

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de la clase de las N-[(1-piperidinil)alquil] arilcarboxamidas, útiles como agentes antieméticos y psicotrópicos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la bibliografía, pueden encontrarse algunas N-[di-
alquilamino)alquil] benzamidas, incluidas las N-[(1-piperidi-
nil)alquil] benzamidas y algunas N-[(2-pirrolidinil)metil] ben-
zamidas con propiedades farmacológicas. Son ejemplos especí-
ficos muy conocidos de estos compuestos de la técnica ante-
rior la 4-amino-5-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxiben-
zamida, genéricamente denominada metoclopramida y utilizada
como agente antiemético y la 5-aminosulfonil-N-[(1-etil-2-
pirrolidinil)metil]-2-metoxibenzamida, genéricamente denomi-
nada sulpirida y utilizada como agente antiemético y neuro-
léptico.

20

Entre otras diferencias, los compuestos de esta inven-
ción difieren de los de la técnica anterior en la naturaleza
del núcleo de piperidina sustituido unido a la cadena lateral
alifática. Pueden encontrarse algunos compuestos de la técni-
ca anterior en las siguientes referencias:

C.A., 59, 11358c;

Patente estadounidense n°3.342.826 y

C.A., 71, P81413c.

25

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS


Los nuevos derivados de N-[(1-piperidinil)alquil] aril-
carboxamida de esta invención pueden ser representados estructu-
ralmente por la siguiente fórmula:

1 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
donde:

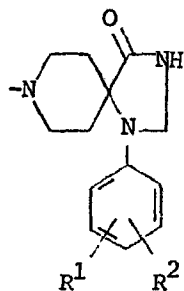
5 Ar es un radical arilo seleccionado entre el grupo formado
por fenilo, fenilo sustituido, 2-tienilo, 2-furanilo, pi-
ridinilo y 1-metil-2-pirrolilo, donde dicho fenilo susti-
tuido es fenilo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados inde-
pendientemente entre el grupo formado por halógeno, alqui-
lo inferior, alquiloxi inferior, trifluormetilo, nitro,
10 hidroxilo, amino, alquil(inferior)carboniloxi y alquil(infe-
rior)carbonilamino, con la condición de que cuando hay
presente más de uno de dichos sustituyentes, solamente uno
de ellos puede estar seleccionado entre el grupo formado
por hidroxilo, amino, alquil(inferior)carboniloxi y alquil(in-
ferior)carbonilamino;

15 R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno y alquilo inferior;

n es un número entero de 2 a 3 inclusive y

el radical -N  A es un miembro seleccionado entre el grupo
formado por:

20 a) un radical de fórmula:



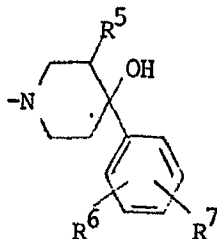
25 donde R¹ y R² están cada uno de ellos independiente-
mente seleccionados entre el grupo formado por hi-
drógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo;

30 b) un radical de fórmula:

1

d) un radical de fórmula:

5



10

donde R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo; R⁶ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno y R⁷ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo.

15

En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo inferior" puede ser de cadena lineal o ramificada y contiene de 1 a unos 5 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo y similares; y 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 fórmula (I) donde Ar y $\text{-N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{A} \end{array}$ son los definidos anteriormente, R es hidrógeno y n es 2, (I-a), pueden prepararse generalmente haciendo reaccionar una 1-aroilaziridina apropiadamente sustituida de fórmula (II), donde Ar tiene el significado dado anteriormente, con un derivado apropiado de piperidina de fórmula (III) donde el grupo $\text{-N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{A} \end{array}$ es el definido anteriormente.

25



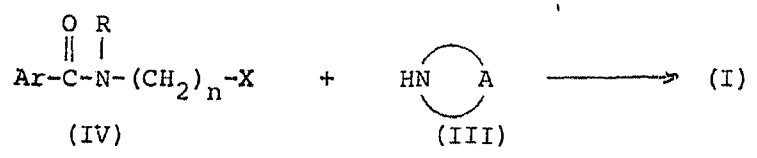
30

La reacción anterior se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico apropiado, inerte frente a la reacción, como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol,

1 etanol, propanol, butanol y alcoholes similares; un hidro-
 carburo aromático, v.g. benceno, metilbenceno, dimetilbenceno
 y similares; una cetona, v.g. 4-metil-2-pentanona; un éter,
 v.g. 1,4-dioxano, 1,1'-oxi-bi-etano y similares; N,N-dime-
 5 tilformamida; nitrobenceno y similares; o una mezcla de estos
 disolventes. Son apropiadas las temperaturas elevadas para
 aumentar la velocidad de la reacción y preferiblemente la reac-
 ción se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla.

10 En éste y en los siguientes procedimientos, los pro-
 ductos de reacción se separan del medio y, si es necesario,
 se purifican más por aplicación de metodologías conocidas en
 la técnica.

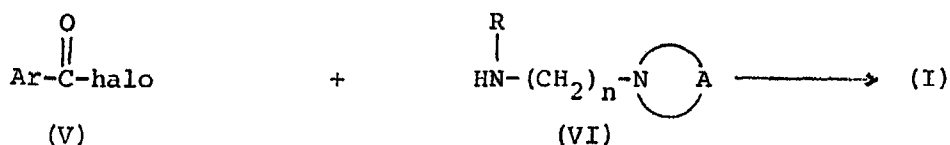
15 Los compuestos de fórmula (I), entre los que se en-
 cuentran aquéllos donde R es alquilo inferior y aquéllos don-
 de n es 3, también pueden ser preparados por reacción de un
 éster reactivo adecuado de fórmula (IV) donde Ar, R y n son
 los definidos anteriormente y X es una función éster reacti-
 vo apropiada derivada del correspondiente alcohol como, por
 ejemplo, halo, metanosulfonilo, 4-metilbencenosulfonilo y
 20 similares, con un derivado de piperidina apropiado de fór-
 mula (III).



25 La reacción anterior se lleva a cabo preferiblemente
 en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, N,N-
 dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 4-metil-2-pentanona,
 2-propanol, metanol, etanol, 2-propanona y disolventes simi-
 lares. Puede hacerse uso de la adición de una base apropiada,
 30 v.g. un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino o

1 alcalino-térreo para combinarse con el ácido que se libera
durante el curso de la reacción. Son apropiadas unas tempe-
raturas algo elevadas para aumentar la velocidad de reacción
y preferiblemente la reacción se lleva a cabo a la temperatu-
5 ra de reflujo.

Todavía otro método de preparación de los compuestos
de fórmula (I) consiste en hacer reaccionar un haluro de
aróilo apropiadamente sustituido de fórmula (V) con una ami-
na apropiada de fórmula (VI), de acuerdo con metodologías
10 conocidas en general en la técnica para la preparación de
amidas a partir de un haluro de arilo y una amina.



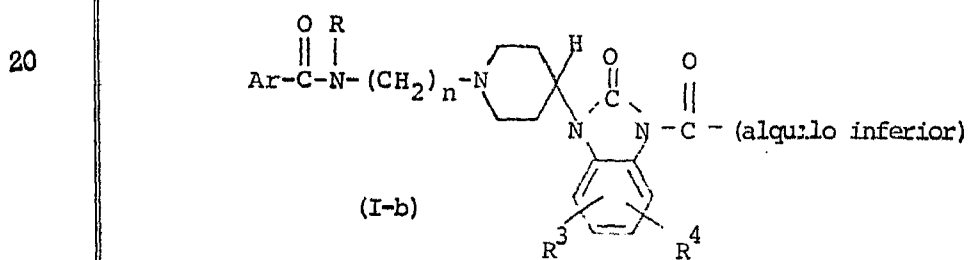
15 Por ejemplo, la reacción anterior puede ser efectua-
da convenientemente calentando a reflujo una mezcla de las
sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico adecuado,
inerte frente a la reacción, como, por ejemplo, un alcohol
inferior, v.g. metanol, etanol, propanol, butanol y alcoho-
20 les similares; un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, me-
tilbenceno, dimetilbenceno y similares; una cetona, v.g. 4-me-
til-2-pentanona; un éter, v.g. 1,4-dioxano, 1,1'-oxi-bi-eta-
no y similares; N,N-dimetilformamida; nitrobenceno y simila-
res; o una mezcla de estos disolventes. Son apropiadas unas
25 temperaturas elevadas para aumentar la velocidad de la reac-
ción y preferiblemente la reacción se lleva a cabo a la tem-
peratura de reflujo de la mezcla.

Los compuestos de fórmula (I) donde Ar es un grupo
30 fenilo conteniendo un grupo amino, solo o junto con otros sus-
tituyentes, también pueden ser preparados sometiendo los co-

1 rrespondientes análogos nitro-sustituídos a una reacción de
reducción de nitro a amina siguiendo procedimientos conoci-
dos, v.g. por hidrogenación catalítica empleando, por ejem-
plo, un catalizador de níquel Raney, paladio sobre carbón.
5 o dióxido de platino o por tratamiento de los compuestos ní-
tro con hierro-cloruro amónico o cinc-ácido acético.

Los compuestos de fórmula (I) donde Ar es un grupo
fenilo que contiene un grupo alquil(inferior)carbonilamino
o alquil(inferior)carboniloxi pueden ser fácilmente obtenidos
10 a partir respectivamente de los correspondientes análogos
amino- o hidroxí-sustituídos, por acilación de estos últimos
con un agente acilante apropiado como, por ejemplo, un haluro
o anhídrido derivado del ácido alquil(inferior)carboxílico
apropiado. La reacción de acilación puede ser efectuada con-
15 venientemente, por ejemplo, utilizando un anhídrido de un
ácido alquil(inferior)carboxílico apropiado en agua.

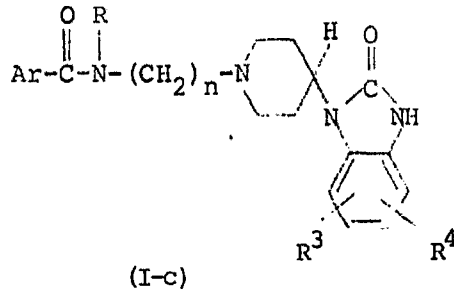
Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser represen-
tados por la fórmula:



pueden ser preparados análogamente a partir del correspon-
diente compuesto no sustituido de fórmula:

30

1



5

(I-c)

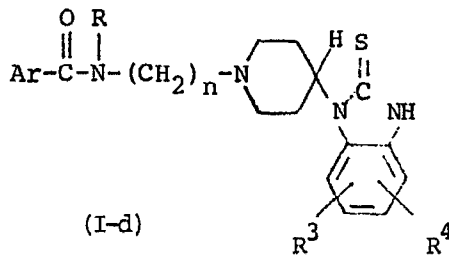
10

por acilación de este último con un agente acilante apropiado derivado del ácido alquil(inferior)carboxílico apropiado, v.g. un haluro de acilo o un anhídrido. Por ejemplo, la reacción de acilación puede llevarse a cabo convenientemente empleando un anhídrido apropiado en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares.

15

Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representados por la fórmula:

20

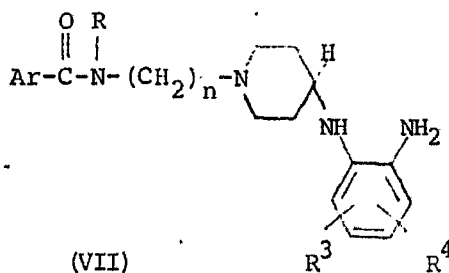


(I-d)

25

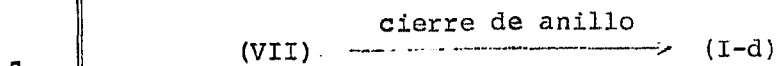
también pueden ser preparados sometiendo una diamina apropiada de fórmula:

30

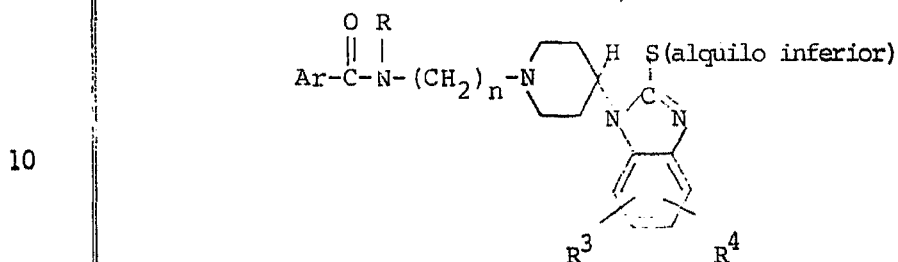


(VII)

1 a cierre de anillo con un agente de ciclación sulfurado apropiado como, por ejemplo, disulfuro de carbono, tiourea, dicloruro carbonotioico, tiocianato amónico y similares.



Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representados por la fórmula:



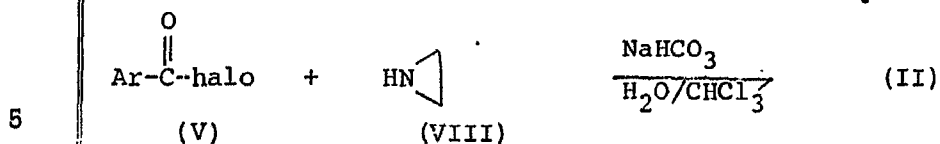
(I-e)

15 también pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto de fórmula (I-d) por S-alquilación de este último por procedimientos de S-alquilación habituales, v.g. por reacción de (I-d) con un haloalcano inferior apropiado o con un sulfato de dialquilo inferior apropiado.

