezcla de reacción se evapora y se aña-  
de agua al residuo. La mezcla se acidula con una solución  
15 de ácido clorhídrico. Después se alcaliniza con hidróxido  
amónico y la base libre se extrae con triclorometano. El ex-  
tracto se seca, filtra y evapora. El residuo se convierte en  
la sal hidrocioruro en 2-propanol. Se separa la sal por fil-  
tración y se seca, dando hidrocioruro de 5-cloro-1,3-dihidro-  
20 1-(2-metil-4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona.

EJEMPLO 6

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo(IV-B) y em-  
pleando una cantidad equivalente de 4-cloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-  
3-nitrotolueno o de 1,5-dicloro4-(trifluormetil)-2-nitroben-  
ceno en lugar del 1,4-dicloro-2-nitrobenceno empleado en  
aquel ejemplo, se obtienen respectivamente los siguientes  
compuestos:

1,3-dihidro-1-(3-metil-4-piperidinil)-5-(trifluormetil)-2H-  
bencimidazol-2-ona y

30 6-cloro-1,3-dihidro-1-(3-metil-4-piperidinil)-5-(trifluor-



1 metil)-2H-bencimidazol-2-ona.

EJEMPLO 7

5 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo (V-B), a excepción de que el 1,4-dicloro-2-nitrobenzoceno allí empleado se sustituye por una cantidad equivalente de 4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-3-nitrotolueno o de 1,5-dicloro-4-(trifluormetil)-2-nitrobenzoceno, se obtienen los siguientes compuestos:

1,3-dihidro-1-(2-metil-4-piperidinil)-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona y

10 6-cloro-1,3-dihidro-1-(2-metil-4-piperidinil)-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona.

B. PREPARACION DE PRODUCTOS FINALES DE FORMULA (I)

EJEMPLO 8

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 5 partes de 1-cloro-4,4-bis(p-fluorfenil)butano, 3,8 partes de 5-cloro-1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 1,4 partes de bicarbonato sódico y 80 partes de etanol absoluto. Se evapora la mezcla de reacción. Se añaden agua y tolueno al residuo y la mezcla se sacude fuertemente. Se separan las capas y la capa toluénica se seca, filtra y evapora. 20 El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de cloroformo y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se tritura en éter di-isopropílico. El producto sólido se separa por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidil]-2-bencimidazolinona, p.f. 135,8°C.

EJEMPLO 9

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas,

10 JUN 1975



1 empleando un separador de agua, una mezcla de 7 partes de 1-  
cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano, 5,75 partes de 5,6-dicloro-  
5 ro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 8 par-  
tes de carbonato sódico y 100 partes de 4-metil-2-pentanona.  
La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y  
se añade agua. Se separa la capa orgánica, se seca, filtra y  
evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en  
10 columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorome-  
tano y 10 % de metanol como eluyente. Se recogen las fraccio-  
nes puras y se evapora el eluyente. El residuo sólido se cris-  
taliza sucesivamente: una vez en 4-metil-2-pentanona y dos ve-  
ces en 2-propanol, dando 2-propanolato de 5,6-dicloro-1-[1-  
[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-ben-  
cimidazol-2-ona, p.f. 182,5-184,2°C.

15

EJEMPLO 10

Se destila azeotrópicamente durante una hora una mez-  
cla de 5,7 partes de 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-5-(trifluor-  
20 metil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico,  
0,2 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-penta-  
nona. Después de enfriar, se añaden 7 partes de 1-cloro-4,4-  
bis(4-fluorfenil)butano y la mezcla se agita y se calienta a  
reflujo durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción, se  
añade agua y se separan las capas. Se seca la capa orgánica,  
25 se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 2-propanol.  
El producto se separa por filtración y se seca, dando 1-[1-  
[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-5-(tri-  
fluormetilfenil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 189,9°C.