20 Los materiales de partida utilizados en las preparaciones anteriores pueden obtenerse siguiendo los procedimientos indicados a continuación.

25 Las aroilaziridinas intermedias de fórmula (II), de las que varias son compuestos conocidos, pueden prepararse fácilmente por aplicación de procedimientos conocidos descritos en la bibliografía, v.g. por reacción de un haluro de aroilo de fórmula (V) con aziridina (VIII) en presencia de una base apropiada para neutralizar cualquier ácido que se libere durante el transcurso de la reacción. La reacción se lleva a cabo en
30 un sistema disolvente apropiado como, por ejemplo, una mezcla

1 de agua y triclorometano. La reacción anterior puede ser ilustrada como sigue:



10 Los compuestos intermedios de fórmula (IV), algunos de los cuales también están descritos en la bibliografía, pueden ser preparados convenientemente, por ejemplo, por N-aroilación de un aminoalcohol apropiado de fórmula (IX) con un haluro de aroilo apropiado (V) o con un alquil(aril)inferior arilcarboxilato apropiado de fórmula (X) por procedimientos habituales de N-aroilación, seguido de conversión del grupo hidroxilo de la cadena lateral alquímica del compuesto (XI) así obtenido en un grupo éster reactivo mediante procedimientos conocidos.

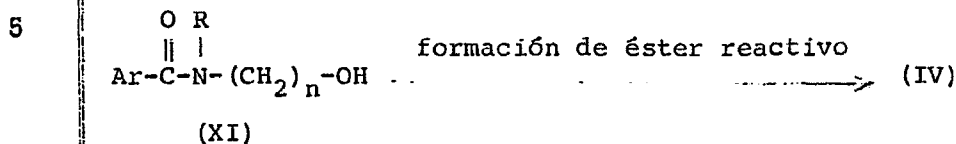
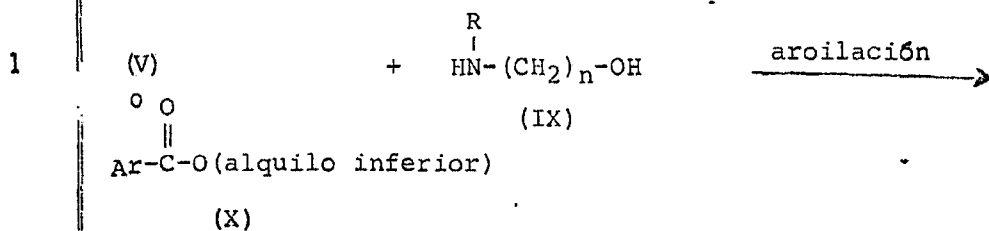
15

En la preparación de los haluros, pueden utilizarse los agentes halogenantes comunes como, por ejemplo, dicloruro carbónico, cloruro de sulfinilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosforilo y similares. Cuando el éster reactivo es un yoduro, se prepara preferiblemente a partir del correspondiente cloruro o bromuro por sustitución de ese halógeno por yodo.

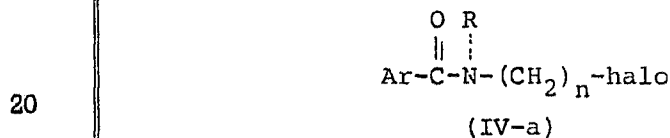
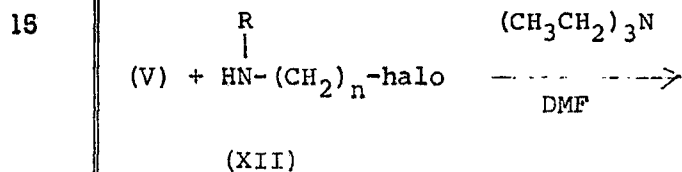
20 Otros ésteres reactivos como los metanosulfonatos y los 4-metilbencenosulfonatos se obtienen por reacción del alcohol con un haluro de sulfonilo apropiado como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo respectivamente. Las reacciones anteriores son ilustradas en la siguiente representación esquemática.

25

30



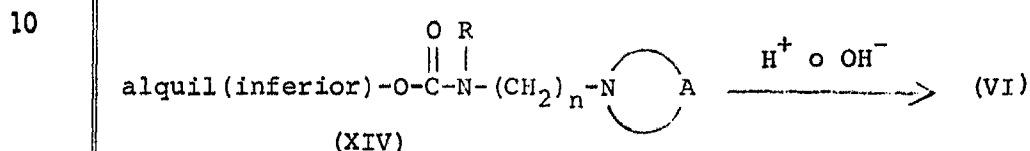
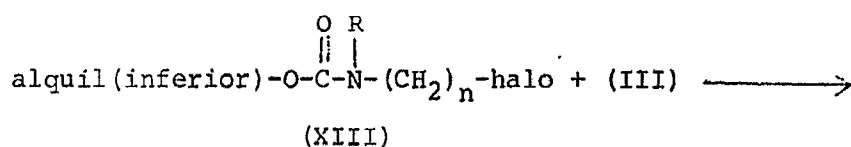
10 Los intermediarios de fórmula (IV) donde X es halo, (IV-a), pueden obtenerse también en una etapa mediante la reacción de un haluro de aroilo apropiado (V) con una haloalcanamina apropiada (XII) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida, preferiblemente en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina.



25 Efectuando la reacción anterior en un medio alcalino y utilizando un compuesto intermedio de fórmula (XII) donde R es hidrógeno y n es 2, pueden obtenerse las correspondientes aziridinas de fórmula (II).

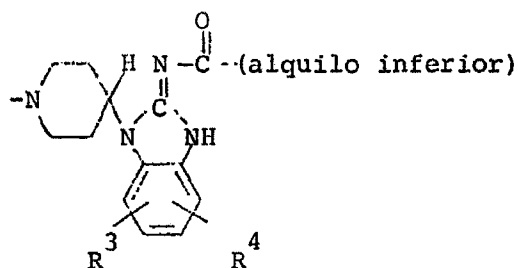
30 Los compuestos intermedios de fórmula (VI) pueden ser preparados como sigue. Se hace reaccionar un N-(haloalquil)carbamato de alquilo inferior apropiado de fórmula (XIII) con un derivado de piperidina apropiado de fórmula (III) siguiendo procedimientos habituales de N-alkilación, v.g. calentando una mezcla de las sustancias reaccionantes en un di-

1 solvente orgánico apropiado, inerte frente a la reacción,
 como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol
 y similares, con lo que se obtiene un carbamato de fórmula
 (XIV). Este último se somete después a hidrólisis ácida o
5 alcalina con lo que se produce la descarboxilación dando
 los compuestos intermedios deseados de fórmula (VI).



10 Efectuando la hidrólisis alcalina, pueden emplearse
 ventajosamente bases metálicas como hidróxido sódico y po-
15 tásico. Los ácidos a utilizar en la hidrólisis ácida son los
 ácidos minerales fuertes como clorhídrico, bromhídrico, sul-
 fúrico, fosfórico y similares.

 Cuando -N $\begin{array}{c} \circlearrowleft \\ \text{A} \end{array}$ en el compuesto intermedio (VI) respon-
20 de a la fórmula:



25 es adecuado utilizar en lugar del compuesto (XIII) el corres-
 pondiente carbamato de fenilmetilo, en cuyo caso la descarbo-
 xilación subsiguiente puede ser realizada por hidrogenación
 catalítica empleando un catalizador apropiado, v.g. paladio
30 en carbón.

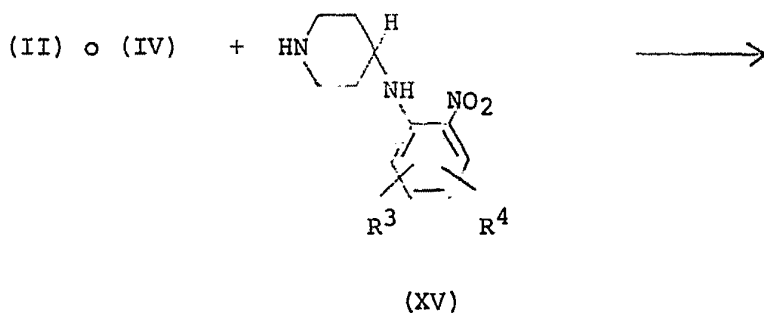
1

Los intermediarios de fórmula (VI) se consideran compuestos nuevos y como útiles compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I), constituyen una característica adicional de esta invención.

5

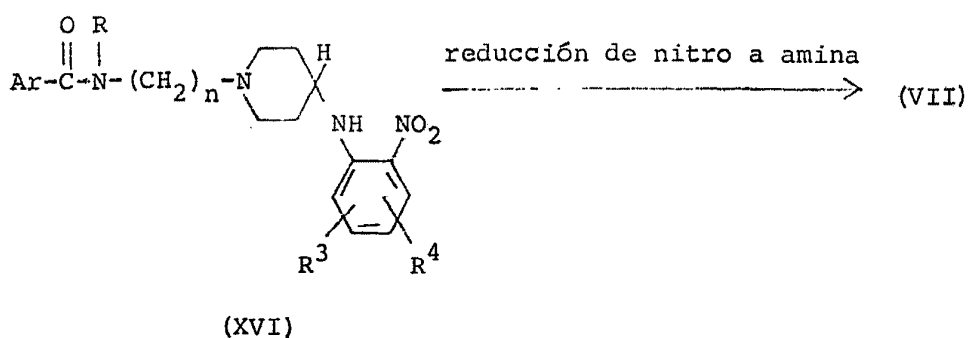
Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se preparan convenientemente introduciendo la cadena aroilaminoalquilo en una N-(2-nitrofenil)-4-piperidinamina de fórmula (XV) por reacción de esta última con una aziridina de fórmula (II) o un éster reactivo de fórmula (IV) y posterior reducción del grupo nitro del compuesto (XVI) así obtenido, por procedimientos comunes de reducción de nitro a amina, como se ha descrito anteriormente aquí.

10



15

20

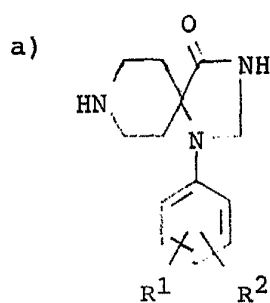


25

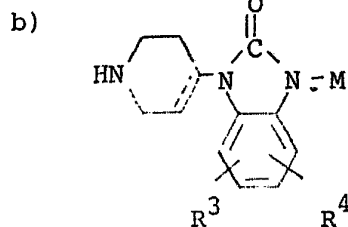
Los materiales de partida de fórmula (III) representados por las fórmulas:

30

1

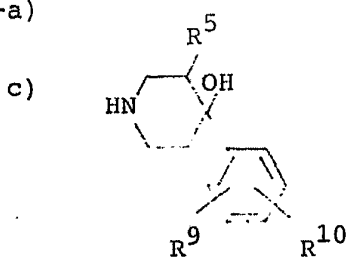


(III-a)



(III-b)

5



(III-c)

10

y los métodos de preparación de los mismos pueden encontrarse respectivamente en las siguientes referencias:

15

a) Patente estadounidense n°3.238.216;

b) Patente estadounidense n°3.161.645;

Patente belga n°830.403;

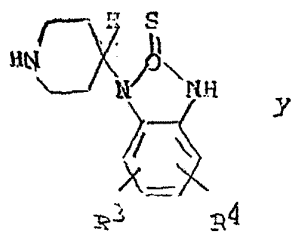
c) Patente estadounidense n°3.518.276 y

20

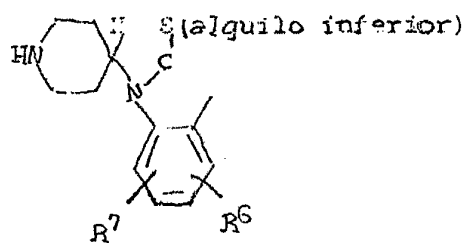
Patente estadounidense n°3.575.990.

Los materiales de partida de fórmula (III) que están representados por las fórmulas:

25



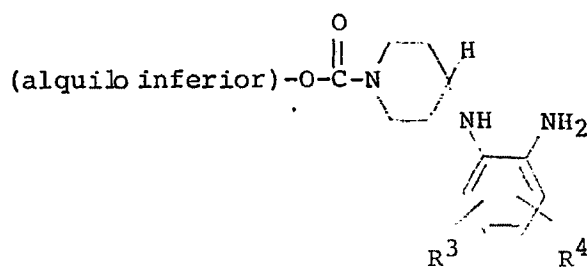
(III-b)



(III-a)

quedan preparadas en general a partir de una N-(2-aminofenil)

1 4-piperidinamina apropiada de fórmula:

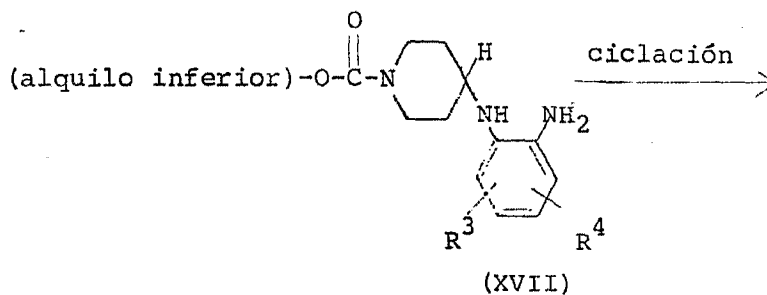


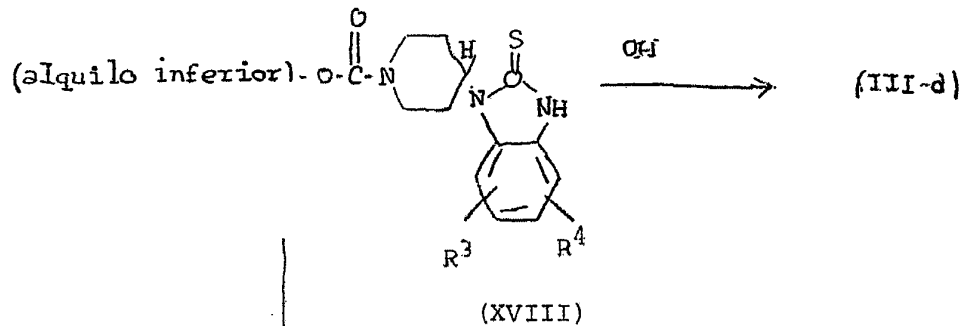
10 Los materiales de partida (III-d) se preparan convenientemente por ciclación de (XVII) con un agente de ciclación apropiado, v.g. disulfuro de carbono y subsiguiente eliminación del grupo alquil(inferior)oxicarbonilo del compuesto (XVIII) así obtenido, por hidrólisis alcalina.

15 Los materiales de partida (III-e) pueden ser preparados por S-alquilación (XVIII) como se ha descrito antes para la preparación de los compuestos de partida (I-e) a partir de (I-d), seguida de eliminación del grupo alquil(inferior) carbonilo del compuesto (XIX) resultante.

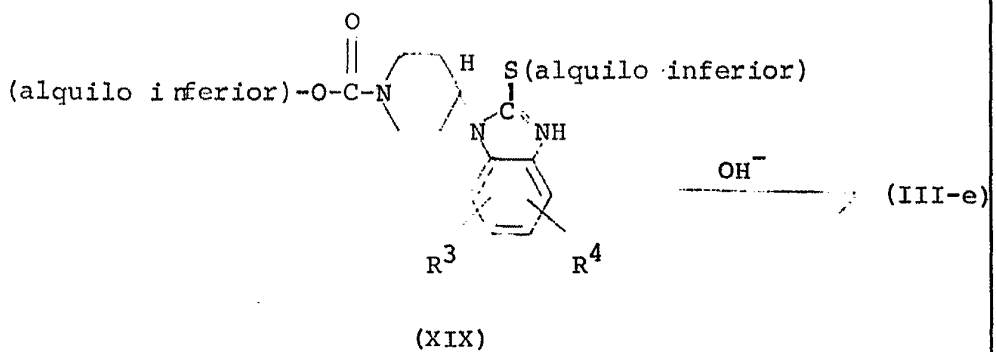
20 Las N-(2-aminofenil)-4-piperidinaminas de fórmula (XVII), de las cuales algunas son compuestos conocidos, pueden ser preparadas siguiendo los procedimientos indicados en la patente estadounidense n°3.910.930 y en la patente belga n° 830.403.

25 Los procedimientos anteriores son ilustrados en la siguiente representación esquemática.

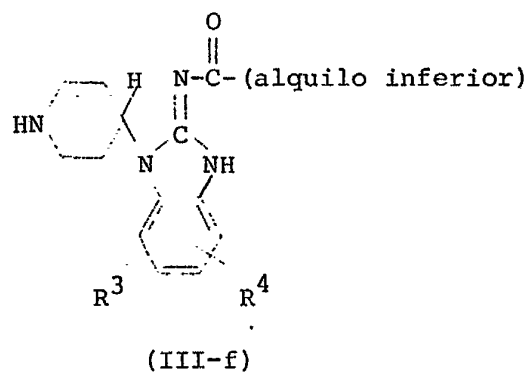




S-alquilación



Los compuestos intermedios de fórmula (III) que son representados por la fórmula:



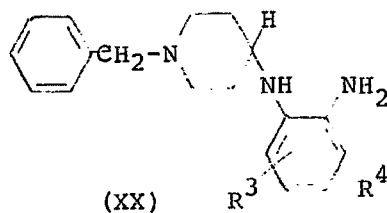
pueden ser preparados como sigue:

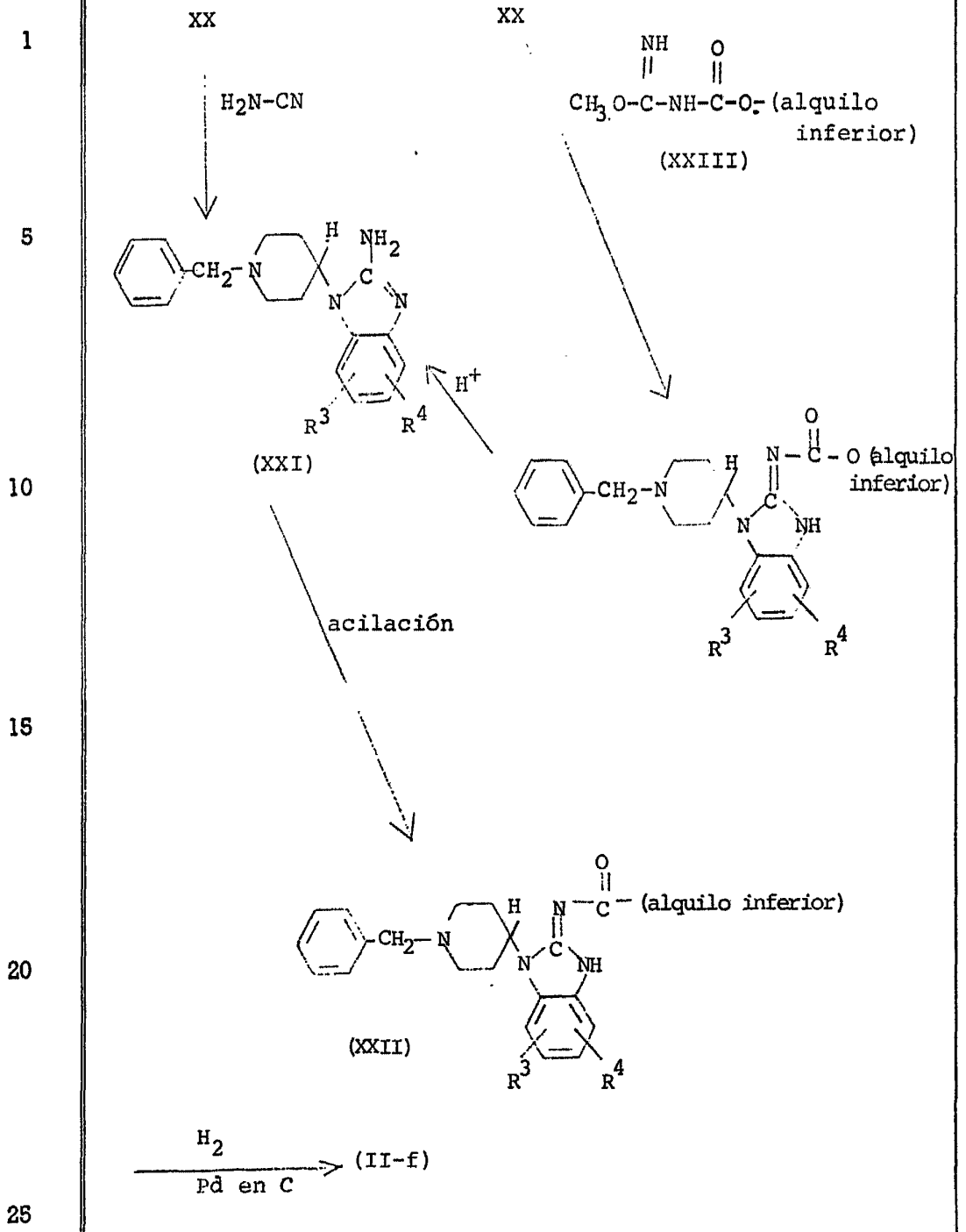
Una N-(2-aminofenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina apropiada de fórmula (XX) se convierte en la correspondiente 1-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-amina (XXI) por ciclación de (XX) con un agente de ciclación apropiado co

1 mo es conocido en la técnica, v.g. cianamida. El compuesto
(XXI) así obtenido es después N-acilado con un agente acilan-
te apropiado obtenido a partir del ácido alquil(inferior)car-
boxílico adecuado, v.g. un haluro o anhídrido, para obtener
5 un compuesto intermedio de fórmula (XXII). Después el com-
puesto (III-f) deseado se obtiene convenientemente por eli-
minación del grupo fenilmetilo de (XXII) por hidrogenación
catalítica, empleando un catalizador adecuado como, por ejem-
plo, paladio en carbón.

10 Los compuestos intermedios (XXI) también pueden ser
preparados convirtiendo los compuestos (XX) en un [1,3-dihi-
dro-1-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2H-bencimidazol-2-ili-
den]carbamato de alquilo inferior (XXIV) por ciclación de
15 (XX) con un agente de ciclación apropiado conocido para la
preparación de 2-bencimidazolcarbamatos a partir de 1,2-ben-
cenodiaminas, v.g. con un (iminometoximetil)carbamato de
alquilo inferior de fórmula (XXIII) y después descarboxila-
ción de este último por hidrólisis ácida.

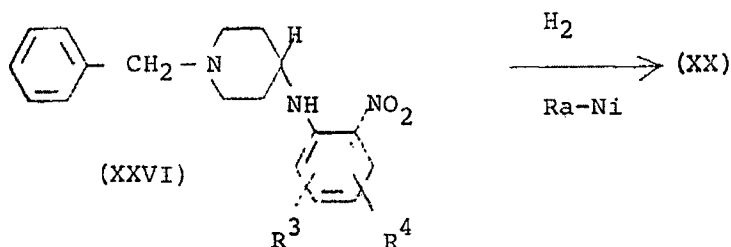
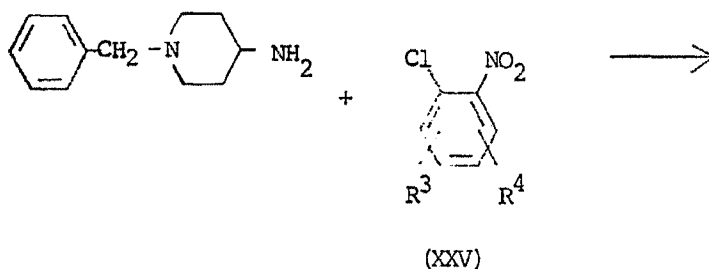
20 Las reacciones anteriores son ilustradas en la si-
guiente representación esquemática.





Los materiales de partida de fórmula (XX) pueden ser obtenidos convenientemente por aplicación de procedimientos conocidos como, por ejemplo, por condensación de 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina con un 2-halo-nitrobenceno apropiado de fórmula (XXV), seguido de reducción del grupo nitro del com-

1 puesto (XXVI) así obtenido por hidrogenación catalítica em-
pleando un catalizador apropiado como, por ejemplo, níquel
Raney.



15 Los materiales de partida finales en todos los pro-
cedimientos anteriores son conocidos en general y pueden ser
preparados de acuerdo con procedimientos conocidos.

20 Es evidente que los compuestos de fórmula (I) donde
-N A tiene la fórmula (III-c) y donde R⁵ representa metilo
contienen 2 átomos de carbono asimétricos dentro de su estruc-
tura y por consiguiente estos compuestos pueden existir en
diferentes formas estereoquímica y ópticamente isoméricas.

25 De acuerdo con la posición relativa del grupo metilo
e hidroxilo con respecto al plano del núcleo de piperidina, los
compuestos tienen la configuración cis o trans y cada una de
estas formas incluye a su vez dos isómeros ópticos. Los isó-
meros estereoquímicos y ópticos de estos compuestos, que natu-
ralmente están comprendidos dentro de esta invención, pueden
30 ser preparados siguiendo metodologías conocidas por los exper-

1 tos en este campo. Los isómeros cis y trans de estos compues-
tos y de los precursores de los mismos pueden obtenerse sepa-
radamente por métodos físicos, v.g. cristalización selecti-
va. Sin hacer más referencia a su configuración estereoquími-
5 ca real, la forma que se aísla primero se denomina aquí forma
A y la otra forma B.

 Como los compuestos implicados tienen propiedades bá-
sicas, pueden emplearse ácidos ópticamente activos en la re-
solución de las formas racémicas cis y trans para obtener
10 los isómeros ópticos de las mismas.

 Los compuestos de esta invención pueden ser converti-
dos en sus sales de adición de ácido terapéuticamente útiles
por tratamiento con un ácido apropiado como, por ejemplo, un
ácido inorgánico como un ácido halohídrico, v.g. clorhídrico,
15 bromhídrico y similares y ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico
y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, acético,
propanoico, 2-hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopro-
panoico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico,
20 (E)-2-butenodioico, 2-hidroxiбутanodioico, 2,3-dihidroxiбута-
nodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, benzoico,
3-fenil-2-propenoico, α -hidroxibencenoacético, metanosulfóni-
co, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfóni-
co, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxiбензоico, 4-amino-2-hidro-
25 xiбензоico y ácidos similares. Inversamente, la forma salina
puede ser convertida por tratamiento con un álcali en la base
libre.