25

EJEMPLO 11

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 5 partes de 6-



1 cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potási-  
co y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar  
5 durante algún tiempo, se añaden 7 partes de 1-cloro-4,4-bis-  
(4-fluorfenil)butano y se continúa agitando a reflujo duran-  
te 20 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se añade agua  
y se separan las capas. La capa orgánica se seca, filtra y  
evapora. El residuo oleoso se acidula con una solución diluí-  
da de ácido clorhídrico. Después de sacudir fuertemente con  
10 tolueno, se decanta este último y se desprecia. La fase áci-  
da acuosa, junto con el aceite residual, se alcaliniza con  
hidróxido amónico y el producto se extrae con tolueno. Se se-  
ca el extracto, se filtra y evapora. El residuo oleoso se  
cristaliza en 2-propanol, dando 2-propanolato de 6-cloro-1-  
15 [1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-  
2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 174,6°C.

EJEMPLO 12

20 Se destila azeotrópicamente durante una hora una mez-  
cla de 2,35 partes de 5-flúor-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-  
2H-bencimidazol-2-ona, 4,3 partes de carbonato sódico, 0,2  
partes de yoduro potásico y 160 partes de 4-metil-2-pentanona.  
Después de enfriar, se añaden 4,5 partes de 1-cloro-4,4-bis-  
(4-fluorfenil)butano y la mezcla se agita durante 24 horas a  
reflujo. Se enfría la mezcla de reacción, se añade agua y  
25 se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua, se  
seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 2-pro-  
panol. El producto se separa por filtración y se seca, dando  
5-flúor-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
30 dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 201,4°C.



1

EJEMPLO 13

5

10

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano, 5,9 partes de 5-bromo-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la mezcla de reacción, se añade agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo se cristaliza dos veces: primero en una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano y luego en etanol. El producto se separa por filtración y se seca, dando 5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 182°C.

15

EJEMPLO 14

20

25

30

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, con un separador de agua, una mezcla de 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano, 6,84 partes de 1,3-dihidro-5-yodo-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, se añade agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol, dando 1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-5-yodo-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 179,3°C.

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche



1 una mezcla de 7,4 partes de 1,1-bis(4-fluorfenil)-4-yodobu-  
tano, 5 partes de 7-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-  
bencimidazol-2-ona, 5 partes de carbonato sódico y 57 par-  
tes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, la mezcla de  
5 reacción se vierte en agua. Se separa la capa orgánica, se  
seca, filtra y concentra hasta la mitad de su volumen. Se  
deja que el producto cristalice de este residuo. El produc-  
to se filtra y se recristaliza en una mezcla de 4-metil-2-  
pentanona y 2-propanol, dando 7-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluor-  
10 fenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-  
ona, p.f. 215,4°C.

#### EJEMPLO 16

15 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche  
una mezcla de 7,6 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)bu-  
tano, 4,6 partes de 1,3-dihidro-5-metil-1-(4-piperidinil)-2H-  
bencimidazol-2-ona, 10 partes de carbonato sódico, 0,1 partes  
de yoduro potásico y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Se en-  
fría la mezcla de reacción y se vierte sobre agua, con lo que  
precipita el producto. Se separa por filtración, se hierve  
20 en 2-propanol y se trata con carbón activo. Este último se se-  
para por filtración y el producto se deja cristalizar en el  
filtrado, dando 2-propanolato de 1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)  
butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-5-metil-2H-bencimidazol-2-  
ona, p.f. 190°C.

#### EJEMPLO 17

25 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 3,5 partes de  
1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano, 2,5 partes de 6-cloro-  
1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-5-(trifluormetil)-2H-bencimida-  
30 zol-2-ona, 2,65 partes de carbonato sódico y 100 partes de



1 4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría a la tem-  
peratura ambiente y se añade agua. Se separa la capa orgáni-  
ca, se seca, filtra y evapora. El residuo sólido se purifica  
5 por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una  
mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se  
recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El  
residuo se cristaliza en 2-propanol, dando 2-propanolato de  
6-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 200°C.

10

EJEMPLO 18

15

20

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 36 horas  
una mezcla de 3,5 partes de 1,1-bis(4-fluorfenil)-4-clorobu-  
tano, 3,65 partes de 6-cloro-1,3-dihidro-7-metil-1-(4-piperi-  
dinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 2,65 partes de carbonato sódico,  
0,1 partes de yoduro potásico y 100 partes de 4-metil-2-  
pentanona. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se  
añade agua y se separan las capas. Se seca la fase orgánica,  
se filtra y evapora. El residuo se convierte en la sal hidro-  
cloruro en metilbenceno. Las fases acuosa y metilbencénica se  
decantan y desprecian. Se libera la base libre de la sal pega-  
josa residual de forma convencional y se extrae con tricloro-  
metano. El extracto se seca, filtra y evapora. El residuo se  
cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 6-cloro-1-[1-[4,4-  
bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-7-metil-  
2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 171,9°C.