 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácido terapéuticamente activas han resultado poseer intensa
30 actividad antiemética como pone en evidencia su capacidad de
bloquear los vómitos inducidos por la apomorfina en perros. El

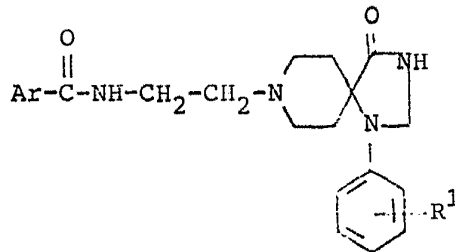
1 método utilizado ha sido descrito anteriormente por P.A.J.
Janssen y C.J.E. Niemegeers en: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*,
9, 765-767 (1959).

5 Los compuestos indicados a continuación fueron admi-
nistrados subcutáneamente a perros sabuesos a diferentes do-
sis y una hora más tarde los animales se atacaron con una do-
sis patrón de 0,31 mg/kg de apomorfina (vía subcutánea).

10 Las tablas dadas a continuación contienen los valo-
res DE₅₀ de varios de los compuestos considerados. En el sen-
tido utilizado aquí, el valor DE₅₀ representa la dosis que
protege al 50 % de los animales contra la emesis.

15 Se sobreentiende que los compuestos indicados en las
tablas no se dan para limitar la invención a las mismas sino
solamente para ilustrar las notables propiedades antieméticas
de todos los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I)

TABLA I



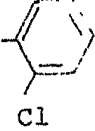

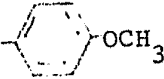
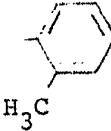
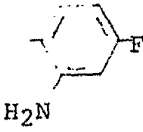

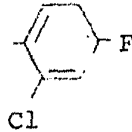
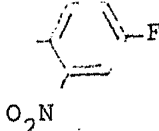
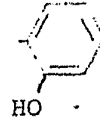
20

25

30

Ar	R ¹	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
	H	base	0,10
	H	HCl	0,06

TABLA I (continuación)

I	Ar	R ¹	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
5		H	HCl	0,06
		H	HCl	0,25
10		H	base	0,50
15		H	HCl	0,10
		H	HCl.H ₂ O	0,004
20		4-F	HCl	0,015
		4-F	HCl	0,002
25		4-F	HCl	0,03
30		4-F	HCl	0,20

1

TABLA I (continuación)

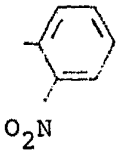

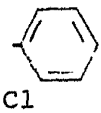
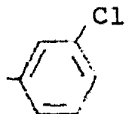


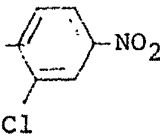
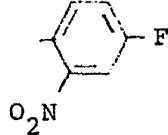
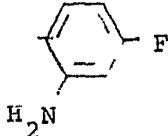
	Ar	R ¹	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
5		4-F	HCl	0,12
		H	base	0,45
10		4-F	HCl	0,004
		H	HCl	0,63
15		H	HCl	0,25
20		H	base	0,80
		H	base	≥0,63
25		H	base	0,25
30		4-F	HCl.H ₂ O	0,002

TABLA I (continuación)

1

5

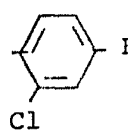

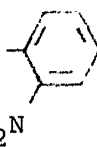

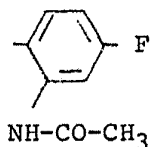
10

15

20

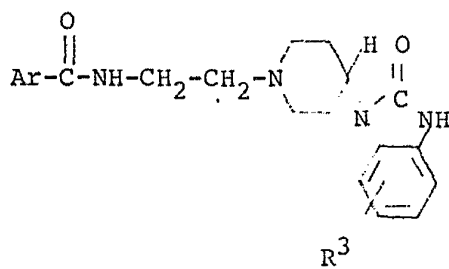
25

30

Ar	R ¹	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
	H	HCl	0,015
	4-F	HCl	≥ 0,63
	4-F	base	0,008
	4-F	HCl	0,25
	4-F	base	0,07

1

TABLA II



5

10

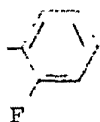


H

base

0,20

15



H

base

0,50



H

base

0,12

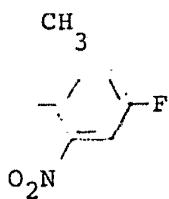
20



H

base

0,25



H

base

0,50

25

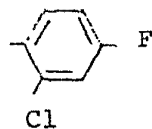


5-Cl

base

0,08

30



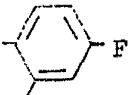
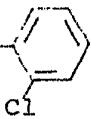


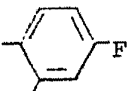
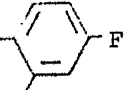

5-Cl

base

0,03

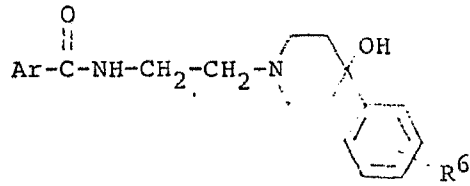
1

TABLA II (continuación)

	Ar	R ³	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
5		H	base	0,03
	H ₂ N			
		H	base	1,5
10		5-Cl	base	0,45
	H ₂ N			
15		H	base.1/2H ₂ O	0,10
	H ₂ N			
		H	base	0,04
	NH-CO-CH ₃			
20		5-Cl	base	0,06
	NH-CO-CH ₃			
25		5-Cl	HCl	0,25
	O ₂ N			
30				

1

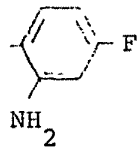
TABLA III



5

Ar	R ⁶	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
----	----------------	-----------------------	--------------------------------

10

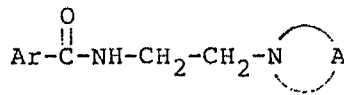


4-Cl

2HCl

0,70

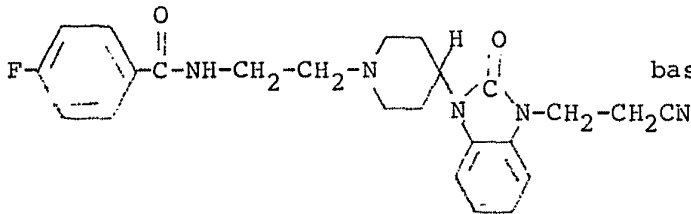
TABLA IV



15

Compuesto	Forma básica o salina	DE ₅₀ en mg/kg s.c.
-----------	-----------------------	--------------------------------

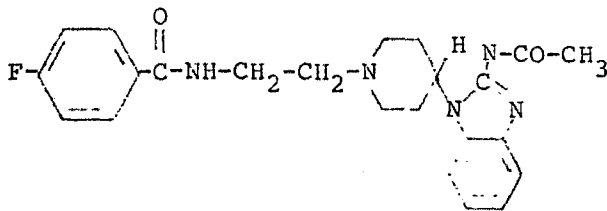
20



base

0,50

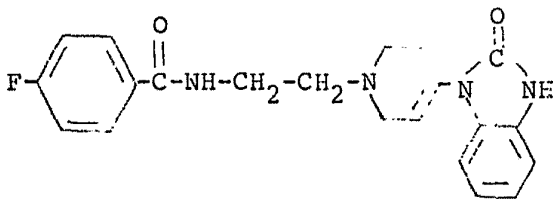
25



base

0,63

30



base

0,25

1 Los compuestos de fórmula (I) son potentes agentes psi-
cotrópicos y como tales pueden ser utilizados en el tratamien
to de los trastornos mentales como, por ejemplo, trastornos
de la personalidad y psico-afectivos y esquizofrenia. La acti-
5 vidad psicotrópica de los compuestos (I) de esta invención es
fuertemente puesta en evidencia por los datos experimentales
obtenidos en el ensayo con apomorfina en ratas, ensayo que
es indicativo de actividad depresora del sistema nervioso cen-
tral. El ensayo se realizó siguiendo el procedimiento descrito
10 más adelante y los datos experimentales obtenidos se encuentran
en la Tabla V donde los números de los compuestos se refieren
a las correspondientes estructuras de las Tablas I a IV.

15 Los compuestos citados en la Tabla V no se dan para limi-
tar la invención a los mismos sino solamente para ilustrar las
propiedades psicotrópicas útiles de todos los compuestos com-
prendidos dentro de la fórmula (I).

Ensayo con apomorfina en ratas

20 Los animales experimentales utilizados en este ensayo
eran ratas macho adultas de la variedad Wistar (peso: 240±10 g).
Después de mantenerlos en ayunas durante la noche, los anima-
les fueron tratados subcutáneamente (1 ml/100 g) con una solu-
ción acuosa del compuesto investigado y se introdujeron en
jaulas de observación aisladas. Treinta minutos después se
25 inyectó por vía intravenosa 1,25 mg/kg de hidrocloreuro de apo-
morfina y las ratas se observaron durante un periodo de una
hora para determinar la presencia o ausencia de los siguientes
fenómenos inducidos por la apomorfina: agitación y masticado
estereotípico. La Tabla V contiene la dosis efectiva mínima
30 (DEM), es decir, la dosis cuyo efecto es significativamente
diferente estadísticamente del observado en los correspondien-

1 tes controles no tratados (ensayo de probabilidad exacta de Fisher).

TABLA V

Actividad anti-apomorfina de los compuestos (I) en ratas

	<u>Compuesto n°</u>	<u>DEM en mg/kg s.c.</u>
	2	5
	3	0,31
	4	2,5
	6	2,5
10	7	2,5
	8	10
	9	0,63
	11	10
	14	0,63
15	16	1,25
	20	5
	21	2,5
	23	2,5
	24	10
20	25	5
	27	5
	31	5
	32	1,25
	33	5
25	34	5
	36	≥10
	37	10
	38	10
30	40	5

1 A la vista de su útil actividad antiemética y psico-
trópica, los compuestos de la invención pueden ser formulados
en diversas formas farmacéuticas para su administración. Para
preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención,
5 se combina una cantidad efectiva antiemética o psicotrópica
del compuesto particular, en forma de base o de sal de adi-
ción de ácido, como ingrediente activo, en mezcla íntima con
un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede
adoptar una amplia variedad de formas de acuerdo con la forma
10 de preparación deseada para la administración. Estas composi-
ciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en forma
de dosis unitaria, preferiblemente adecuada para la adminis-
tración por vía oral, rectal o parenteral. Por ejemplo, en la
preparación de las composiciones en forma de dosis oral, pue-
15 de emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habitua-
les como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y
similares en el caso de preparados líquidos orales como sus-
pensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos
como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, ligantes,
20 agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pí-
ldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de adminis-
tración, las tabletas y cápsulas representan la dosis unita-
ria oral más ventajosa, en cuyo caso evidentemente se emplean
vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones paren-
25 terales, el vehículo habitualmente está constituido por agua
estéril, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse
otros ingredientes por ejemplo para favorecer la solubilidad.
Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables en las
que el vehículo está constituido por solución salina, solución
30 glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada. También

1 pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pue-
den emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes suspenso-
res y similares. Las sales de adición de ácido de (I), debido
5 a su mayor solubilidad en agua sobre la correspondiente for-
ma básica, son evidentemente más adecuadas en la preparación
de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones
farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitarias
para facilidad de administración y uniformidad de posología.
10 El término dosis unitaria utilizado en la memoria y en las
reivindicaciones se refiere a unidades físicamente discretas
adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una
cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para
producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el
15 vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de estas dosis
unitarias las tabletas (incluidas las tabletas rayadas o recu-
biertas), cápsulas, píldoras, papelillos de polvos, sellos,
soluciones inyectables o suspensiones, cucharaditas, cuchara-
das y similares y múltiples segregados de los mismos.

20 La cantidad de ingrediente activo por dosis unitaria
para fines antieméticos o psicotrópicos estará comprendida
aproximadamente entre 1 y 200 mg y preferiblemente entre unos
5 y 100 mg.

25 Las siguientes formulaciones son ilustrativas de compo-
siciones farmacéuticas antieméticas y psicotrópicas típicas en
forma de dosis unitaria, adecuadas para la administración sis-
témica a animales y seres humanos de acuerdo con esta invención.

Gotas orales

30 La siguiente formulación proporciona 10 litros de una
solución oral en gotas que comprende 5 mg de N-[2-[4-(5-cloro-

1 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-
4-fluorbenzamida como ingrediente activo por mililitro.

I.A. 50 g

ácido 2-hidroxiopropanoico 2,5 ml

5 4-hidroxibenzoato de metilo 18 g

4-hidroxibenzoato de propilo 2 g

agua exenta de pirógenos, c.s hasta 10 litros

Los 4-hidroxibenzoatos de metilo y propilo se disuel-
ven en unos 5 litros de agua hirviendo exenta de pirógenos.

10 Después de enfriar hasta unos 50°C, se añaden con agitación
el ácido 2-hidroxiopropanoico y después el I.A. La solución
se enfría a la temperatura ambiente y se suplementa con agua
exenta de pirógenos hasta el volumen deseado. La solución se
esteriliza por filtración (Farmacopea de Estados Unidos XVII,
15 pág. 811) y se introduce en envases estériles.

Solución inyectable

La solución de gotas orales descrita anteriormente
puede ser utilizada como solución inyectable.

Cápsulas

20 Se preparan 10.000 cápsulas de gelatina dura, conte-
niendo cada una de ellas como ingrediente activo (I.A.) 20 mg
de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-
1-piperidinil] etil]-4-fluorbenzamida, a partir de la siguien-
te composición:

	<u>Gramos</u>
I.A.	200
lactosa	1000
almidón	300
talco	300
30 estearato cálcico	10

1 Se prepara una mezcla uniforme del ingrediente activo y de los ingredientes suplementarios y se introducen cápsulas de gelatina dura de dos piezas.

Tabletas

5 Se preparan 5000 comprimidos, conteniendo cada uno de ellos como ingrediente activo (I.A.) 25 mg de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida, a partir de la siguiente formulación.

	<u>Gramos</u>
10 I.A.	125
almidón	150
fosfato cálcico dibásico hidratado	650
estearato cálcico	35

15 Los ingredientes finamente pulverizados se mezclan bien y se granulan con pasta de almidón al 10 %. El granulado se seca y se comprime en tabletas.

Suspensión oral

20 La siguiente formulación proporciona 5 litros de una suspensión oral que contiene como ingrediente activo (I.A.) 15 mg de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida por cucharadita (5 ml).

	<u>Gramos</u>
25 I.A.	15,0
sacarosa	300,0
diocilsulfosuccinato sódico	0,5
bentonita	22,5
metilparaben	7,5
propilparaben	1,5
30 emulsión antiespumante A.F.	0,15

1	<u>Gramos</u>	
		propilenglicol 52,0
		amarillo FD&C #5 0,1
		ciclamato sódico 50,0
5		sacarina sódica 5,0
		aroma de naranja 7,5
		agua purificada filtrada, c.s. hasta 5 litros
10		Se disuelven los parabens en el propilenglicol y se agrega esta solución a otra solución del ciclamato sódico, la sacarina sódica y la sacarosa en la mitad del agua. Se sus-
		pende la bentonita en agua caliente (alrededor de 85°C) y se agita durante 60 minutos. La solución de bentonita se agrega a la primera solución. Se disuelve el sulfosuccinato en algo
15		de agua y se suspende el I.A. en la solución resultante. Se añade la emulsión antiespumante A.F. que ha sido diluída has-
		ta la consistencia de una loción con una cantidad mínima de agua y se mezcla bien. Esta última suspensión de I.A. se agre-
20		ga a la primera mezcla y se mezcla bien. Se añade el amarillo FD & C #5 disuelto en una pequeña cantidad de agua. Se agre-
		ga el aroma de naranja, agua en cantidad suficiente para llegar al volumen deseado y se agita hasta formar una mezcla ho-
		mogénea. La mezcla se pasa por un molino coloidal y se introduce en envases adecuados.
25		A la vista de la actividad antiemética de los compuestos de esta invención, es evidente que la invención proporciona un método para inhibir la emesis en los animales de sangre
		caliente afectados por emesis mediante la administración sistémica de una cantidad antiemética efectiva de un compuesto
30		de fórmula (I) y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en mezcla con un vehículo farmacéutico.

1 Además, en vista de la actividad psicotrópica de los
compuestos de la invención, esta invención también proporci-
ona un método de tratamiento de los trastornos mentales en los
animales de sangre caliente afectados por estos trastornos,
5 mediante la administración sistémica de una cantidad inhibi-
dora psicotrópica efectiva de un compuesto de fórmula (I) y
de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
en mezcla con un vehículo farmacéutico.

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

EJEMPLO 1

15 A una mezcla agitada de 76 partes de ácido 4-flúor-2-
nitrobenzoico y 225 partes de benceno se añaden gota a gota
71 partes de cloruro de sulfinilo. Una vez completada la adi-
ción, se continúa agitando primero durante 5 horas a reflujo
y después durante la noche a la temperatura ambiente. Se eva-
pora la mezcla de reacción. El residuo se recoge dos veces
en benceno y este último se evapora cada vez, dando 85 partes
20 de cloruro de 4-flúor-2-nitrobenzoílo como residuo.

EJEMPLO 2

25 A 231 partes de una solución 0,95M de aziridina en
agua se añaden 16 partes de hidrógeno-carbonato sódico mien-
tras se agita fuertemente a 0°C. Después se añade gota a go-
ta, durante un periodo de 45 minutos, una solución de 36 par-
tes de cloruro de 4-flúor-2-metoxibenzoílo en 150 partes de
triclorometano mientras se enfría a 0°C. Una vez completada
la adición, se continúa agitando durante 30-45 minutos sin
enfriar. La mezcla de reacción se ajusta a pH 8 con una solu-
30 ción diluída de hidróxido sódico y el producto se extrae

1 tres veces con triclorometano. Los extractos combinados se
lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y evaporan
dando 40,5 partes de 1-(4-flúor-2-metoxibenzoil)aziridina
como residuo.

5

EJEMPLO 3

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y utilizan-
do una cantidad equivalente de un cloruro de arilcarbonilo
apropiado en lugar del cloruro de 4-flúor-2-metoxibenzoílo
allí utilizado, se preparan las siguientes 1-(arilcarbonil)
aziridinas:

10

1-(2-hidroxibenzoil)aziridina como residuo
1-(4-flúor-2-nitrobenzoil)aziridina como residuo
1-(2-tienilcarbonil)aziridina como residuo y
1-(5-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzoil)aziridina.

15

EJEMPLO 4

 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 12,94 partes de (2-bromoetil)carbamato de etilo,
13,51 partes de 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimida-
zol-2-ona, 10,1 partes de hidrógeno-carbonato sódico y 160
partes de etanol. La mezcla de reacción se enfría, se filtra
sobre Hyflo y se evapora el filtrado. El residuo se purifica
por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando
una mezcla de triclorometano, 10 % de metanol y una gota de
hidróxido amónico como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente, dando 4,4 partes de 2-[4-(2,3-
dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etilcarba-
mato de etilo como residuo.

20

25

30

 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 0,333 partes de 2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimi-
dazol-1-il)-1-piperidinil] etilcarbamato de etilo, 1,65 partes

1 de solución de ácido bromhídrico al 48 % y 0,11 partes de
agua. Se evaporan el ácido bromhídrico y el agua. El residuo
se recoge hasta tres veces en benceno, evaporandõ este últi-
mo cada vez. El residuo oleoso se cristaliza en 2-propanol.
5 Se filtra el producto y se recristaliza en una pequeña canti-
dad de etanol dando 0,27 partes de dihidrobromuro de 1-[1-
(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-
ona, p.f. > 300°C (desc.).

EJEMPLO 5

10 A una mezcla agitada y enfriada (baño de hielo) de
87 partes de hidrocioruro de 2-cloroetanamina y 300 partes
de triclorometano se añaden 224,2 partes de N,N-dietiletana-
mina. Después de añadir otras 300 partes de triclorometano,
se añade gota a gota, durante un periodo de 1,50 horas, una
15 solución de 96 partes de cloruro de 2-furancarboxilo en 300
partes de triclorometano a una temperatura inferior a 5°C.
Una vez completada la adición, se continúa agitando durante
la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
se vierte en agua y se separan las capas. La fase acuosa se
20 extrae con triclorometano. Las fases orgánicas combinadas se
lavan con agua, con una solución diluída de ácido clorhídrico
y de nuevo dos veces con agua, se secan, se filtran y evapo-
ran. El residuo se purifica por cromatografía en columna de
25 gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 2 % de
metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el
eluyente se evapora dando 95 partes de N-(2-cloroetil)-2-fu-
rancarboxamida como residuo.

EJEMPLO 6

30 A una mezcla agitada y enfriada de 32 partes de hidro-
bromuro de 2-bromoetanamina en 150 partes de agua se añade

1 una solución de 23,5 partes de cloruro de 4-flúor-2-nitro-
benzoílo en 54 partes de benceno. Enfriando a 0-5°C y agi-
tando fuertemente, se añade gota a gota una solución de 13
5 partes de hidróxido sódico en 200 partes de agua (reacción
exotérmica). Una vez completada la adición, se continúa agi-
tando durante 2 horas a 0-10°C. El producto precipitado se
separa por filtración, se lava con agua y se seca, dando 30
partes (93,6 %) de N-(2-bromoetil)-4-flúor-2-nitrobenzamida.

EJEMPLO 7

10 A una solución agitada de 21 partes de hidróxido só-
dico en 75 partes de agua se añade una solución de 29 partes
de hidrocioruro de 2-cloroetanamina en 75 partes de agua. La
mezcla se agita y se calienta durante 10 minutos a 90°C. Des-
pués de enfriar a 0°C, se añaden 19 partes de hidrógeno-car-
15 bonato sódico. Mientras se agita fuertemente, se añade gota
a gota, a lo largo de un periodo de 45 minutos, una solución
de 49 partes de cloruro de 2,5-diclorobenzoílo en 75 partes
de triclorometano a una temperatura inferior a 0°C. Una vez
completada la adición, se continúa agitando durante 30 minu-
20 tos sin enfriar. La mezcla de reacción se calienta a 25°C y
se ajusta a pH 8 con una solución diluída de hidróxido sódi-
co. El producto se extrae tres veces con triclorometano. Los
extractos combinados se lavan tres veces con agua, se secan,
se filtran y evaporan, dando 62 partes de 1-(2,5-dicloroben-
25 zoil)aziridina como residuo.

EJEMPLO 8

30 Se agita y se calienta a reflujo cuidadosamente duran-
te 2 horas una mezcla de 72 partes de 2-piridincarboxilato de
metilo y 32 partes de 2-aminoetanol. La mezcla de reacción
se enfría y se vierte en agua. El producto se extrae cinco

1 veces con triclorometano. Los extractos combinados se secan,
se filtran y evaporan, dando 49 partes de N-(2-hidroxietil)-
2-piridincarboxamida como residuo.

5 A 49 partes de N-(2-hidroxietil)-2-piridincarboxamida
se añaden gota a gota 80 partes de cloruro de sulfinilo mien-
tras se agita fuertemente. Una vez completada la adición, se
continúa agitando primero durante 3 horas a reflujo y después
durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se evapora el exce-
so de cloruro de sulfinilo y el residuo se vierte en metanol
10 caliente. Después de enfriar, el producto precipitado se se-
para por filtración (el filtrado se deja aparte) y se lava
bien con 2,2'-oxi-bi-propano, dando una primera fracción de
14 partes de hidrocloreto de N-(2-cloroetil)-2-piridincarbo-
xamida. El filtrado (ver lo anterior) que se dejó aparte se
15 agita con 2,2'-oxi-bi-propano. El producto precipitado se
separa por filtración y se seca, dando una segunda fracción
de 30 partes de hidrocloreto de N-(2-cloroetil)-2-piridincar-
boxamida.

EJEMPLO 9

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 5,5 partes de 1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de
metilo y 2,4 partes de 2-aminoetanol. La mezcla de reacción
se evapora hasta sequedad. Se añade benceno dos veces al re-
siduo y se continúa evaporando cada vez hasta sequedad. El
25 residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol
(95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se recoge en éter
de petróleo y, al rascar las paredes, solidifica el producto.
30 Se separa por filtración y se seca, dando 1,9 partes de N-(2-

1 hidroxi-etil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida, p.f. 78,1°C.

5 A una solución agitada de 40 partes de N-(2-hidroxi-etil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida en 450 partes de triclorometano se añade una gota de piridina. Después se añaden gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, 28,3 partes de cloruro de sulfinilo (reacción ligeramente exotérmica: la temperatura sube de 15 a 25°C). Una vez completada la adición, se continúa agitando durante la noche a la temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol (96:4 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se agita en 2,2'-oxi-bi-propano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 15 partes de N-(2-cloroetil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.

15 EJEMPLO 10

20 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 12,94 partes de (2-bromoetil)carbamato de etilo, 15,68 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-benzimidazol-2-ona, 10,08 partes de hidrógeno-carbonato sódico y 160 partes de etanol. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con triclorometano. Las capas del filtrado se separan. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo se agita en 2-propanona. El material de partida que no ha reaccionado se separa por filtración y el filtrado se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol (90:10 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en

25

30

1 etanol al 70 %. Se filtra el producto y se seca, dando 6,5 partes de [2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]carbamato de etilo, p.f. 187,7°C.

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 2,50 horas una mezcla de 6,6 partes de [2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]carbamato de etilo, 60 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48 % en agua y 4 partes de agua. Después de enfriar, el producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza en agua, dando 5,5 partes de dihidrobromuro de 1-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-5-cloro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. >300°C.

EJEMPLO 11

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 22 horas una mezcla de 38 partes de 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, 40 partes de 2-cloronitrobenceno, 32 partes de carbonato sódico y algunos cristales de yoduro potásico en 320 partes de ciclohexanol. Después de enfriar se añaden 300 partes de agua. Se separa la capa orgánica, se diluye con 160 partes de benceno y la mezcla se lava tres veces con 150 partes de agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de 40 partes de 2,2'-oxi-bi-propano y 160 partes de hexano. Después de enfriar a -15°C, el precipitado se separa por filtración y el filtrado se deja aparte. El precipitado se recrystaliza en 20 160 partes de 2,2'-oxi-bi-propano y se filtra, dando 18,5 partes de N-(2-nitrofenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, p.f. 93,4-94,6°C.