30

EJEMPLO 19

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche,  
con un separador de agua, una mezcla de 4,7 partes de 4-clo-  
ro-1,1'-butiliden-bis-[4-clorobenceno], 3 partes de 5-cloro-  
1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 3,7 partes de carbonato



1 sódico y 100 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la mez-  
cla de reacción, se añade agua y se separan las capas. La  
capa orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo se puri-  
fica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando  
5 una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente.  
Se recogen las fracciones y se evapora el eluyente. El resi-  
duo se cristaliza en una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-  
propano, dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-clorofenil)butil]-4-  
piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 165,4°C.

10 EJEMPLO 20

Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas, em-  
pleando un separador de agua, una mezcla de 7,35 partes de  
1-cloro-4,4-difenilbutano, 6,3 partes de 5-cloro-1-(4-piperi-  
dil)-2-bencimidazolinona, 6,35 partes de carbonato sódico,  
15 0,1 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pen-  
tanona. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura  
ambiente y se añade agua. Se separa la capa orgánica, se se-  
ca, filtra y evapora. El residuo se cristaliza dos veces: pri-  
mero en 2-propanol y luego en 4-metil-2-pentanona, dando 5-  
20 cloro-1,3-dihidro-1-[1-(4,4-difenilbutil)-4-piperidinil]-2H-  
bencimidazol-2-ona, p.f. 164,7°C.

EJEMPLO 21

Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 7,85 partes de  
25 1-cloro-4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutano, 6,3 partes de 5-clo-  
ro-1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 6,35 partes de car-  
bonato sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 200 partes de  
4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría a la tem-  
peratura ambiente y se añade agua. Se separa la capa orgánica,  
30 se seca, filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 4-me-



1 til-2-pentanona, dando 5-cloro-1-[1-[4-(4-fluorfenil)-4-fenilbutil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 182,9°C.

5 EJEMPLO 22

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche, empleando un separador de agua, una mezcla de 9,35 partes de 1-cloro-4-fenil-4-(3-trifluormetilfenil)butano, 6,3 partes de 5-cloro-1-(4-piperidil)-2-bencimidazolinona, 6,35 partes de carbonato sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añade agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando hidrato de 5-cloro-1,3-dihidro-1-[1-[4-fenil-4-[3-(trifluormetil)fenil]butil]-4-piperidinil]-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 114,9°C.

15 EJEMPLO 23

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 36 horas una mezcla de 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano, 5,5 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(2-metil-4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 160 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, se añade agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtración. La base libre se libera en la forma convencional y se extrae

25

30



1979

1 con metilbenceno. Se seca el extracto, se filtra y evapora.  
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel  
de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de  
5 metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se  
evapora el eluyente. El residuo oleoso se cristaliza en 2-  
propanol, dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-2-  
metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f.  
171,1°C.

EJEMPLO 24

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 5,3 partes de  
5-cloro-1,3-dihidro-1-(3-metil-4-piperidinil)-2H-bencimida-  
zol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yo-  
15 duro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después  
de enfriar, se añaden 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfe-  
nil)butano y se continúa agitando a la temperatura de reflu-  
jo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría, se aña-  
de agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca,  
20 filtra y evapora. Se añade metilbenceno al residuo oleoso y  
la mezcla se acidula con una solución diluida de ácido clor-  
hídrico. Después de sacudir bien, se decanta la fase de metil-  
benceno y se desprecia. La fase ácida acuosa, junto con el  
25 aceite residual, se alcaliniza con hidróxido amónico y el  
producto se extrae de nuevo con metilbenceno. El extracto se  
seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por cromato-  
grafía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de  
triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las  
30 fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cris-  
taliza en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y una pequeña  
cantidad de 2-propanol, dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluor-



1 fenil)butil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimida-  
zol-2-ona, p.f. 141,7°C.