30 Las aguas madres combinadas se diluyen con 2,2'-oxi-bi-propano y se introduce en las mismas cloruro de hidrógeno

1 gaseoso seco. La sal hidrocioruro precipitada se separa por
filtración. Este precipitado se lava con 120 partes de agua
y la parte no disuelta se seca, dando 18 partes de hidroclo-
5 ruro de N-(2-nitrofenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina,
p.f. 206-220°C (desc.).

Una solución de 31 partes de N-(2-nitrofenil)-1-(fe-
nilmetil)-4-piperidinamina en 160 partes de tetrahidrofurano
se hidrogena a la presión normal y a una temperatura de 40°C
con 20 partes de catalizador de níquel Raney. Después de que
10 se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno (3 moles),
se interrumpe la hidrogenación. El catalizador se separa por
filtración y del filtrado se evapora el disolvente. El resi-
duo sólido se lava con 160 partes de 2,2'-oxi-bi-propano para
15 dar 22 partes de N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,2-bencen-
diamina, p.f. 112-113°C. Concentrando el filtrado hasta apro-
ximadamente una cuarta parte de su volumen, se obtiene una
segunda masa de 2,5 partes de N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-
1,2-bencenodiamina, p.f. 108-109°C.

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas una
mezcla de 5 partes de N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,2-
bencenodiamina, 2,35 partes de (iminometoximetil)carbamato de
metilo, 5 partes de ácido acético y 75 partes de triclorometano.
La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge
25 en agua. La solución se neutraliza con solución de hidróxido
amónico. El producto precipitado se purifica por cromatogra-
fía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tri-
clorometano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se re-
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente, dando
30 1,75 partes de [1,3-dihidro-1-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-
2H-bencimidazol-2-iliden]carbamato de metilo, p.f. 169,7°C.

1 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 3,64 partes de [2,3-dihidro-1-[1-(fenilmetil)-4-pi-
peridinil]-1H-bencimidazol-2-iliden] carbamato de metilo, 24
5 partes de una solución de ácido clorhídrico y 40 partes de
etanol. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se di-
suelve en agua. Esta solución se alcaliniza con una solución
concentrada de hidróxido amónico. El producto precipitado se
separa por filtración, se lava con agua y se disuelve en tri-
clorometano. La solución se seca, se filtra y evapora, dando
10 2,1 partes de 1-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1H-bencimida-
zol-2-amina como residuo.

 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una
mezcla de 2 partes de 1-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1H-ben-
cimidadzol-2-amina, 3 partes de anhídrido acético y 45 partes
15 de metilbenceno. Se evapora la mezcla de reacción y se agrega
agua al residuo. La mezcla se alcaliniza con una solución
concentrada de hidróxido amónico. El producto precipitado se
separa por filtración, se lava con agua y se disuelve en tri-
clorometano. La solución se seca, se filtra y evapora. El
20 residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-bi-propano dando, después
de seco, 0,8 partes de N-[1,3-dihidro-1-[1-(fenilmetil)-4-
piperidinil]-2H-bencimidazol-2-iliden]acetamida, p.f. 189,2°C.

 Una mezcla de 12 partes de N-[1,3-dihidro-1-[1-(fenil-
metil)-4-piperidinil]-2H-bencimidazol-2-iliden]acetamida y
25 120 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la
temperatura ambiente con 5 partes de catalizador de paladio
al 10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad
calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador sobre Hyflo
y se evapora el filtrado. El residuo se cristaliza en una
30 mezcla de 2,2'-oxi-bi-propano y 2-propanol. Se filtra el pro-

1 ducto y se recristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-
bi-propano dando 2,6 partes de N-[1,3-dihidro-1-(4-piperi-
dinil)-2H-bencimidazol-2-iliden]acetamida, p.f. 164,5°C.

EJEMPLO 12

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 1,50 horas
una mezcla de 1,68 partes de 1-(4-fluorbenzoil)aziridina,
2,5 partes de 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro [4,5] decan-
4-ona, 10,8 partes de benceno y 1,6 partes de metanol. Se en-
fría la mezcla de reacción y se acidula con 2-propanol previa-
10 mente saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso. La sal hidro-
cloruro formada se separa por filtración y se cristaliza en
una mezcla de etanol y agua (8:2 en volumen) dando, después
de seca, 2,4 partes de hidrocioruro de 4-flúor-N-[2 [1-(4-
fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il] etil] ben-
15 zamida, p.f. 279,6°C.

EJEMPLO 13

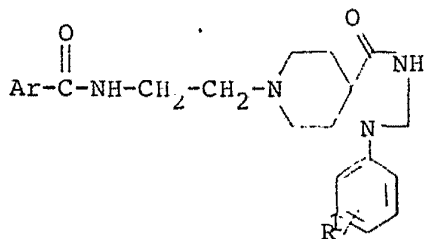
Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 0,74 partes de 1-(benzoil)aziridina, 1,16 partes
de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5] decan-4-ona, 7,2 partes
20 de benceno y 0,8 partes de metanol. Se enfría la mezcla de
reacción, se añade 1,1'-oxi-bi-etano y la mezcla se hierve
en acetato de etilo. Después de enfriar, el producto precipi-
tado se separa por filtración y se cristaliza en etanol al
70 % dando, después de secar a vacío a 80°C, 0,67 partes de
25 N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il) etil]
benzamida, p.f. 198,4°C.

EJEMPLO 14

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y utilizan-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se preparan los siguientes compuestos en forma de ba-

1 se libre o en forma de sal de adición de ácido después de reaccionar la base con un ácido apropiado.

5



	Ar	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
	4-Cl-C ₆ H ₄	H	base	200,6
10	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	base	225,7
	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	base	200,9
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	base	205,7
	2-(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₄	H	base	205,8
	2-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	base	195
15	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	H	base	205,8
	2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	H	base	190
	2-tienilo	H	base	194
	2-NO ₂ -4-F-C ₆ H ₃	H	base	160
20	C ₆ H ₅	H	HCl	259,4
	4-F-C ₆ H ₄	H	HCl	266,4
	2-Cl-C ₆ H ₄	H	HCl	256,6
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F	HCl	261,2
	2-F-C ₆ H ₄	H	HCl	242,8
	2-Cl-4-F-C ₆ H ₃	H	HCl	263,8
25	2-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-F	HCl	269,8
	2-Cl-C ₆ H ₄	4-F	HCl	252,6
	2-Br-C ₆ H ₄	H	HCl	260,6
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	251,9
	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-F	HCl	267,2
30	2-OH-C ₆ H ₄	4-F	HCl	279,4

	Ar	R ¹	Forma básica o salina	P.f. °C
1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	229,8
	4-F-C ₆ H ₄	4-F	HCl	271,3
5	3-Cl-C ₆ H ₄	H	HCl	263,4
	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	262
	3-F-C ₆ H ₄	H	HCl	248,5
	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	H	HCl	271,6
	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	4-F	HCl	234,8
10	3-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	4-F	HCl	243,2
	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HCl	249,8
	2-(OCH ₃)-4-F-C ₆ H ₃	H	base	193,8
	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	H	HCl.1/2H ₂ O 1/2 C ₂ H ₅ OH	176,5
15	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	225,3
	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F	(COOH) ₂	225,6
	2-(OCH ₃)-5-Cl-C ₆ H ₃	4-F	base	242,2
	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	4-F	HCl.1/2H ₂ O	226,2
	3-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	HCl	251

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,2 partes de N-(2-bromoetil)-2-nitrobenzamida, 1,15 partes de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5]decan-4-ona y 45 partes de N,N-dimetilformamida. Después de agitar a la temperatura ambiente durante la noche, se evapora la N,N-dimetilformamida a vacío a 80°C. El residuo se hierve en una mezcla de 2-propanona y agua y el material de partida que no ha reaccionado se separa por filtración. El filtrado se concentra hasta la mitad de su volumen y se añade 2-propanol al concentrado. El producto precipitado se separa por filtración y se seca,

1 dando 7 partes de hidrobromuro de 2-nitro-N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il)etil] benzamida, p.f. 259,4°C.

EJEMPLO 16

5 Se agita primero durante 3 horas a reflujo y después durante la noche a la temperatura ambiente una mezcla de 6,9 partes de N-(2-cloroetil)-2-furancarboxamida, 9,2 partes de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona, 6,6 partes de yoduro potásico y 135 partes de N,N-dimetilformamida. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se recoge en agua. La mezcla se alcaliniza y el producto se extrae con 4-metil-2-pentanona. 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 metanol (96:4 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo sólido se cristaliza en 2-propanol. El producto se separa por filtración y se seca, dando 1,9 partes de N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il)etil]-2-furancarboxamida, p.f. 196,3°C.

EJEMPLO 17

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16 se prepara hidrocloreuro de N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il]etil]-2-furancarboxamida, p.f. 254,2°C, por reacción de N-(2-cloroetil)-2-furancarboxamida con 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona.

EJEMPLO 18

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 4,4 partes de N-(2-cloroetil)-2-piridincarboxamida, 13,8 partes de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-

1 ona, 3,3 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-
pentanona. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice em-
5 pleando una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en vo-
lumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se
evapora el eluyente. El residuo se convierte en el hidroclo-
ruro en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en eta-
nol dando 1,1 partes de dihidrocloruro de N-[2-(4-oxo-1-fe-
nil-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il)etil] -2-piridincarboxa-
10 mida, hidrato, p.f. 250,5°C.

EJEMPLO 19

Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas una
mezcla de 3,75 partes de N-(2-cloroetil)-1-metil-1H-pirrol-
2-carboxamida, 5 partes de 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-es-
15 piro [4,5] decan-4-ona, 1,7 partes de hidrógeno-carbonato só-
dico, 0,1 partes de yoduro potásico y 160 partes de 4-metil-
2-pentanona. Se enfría la mezcla de reacción y se evapora
el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en
columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorome-
20 tano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen
las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo
se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol y 2,2'-oxi-
bi-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en metanol dando
0,8 partes de hidrocioruro de N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-
25 1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il] etil] -1-metil-1H-pirrol-2-
carboxamida, p.f. 273,4°C.

EJEMPLO 20

Una mezcla de 8 partes de 4-flúor-2-nitro-N-[2-(4-oxo-
1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il)etil] benzamida, 40
30 partes de metanol y 90 partes de tetrahidrofurano se hidroje-

1 na a la presión normal y a la temperatura ambiente con 3 partes de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en metanol, dando una parte de hidrato de hidrocioruro de 2-amino-4-flúor-N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-il)etil] benzamida, p.f. 167,3°C.

10

EJEMPLO 21

15

Una mezcla de 8 partes de hidrocioruro de 4-flúor-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-il]etil]-2-nitrobenzamida, 120 partes de metanol y 25 partes de agua se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 5 partes de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se cristaliza en metanol. El producto se separa por filtración y se recristaliza en etanol, dando una parte de hidrato de hidrocioruro de 2-amino-4-flúor-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-il]etil] benzamida, p.f. 223,5°C.

20

EJEMPLO 22

25

Una mezcla de 6 partes de 5-cloro-2-metoxi-4-nitro-N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-il)etil] benzamida en 150 partes de ácido acético se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con una parte de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se recoge en agua y la mez

30

1 cla se alcaliniza. El producto precipitado se separa por fil-
tración y se cristaliza dos veces en etanol, dando 1,7 partes
de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-
5 espiro[4,5]dec-8-il)etil] benzamida, p.f. 247,4°C.

EJEMPLO 23

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 y empleando
5-cloro-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5]
10 dec-8-il] etil] -2-metoxi-4-nitrobenzamida como material de
partida y después convirtiendo el producto así obtenido en
la sal hidrocioruro, se prepara hidrocioruro de 4-amino-5-
cloro-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5]
dec-8-il] etil] -2-metoxibenzamida, p.f. 239,8°C.

EJEMPLO 24

15 Una mezcla de 9 partes de hidrocioruro de N-[2-[1-
(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-il] etil] -
2-nitrobenzamida en 150 partes de ácido acético se hidrogena
a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes
de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después de que
20 se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se fil-
tra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se
recoge en agua y la mezcla se alcaliniza con hidróxido amóni-
co. El producto se extrae dos veces con triclorometano. Los
extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan,
25 se filtran y evaporan. El residuo sólido se hierve en 2-pro-
panol y se filtra. El producto se deja cristalizar para se-
pararlo del filtrado. Se filtra y se seca a vacío, dando 5
partes de 2-amino-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-
espiro [4,5]dec-8-il] etil] benzamida, p.f. 194,9°C.

EJEMPLO 25

30 Se agita durante 30 minutos en un baño de agua, a

1 unos 80°C, una mezcla de 9 partes de 2-amino-4-flúor-N-[2-[1-
(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il] etil] ben
5 zamida, 8,5 partes de anhídrido de ácido acético y 85 partes
de agua. Se enfría la mezcla de reacción y se alcaliniza con
hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorometano.
Se separa la fase acuosa y se extrae con triclorometano. Las
fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua, se
secan, se filtran y evaporan. El residuo se cristaliza en
2-propanol. El producto se separa por filtración y se seca
10 dando 5,2 partes de 2-(acetilamino)-4-flúor-N-[2-[1-(4-fluor-
fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il] etil] benzamida,
p.f. 195,1°C.