EJEMPLO 25

5 A una mezcla agitada de 8,8 partes de 5-cloro-1-[1-  
[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidil]-2-bencimidazolinona,  
una parte de solución de hidróxido de N,N,N-trimetilbenceno-  
metanaminio al 40 % en metanol y 135 partes de tetrahidrofu-  
rano, se añade gota a gota una solución de 8,6 partes de 2-  
propenoato de metilo en 45 partes de tetrahidrofurano a 45°C.  
10 Una vez completada la adición, se continúa agitando durante  
la noche a 50°C. Se evapora la mezcla de reacción. Se añade  
agua al residuo y el producto se extrae con metilbenceno. El  
extracto se seca, filtra y evapora. El residuo oleoso se pu-  
rifica por cromatografía en columna de gel de sílice, emplean-  
15 do una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyen-  
te. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente.  
El residuo oleoso se cristaliza en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-  
propano y 2-propanol, dando 5-cloro-1-[1-[(4,4-bis(4-fluorfe-  
nil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-  
20 2-propanoato de metilo, p.f. 186,2°C.

EJEMPLO 26

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una  
mezcla de 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfenil)butano,  
5 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-3-(2-oxopropil)-1-(4-pipe-  
ridinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico,  
0,2 partes de yoduro potásico y 160 partes de 4-metil-2-  
pentanona. Después de enfriar, se añade agua y se separan las  
capas. Se seca la fase orgánica, se filtra y evapora. El re-  
siduo oleoso se agita y se calienta en 2,2'-oxi-bis-propano.  
30 La mezcla turbia se filtra en caliente sobre Hyflo y el fil-



1 trado transparente se deja enfriar a la temperatura ambiente  
con agitación. El producto cristalizado se separa por filtra-  
ción y se recristaliza en 2-propanol, dando 5-cloro-1-[1-[4,  
4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-3-(2-oxo-  
5 propil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 175,3°C.

EJEMPLO 27

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 6,8 partes de  
5-cloro-1,3-dihidro-3-(fenilmetil)-1-(4-piperidinil)-2H-ben-  
cimidadzol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,1 partes  
de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Des-  
pués de enfriar, se añaden 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-  
fluorfenil)butano y se continúa agitando a la temperatura  
15 de reflujo durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción,  
se añade agua y se separan las capas. La fase orgánica se se-  
ca, filtra y evapora. El residuo oleoso se cristaliza dos ve-  
ces: primero en 2,2'-oxi-bis-propano y luego en 2-propanol,  
dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidi-  
nil]-1,3-dihidro-3-(fenilmetil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f.  
20 141,5°C.

EJEMPLO 28

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos,  
empleando un separador de agua, una mezcla de 5,3 partes de  
5-cloro-1,3-dihidro-3-metil-1-(4-piperidinil)-2H-bencimida-  
zol-2-ona, 6,4 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yo-  
duro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después  
de enfriar, se añaden 7 partes de 1-cloro-4,4-bis(4-fluorfe-  
nil)butano y se continúa agitando a la temperatura de reflujo  
durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción, se añade  
30 agua y se separan las capas. Se seca la fase orgánica, se fil



1 tra y evapora. El residuo oleoso se tritura con 2,2'-oxi-bis-  
propano. El producto se separa por filtración, se seca y se  
cristaliza en 2-propanol, dando 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluor-  
5 fenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-3-metil-2H-bencimidaza-  
zol-2-ona, p.f. 155,8°C.

EJEMPLO 29

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo 8, a  
excepción de que la 5-cloro-1-(4-piperidil)-2-bencimidazoli-  
nona allí empleada se sustituye por una cantidad equivalente  
10 de un producto intermedio apropiadamente sustituido de fór-  
mula (III), se obtienen los siguientes compuestos de fórmula  
(I):

1- [1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-  
15 dihidro-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
6-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-3-metil-4-piperidi-  
nil]-1,3-dihidro-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-2-metil-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
20 6-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-2-metil-4-piperidi-  
nil]-1,3-dihidro-5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona,  
5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-3-metil-4-piperi-  
dinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,  
5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-2-metil-4-piperi-  
dinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,  
25 5,6-dicloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-3-metil-4-pipe-  
ridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona y  
5,6-dicloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-2-metil-4-pipe-  
ridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

EJEMPLO 30

30 Puede emplearse el procedimiento del Ejemplo 25 pa-

1 ra preparar los siguientes compuestos de fórmula (I) donde  
L es una cadena de alcoxi(inferior)carboniletilo.