EJEMPLO 26

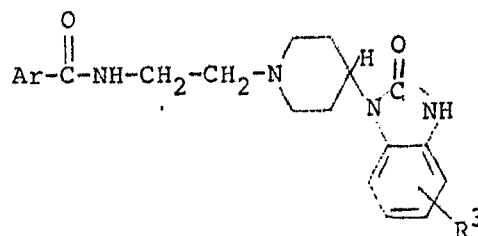
15 Se agita y se calienta a reflujo durante 1,50 horas
una mezcla de 1,68 partes de 1-(4-fluorbenzoil)aziridina,
2,53 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-ben-
cimidazol-2-ona, 10,8 partes de benceno y 1,6 partes de me-
tanol. El producto precipitado se filtra con succión y se la-
va con 2-propanona. El producto se cristaliza en 2-propanol
20 dando, después de seco, 2,47 partes de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-
dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -4-
fluorbenzamida, p.f. 239,6°C.

EJEMPLO 27

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 y utilizan-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de ba-
se libre o en forma de sal de adición de ácido después de
reaccionar la base libre con un ácido apropiado.

30

1



5

	Ar	R ³	Forma básica o salina	P.f. °C
10	C ₆ H ₅	H	base	223,9
	2-(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₄	H	base	192,8
	4-F-C ₆ H ₄	H	base	231
	2-Br-C ₆ H ₄	H	base	204,4
15	2-F-C ₆ H ₄	H	base	197,3
	4-Cl-C ₆ H ₄	H	base	236,9
	2-Cl-C ₆ H ₄	H	base	196,4
	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	base	259,2
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	base	217,2
20	2-Cl-4-F-C ₆ H ₃	5-Cl	base	225
	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	H	base	248,8
	2-Cl-4-NO ₂ -C ₆ H ₃	H	base.H ₂ O	208,8- 209,9
	2-NO ₂ -4-F-C ₆ H ₃	H	base	196,8
25	2-OH-C ₆ H ₄	H	HCl.1/2CH ₃ CHOH-CH ₃	206,2
	2-OH-C ₆ H ₄	5-Cl	HCl.1/2H ₂ O	296,6
	2-(OCH ₃)-4-F-C ₆ H ₃	H	base	197,3
	2-(OCH ₃)-4-F-C ₆ H ₃	5-Cl	base	227,3
30	2-tienilo	H	base	>300°C (desc.)

1	Ar	R ³	Forma básica o salina	P.f. °C
	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	HCl	263,6- 265
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	5-Cl	(COOH) ₂	230,9
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	227,6
	2-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	217,4
	3-F-C ₆ H ₄	H	base	226,3
	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	H	base	208,1
	3-Cl-C ₆ H ₄	H	base.C ₂ H ₅ OH	226,5
10	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	base	225,7
	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	H	base	248,1
	2-(OCH ₃)-5-Cl-C ₆ H ₃	5-Cl	base	241,8
	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	228,8
	3-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	(COOH) ₂	220
15	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HCl	245,6- 250,2
	3-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	5-Cl	HCl	236,3
	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	H	base	266
	2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	5-Cl	base	223,6

EJEMPLO 28

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 se prepara N-[2-[4-[2-(acetilimino)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 216,9°C, por reacción de (1-aziridinil)-(4-fluorfenil)metanona con N-[1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-iliden]acetamida.

EJEMPLO 29

Se agita y se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 1,5 partes de N-(2-bromoetil)-2-nitrobenzamida, 1,55 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona y 27 partes de N,N-dimetilformamida. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo oleoso se cristaliza

1 en etanol. El producto se separa por filtración y se seca, dando 2,2 partes (67 %) de hemihidrato de hidrobromuro de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -2-nitrobenzamida, p.f. 273,2°C.

5 EJEMPLO 30

Una mezcla de 8,7 partes de 4-flúor-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -2-nitrobenzamida y 120 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de metanol y 2-propanol. Se filtra el producto y se seca dando 4,5 partes de 2-amino-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida, p.f. 229,3°C.

15 EJEMPLO 31

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 se prepara dihidrato de hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida, p.f. 250°C, por hidrogenación de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -4-flúor-2-nitrobenzamida y convirtiendo el producto obtenido en la sal hidrocloreuro con ácido clorhídrico.

25 EJEMPLO 32

30 Una mezcla de 16 partes de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -2-nitrobenzamida en 90 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 3 partes de catalizador de níquel Raney. Después

1 de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno,
se añade una solución de metanol previamente saturada de am-
niaco gaseoso. Se separa el catalizador por filtración y el
filtrado se evapora. El residuo se recoge en agua acidulada
5 y la mezcla se lava dos veces con triclorometano. La fase
acuosa se separa y se alcaliniza con una solución diluida de
hidróxido sódico. El producto se extrae dos veces con triclo-
rometano. Los extractos combinados se lavan tres veces con
agua, se seca, se filtran y evaporan. El residuo se tritura
10 en 2,2'-oxi-bi-propano. Se separa el producto por filtración
y se cristaliza en una mezcla de etanol y una pequeña canti-
dad de agua, dando 2 partes de 2-amino-N-[2-[4-(5-cloro-2,3-
dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] ben-
zamida, p.f. 226,8°C.

15 EJEMPLO 33

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32, se preparan
los siguientes compuestos a partir de los correspondientes
compuestos nitro:

20 hidrato de 4-amino-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimida-
zol-1-il)-1-piperidinil] etil]-2-metoxibenzamida, p.f.
220,6°C y

hemihidrato de 2-amino-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimi-
dazol-1-il)-1-piperidinil] etil] benzamida, p.f. 219,2°C.

25 EJEMPLO 34

Una mezcla de 4,2 partes de 5-cloro-N-[2-[4-(2,3-dihid-
dro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-2-metoxi-
4-nitrobenzamida en 150 partes de ácido acético se hidrogena
a la presión normal y a la temperatura ambiente con una par-
te de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha ab-
30 sorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el ca-

1 talizador y se evapora el filtrado. Se agrega agua al resi-
duo y la mezcla se alcaliniza con una solución diluída de
hidróxido sódico. El producto precipitado se separa por fil-
tración y se cristaliza en metanol. Se filtra el producto
5 (el filtrado se deja aparte) y se seca, dando una primera
fracción de 0,8 partes de 4-amino-5-cloro-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-2-meto-
xibenzamida, p.f. 230,1°C. El filtrado que se dejó aparte
se concentra. Se separa por filtración una segunda fracción
10 dando 1,6 partes de 4-amino-5-cloro-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-2-metoxibenza-
mida, p.f. 232,5°C.

EJEMPLO 35

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 1,50 horas
una mezcla de 1,68 partes de 1-(4-fluorbenzoil)aziridina,
2,16 partes de 1,3-dihidro-1-(3,6-dihidro-1-(2H)piridinil)-
2H-bencimidazol-2-ona, 10,8 partes de benceno y 1,6 partes
de metanol. Después de enfriar, el producto precipitado se
separa por filtración, se lava con 2-propanona y se cristali-
za en etanol dando 1,76 partes de N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-3,6-dihidro-1-(2H)-piridinil] etil]-4-
20 fluorbenzamida, p.f. 202,7°C.

EJEMPLO 36

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 1,50 horas
una mezcla de 1,68 partes de hidrocloruro de 1-(4-fluorben-
zoil)aziridina, 3,07 partes de 2,3-dihidro-2-oxo-3-(4-pipe-
ridinil)-1H-bencimidazol-1-propanonitrilo, 1,65 partes de
N,N-dietiletanamina, 10,8 partes de benceno y 1,6 partes
de metanol. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en
30 agua. El producto se extrae con triclorometano. El extracto

1 se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en
2-propanol. El producto se separa por filtración y se re-
cristaliza en 2-propanol dando una parte de N-[2-[4-[3-(2-
5 cianoetil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperi-
dinil] etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 172,2°C.

EJEMPLO 37

Se agita y se calienta a reflujo durante 62 horas una
mezcla de 5,6 partes de N-(2-cloroetil)-1-metil-1H-pirrol-2-
carboxamida, 6,52 partes de 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)2H-
10 bencimidazol-2-ona, 2,52 partes de hidrógeno-carbonato sódico,
0,1 partes de yoduro potásico y 240 partes de 4-metil-2-
pentanona. Se enfría la mezcla de reacción y se evapora el
disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en co-
luna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano
15 y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
convierte en la sal hidrocioruro en etanol, 2-propanol, y
2,2'-oxi-bi-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una
mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bi-propano, dando 0,6 partes de
20 hidrato de hidrocioruro de N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-ben-
cimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-1-metil-1H-pirrol-2-car-
boxamida, p.f. 237,7°C.

EJEMPLO 38

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, se prepara-
ran:

30 hidrato de dihidrocioruro de N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-
oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-3-piridincarbo-
xamida, p.f. 214,1°C, por reacción de hidrocioruro de N-(2-
cloroetil)-3-piridincarboxamida con 1,3-dihidro-1-(4-piperi-
dinil)-2H-bencimidazol-2-ona y

1 N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-4-flúor-2-nitrobenzamida por reacción
de N-(2-bromoetil)-4-flúor-2-nitrobenzamida con 5-cloro-1,3-
dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona.

5 EJEMPLO 39

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una
mezcla de 16 partes de N-(2-bromoetil)-4-flúor-2-nitrobenza-
mida, 12,6 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-
2H-bencimidazol-2-ona y 216 partes de N,N-dimetilformamida.
10 Se evapora la N,N-dimetilformamida y el residuo se purifica
por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una
mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en volumen) como
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en
15 2-propanona y 2-propanol. La sal se separa por filtración y
se cristaliza en metanol dando 1,5 partes de hidrocioruro
de N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-
1-piperidinil] etil]-4-flúor-2-nitrobenzamida, p.f. 276,8°C.

20 EJEMPLO 40

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 2,2 partes de hidrocioruro de N-(2-cloroetil)-2-
piridincarboxamida, 6,6 partes de 1,3-dihidro-1-(4-piperi-
dinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 1,66 partes de yoduro potásico
y 120 partes de yoduro potásico y 120 partes de 4-metil-2-
25 pentanona. Después de enfriar, el producto precipitado se
separa por filtración y se disuelve en agua. La solución
se alcaliniza con carbonato sódico y el producto se extrae
tres veces con 4-metil-2-pentanona. Los extractos combinados
se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El resi-
30 duo se purifica por cromatografía en columna de gel de síli-

1 ce empleando una mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en
volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y
se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal
5 hidrocioruro en 2-propanona y 2-propanol. La sal se separa
por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y
2,2'-oxi-bi-propano (1:1 en volumen), dando 2 partes de dihi-
drato de dihidrocioruro de N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-ben-
cimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil] -2-piridincarboxamida,
p.f. 165,7°C.

10

EJEMPLO 41

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y emplean-
do N,N-dimetilformamida como disolvente, se prepara N-[2-[4-
(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-
2-furancarboxamida, p.f. 231,7°C, por reacción de N-(2-clo-
15 roetil)-2-furancarboxamida con 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-
2H-bencimidazol-2-ona.

15

EJEMPLO 42

Se agita durante 30 minutos en un baño de agua a 80-
90°C una mezcla de 1 parte de 2-amino-N-[2-[4-(2,3-dihidro-
20 2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-4-fluorbenza-
mida, 1 parte de anhídrido acético y 15 partes de agua. La
mezcla de reacción se enfría y alcaliniza con una solución
de hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorome-
tano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo
25 se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. El producto se separa
por filtración y se seca, dando 0,5 partes de 2-(acetilami-
no)-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-pipe-
ridinil] -etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 210°C.

25

EJEMPLO 43

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, se prepara

30

1 2-(acetilamino)-N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benci-
midazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-4-fluorbenzamida, p.f.
5 196,5°C, a partir de 2-amino-N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-
oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-4-fluorbenza-
mida.

EJEMPLO 44

Se agita durante la noche a 90°C una mezcla de 1,68 par-
tes de cloruro de 4-fluorbenzofilo, 4,22 partes de dihidrobromuro de 1-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-ben-
10 cimidazol-2-ona, 4,83 partes de carbonato potásico y 18 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra sobre Hyflo y el filtrado se lava con una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida. Se separa la N,N-dimetilformamida a vacío y se agrega agua al residuo. El producto se
15 extrae con triclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 2-propanol, dando 2,5 partes de N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 231°C.

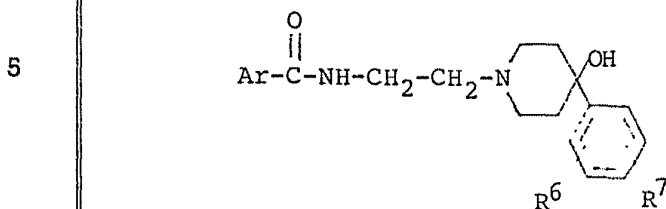
EJEMPLO 45

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 0,74 partes de 1-(benzoil)aziridina, 1,06 partes de 4-(4-clorofenil)-4-piperidinol, 5,4 partes de benceno y 0,4 partes de metanol. Se enfría la mezcla de reacción. Por
25 adición de 1,1'-oxi-bi-etano, precipita el producto. Después de agitar durante 15 minutos, el producto se separa por filtración y se seca dando 1,1 partes de N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil] benzamida, p.f. 169°C.

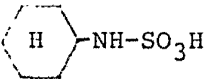
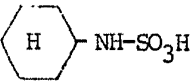
EJEMPLO 46

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados.

1 dos, se preparan los siguientes compuestos en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido después de tratar la base con un ácido apropiado.