5 5,6-dicloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-  
1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de metilo,  
5 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-3-metil-4-piperi-  
dinil]-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de  
metilo,

5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de metilo,

10 6-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de metilo,

5,6-dicloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-  
1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de etilo,

15 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de etilo,

5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-  
dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-propanoato de etilo.

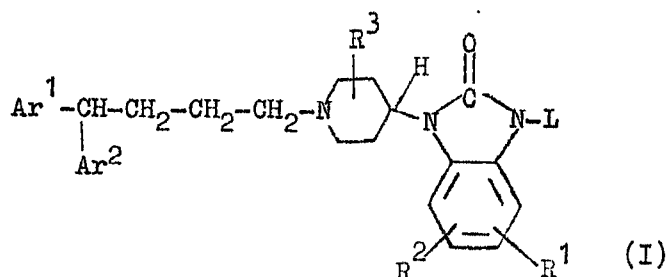
En resumen, la Patente de invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un de-  
rivado de bencimidazolinona de fórmula:

25



30

o sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables,  
donde

*me*

1

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son cada uno de ellos un miembro independientemente seleccionado entre el grupo formado por fenilo, halofenilo y trifluormetilfenilo;

5

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo inferior o trifluormetilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o trifluormetilo;

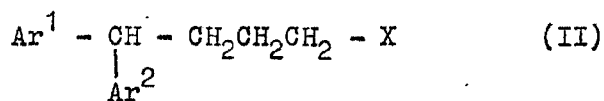
R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo con la condición de que, cuando R<sup>3</sup> es metilo, se encuentra en la posición 2 o 3 del núcleo de piperidina y

10

L es hidrógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)oxi-carbonil-alquilo(inferior), alquil(inferior)carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquil(inferior);

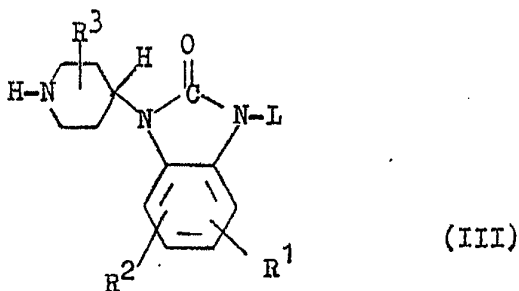
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



donde X es una función éster reactiva derivada del correspondiente alcohol, con un compuesto de fórmula:

20



23

preferiblemente en condiciones de reflujo en un disolvente orgánico apropiado y opcionalmente, cuando L es hidrógeno, introducir si procede, dicho sustituyente L (siendo L distinto de hidrógeno) y, si se desea, preparar sales terapéuticamente aceptables de los productos obtenidos.

30

M/G

1  
5  
2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(p-fluorfenil)  
butil]-4-piperidil]-2-bencimidazolinona, caracterizado por  
hacer reaccionar 5-cloro-1-(4-piperidil)-2-bencimidazolino  
na con 1-cloro-4,4-bis(p-fluorfenil)butano.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de 2-propanolato de 5,6-dicloro-1-[1-  
[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-  
2H-bencimidazol-2-ona, caracterizado por hacer reaccionar  
5,6-dicloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-  
2-ona con 1-cloro-4,4-bis(p-fluorfenil)butano y tratar el  
producto con 2-propanol.

10  
15  
4. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)  
butil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-  
2-ona, caracterizado por hacer reaccionar 5-cloro-1,3-  
dihidro-1-(3-metil-4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona  
con 1-cloro-4,4-bis(p-fluorfenil)butano.

20  
5. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de 5-bromo-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)  
butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,  
caracterizado por hacer reaccionar 5-cloro-1,3-dihidro-1-  
(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona con 1-cloro-4,4-bis  
(p-fluorfenil)butano.

25  
30  
6. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de 5-cloro-1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)  
butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-2-  
propanoato de metil, caracterizado por hacer reaccionar -  
5-cloro-1-[1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidil]-2-  
bencimidazolinona con 2-propenoato de metilo.

ME

1  
7. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE BEN  
CIMIDAZOLINONA.

5  
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cua-  
tro páginas mecanografiadas.

10  
Madrid, 19 de Junio de 1.975  
BERNARDO UNGRIA

P.P.  


15

20

25

30

ME