10

Ar	R^6, R^7	Forma básica o salina	P.f., °C
4-F-C ₆ H ₄	4-Cl	base	168,7
2-(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₄	4-Cl	base	171-173
2-tienilo	4-Cl	base	153
15 4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl	HCl.H ₂ O	232,6
2-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-Cl	HCl	174,1
2-NO ₂ -4-F-C ₆ H ₃	4-Cl	base	144,3
2-Br-C ₆ H ₄	4-Cl	base	120,6
2-(OCH ₃)-4-F-C ₆ H ₃	4-Cl	base	156,7
20 2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	4-Cl		236-280 (desc.)
3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl	(COOH) ₂	181,2
2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	4-Cl	HCl.H ₂ O	187,5
25 3-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	4-Cl	(COOH) ₂	183,4
		1/2 CH ₃ -CHOH CH ₃	
2-(OCH ₃)-4-NO ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	4-Cl	CH ₃ OH	163,1
30 4-F-C ₆ H ₄	3-CF ₃ -4-Cl	2 	-

1

EJEMPLO 47

5

10

15

Se agita y se calienta durante 30 minutos en un baño de agua a unos 80°C una mezcla de 5,8 partes de 2-amino-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida, 5,5 partes de anhídrido acético y 55 partes de agua. Se enfría la mezcla de reacción y se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorometano. Se separa la fase acuosa y se extrae con triclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo oleoso se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. Se separa el producto por filtración y se seca, dando 4,5 partes de 2-(acetilamino)-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 175,1°C.

EJEMPLO 48

20

25

30

Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 10,6 partes de N-(2-bromoetil)-2-nitrobenzamida, 9,2 partes de A(±)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4-piperidinol y 270 partes de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bi-propano (1:1 en volumen). Se filtra el producto y se seca durante la noche a 60°C, dando 4,5 partes de hidrocioruro de A(±)-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil]etil]-2-nitrobenzamida, p.f. 228°C.

1

EJEMPLO 49

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48, se prepara hidrocioruro de A-(±)-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil] etil]-4-flúor-2-nitrobenzamida por reacción de N-(2-bromoetil)-4-flúor-2-nitrobenzamida con A-(±)-4-(4-clorofenil)-3-metil-4-piperidinol.

5

EJEMPLO 50

Una mezcla de 2,8 partes de hidrocioruro de A-(±)-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil] etil]-4-flúor-2-nitrobenzamida en 160 partes de metanol se hidrogena a la presión normal 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 filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en 2-propanol, dando 1 parte de 2-propanolato de dihidrocioruro de A-(±)-2-amino-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil] etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 185°C.

10

15

20

EJEMPLO 51

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50 se prepara dihidrocioruro de A-(±)-2-amino-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil] etil] benzamida, p.f. 190,5°C por hidrogenación de A-(±)-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3-metil-1-piperidinil] etil]-2-nitrobenzamida.

25

EJEMPLO 52

Una mezcla de 3,5 partes de hidrocioruro de N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil]-2-nitrobenzamida, 90 partes de tetrahidrofurano y 40 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con

30

1 0,2 partes de dióxido de platino. Después de que se ha absor-
bido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el cata-
lizador y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en
la sal hidrocioruro en 2-propanol y 2,2'-oxi-bi-propano. La
5 sal se separa por filtración y se seca dando 2,6 partes de
hemihidrato de dihidrocioruro de 2-amino-N-[2-[4-(4-clorofe-
nil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil] benzamida, p.f. 195,7°C.

EJEMPLO 53

10 Una mezcla de 4,5 partes de N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-
hidroxi-1-piperidinil] etil]-4-flúor-2-nitrobenzamida, 40 par-
tes de metanol y 90 partes de tetrahidrofurano se hidrogena
a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes
de catalizador de níquel Raney. Después de que se ha absorbi-
do la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se sepa-
15 ra por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se con-
vierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol. Se separa la sal
por filtración y se seca, dando 2 partes de dihidrocioruro
de 2-amino-N-[2-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]
etil]-4-fluorbenzamida, p.f. 210,7°C.

20

EJEMPLO 54

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 y utilizan-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de sal
hidrocioruro:

25

N-[2-[1-(4-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-
il] etil]-4-fluorbenzamida

N-[2-[1-(4-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-
il] etil] benzamida

30

N-[2-[1-(4-brómofenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-
il] etil]-4-fluorbenzamida

- 1 2-cloro-N-[2-[1-(4-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro
[4,5]dec-8-il] etil] -4-fluorbenzamida
2-amino-N-[2-[1-(4-clorofenil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro
[4,5]dec-8-il] etil] -4-fluorbenzamida y
5 2-amino-N-[2-[1-(4-bromofenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro
[4,5]dec-8-il] etil] -4-fluorbenzamida.

EJEMPLO 55

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 y utilizando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados,
se preparan también los siguientes compuestos de fórmula (I):

- 15 N-[2-[4-(5-bromo-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-
1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida
N-[2-[4-(2,3-dihidro-5-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-
piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida
N-[2-[4-(5,6-dicloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-
1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida
20 2-cloro-N-[2-[4-(5,6-dicloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimida-
zol-1-il)-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida
2-amino-N-[2-[4-(5-bromo-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-
1-il)-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida
N-[2-[3,6-dihidro-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-
1-(2H)-piridinil] etil] benzamida
25 2-amino-N-[2-[3,6-dihidro-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimida-
zol-1-il)-1-(2H)-piridinil] etil] -4-fluorbenzamida
2-cloro-N-[2-[3,6-dihidro-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimida-
zol-1-il)-1-(2H)-piridinil] etil] -4-fluorbenzamida y
N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-
30 (2H)-piridinil] etil] -4-fluorbenzamida.

1

EJEMPLO 56

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos:

5

N- [2- [4- [4-cloro-3- (trifluormetil) fenil] -4-hidroxi-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida

2-amino- [2- [4- [4-cloro-3- (trifluormetil) fenil] -4-hidroxi-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida

10

2-cloro- [2- [4- [4-cloro-3- (trifluormetil) fenil] -4-hidroxi-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida

N- [2- [4- (4-bromofenil) -4-hidroxi-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida y

2-amino-N- [2- [4- (4-bromofenil) -4-hidroxi-1-piperidinil] etil] -4-fluorbenzamida.

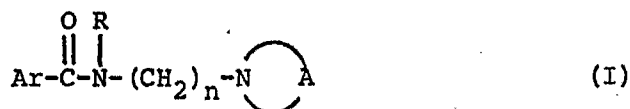
15

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

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de arilcarboxamida de fórmula:



25

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde:

30

Ar es un radical arilo seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, 2-tienilo, 2-furanilo, piperidinilo y 1-metil-2-pirrolilo, donde dicho fenilo sustituido es fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno,

1

5

10

15

20

25

30

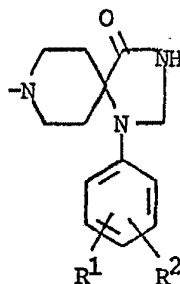
alquilo inferior, alquilo inferior, trifluormetilo, nitro, hidroxilo, amino, alquilo inferior carbonilo y alquilo inferior carbonilo, con la condición de que cuando hay más de uno de dichos sustituyentes, solamente uno de ellos puede estar seleccionado entre el grupo formado por hidroxilo, amino, alquilo inferior carbonilo y alquilo inferior carbonilo;

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

n es un número entero de 2 a 3 inclusive y

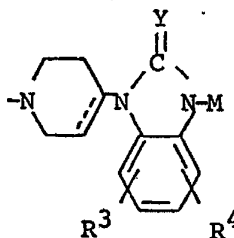
el radical -N^{\oplus} A es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

a) un radical de fórmula:



donde R^1 y R^2 están cada uno de ellos independientemente seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo;

b) un radical de fórmula:



1

5

10

15

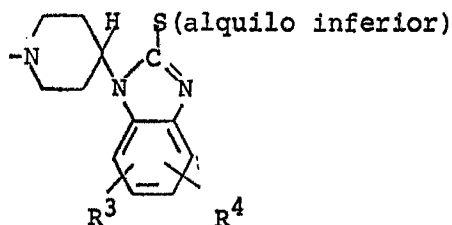
20

25

30

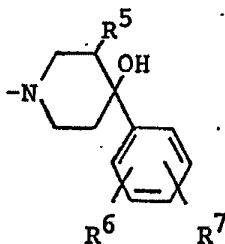
donde R^3 y R^4 están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo; M está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)carbonilo y 2-cianoetilo; Y está seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre y alquil(inferior)carbonilimino; y la línea de puntos indica que el doble enlace entre los átomos de carbono 3 y 4 del núcleo de piperidina es opcional, con la condición de que cuando hay un doble enlace entre dichos átomos de carbono 3 y 4, entonces Y es oxígeno y M es hidrógeno.

c) un radical de fórmula:



donde R^3 y R^4 están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo y

d) un radical de fórmula:



1

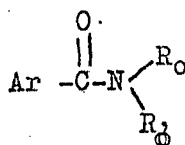
donde R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo; R⁶ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno y R⁷ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo;

5

cuyo procedimiento consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10



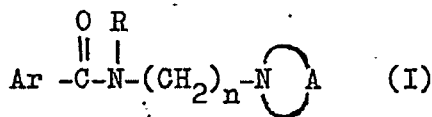
15

donde R₀ tiene los mismos significados que R y R' es un radical -(CH₂)_n-X, donde n es la definida anteriormente y X es una función éster reactiva apropiada derivada del correspondiente alcohol, o R₀ y R'₀ unidas entre sí representan un grupo -CH₂-CH₂-, con un compuesto de fórmula:



20

en un disolvente orgánico apropiado, inerte frente a la reacción, para obtener un compuesto de fórmula:



25

30

b) opcionalmente, reducir los compuestos de fórmula (I) obtenidos en la etapa anterior, donde Ar es un grupo fenilo conteniendo un grupo nitro, solo o junto con otros sustituyentes, para preparar un compuesto de fórmula (I) -- donde Ar es un grupo fenilo conteniendo un grupo amino, solo o junto con otros sustituyentes, y si se desea, antes o

1 después de dicha reducción, acilar el correspondiente com-
puesto de fórmula (I) amino- o hidrox-sustituído para pre-
parar un compuesto de fórmula (I) donde Ar es un grupo fe-
nilo que contiene un grupo alquil (inferior) carbonilamino
5 (oxi); y

c) si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los productos obtenidos y, además, si se desea, preparar diferentes formas estereoquímicas u ópticamente isoméricas de los mismos".

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto químico seleccionado entre el grupo formado por 4-flúor-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4,5] dec-8-il]etil]benzamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, cuya etapa se caracteriza por hacer reaccionar 1-(4-fluorbenzoil)aziridina con 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro -
15 [4,5]decan-4-ona y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto químico seleccionado entre el grupo formado por 2-amino-4-flúor-N-[2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-8-el)etil]benzamida y sus -
25 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, cuya etapa b) se caracteriza por hidrogenar la correspondiente 2-nitrobenzamida y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

30

1 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto químico seleccionado entre -
el grupo formado por 2-cloro-N-[2-[1-(4-fluorfenil)-4-oxo-
5 1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il]etil]benzamida y sus sales
de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, cuya eta-
pa se caracteriza por hacer reaccionar 1-(2-clorobenzoil) -
aziridina con 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]de-
can-4-ona y, si se desea, preparar las sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 pa-
ra la preparación de un compuesto químico seleccionado en-
tre el grupo formado por 2-cloro-4-flúor-N-[2-[1-(4-fluor-
fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il]etil]benzami-
15 da y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables, cuya etapa se caracteriza por hacer reaccionar 1-
(2-cloro-4-fluorbenzoil)aziridina con 1-(4-fluorfenil)-1,3,
8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona y, si se desea, preparar -
las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables
del producto obtenido.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 pa-
ra la preparación de un compuesto químico seleccionado en-
tre el grupo formado por N-[2-[4-5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-
1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenzamida
25 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
caracterizado por hacer reaccionar 1-(4-fluorbenzoil)aziri-
dina con 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimida-
zol-2-ona y, si se desea, preparar las sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

30 7. Un procedimiento según la reivindicación 1 pa-
ra la preparación de un compuesto químico seleccionado en-

1 tre el grupo formado por 2-cloro-N-[2-[4-(5-cloro-2,3-dihid
2 dro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluor
3 benzamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamen
4 te aceptables, cuya etapa se caracteriza por hacer reaccio
5 nar 1-(2-cloro-4-fluorbenzoil)aziridina con 5-cloro-1,3-
6 dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, y, si se
7 desea, preparar sales de adición de ácido farmacéuticamen
8 te aceptables del producto obtenido.

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 -
11 para la preparación de un compuesto químico seleccionado -
12 entre el grupo formado por 2-amino-N-[2-[4-(2,3-dihidro-2-
13 oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil]etil]-4-fluorbenza
14 mida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente acep
15 tables, cuya etapa b) se caracteriza por hidrogenar la co-
16 rrespondiente 2-nitrobenzamida sustituida y, si se desea, -
17 preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente -
18 aceptables del producto obtenido.

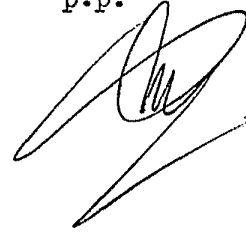
20 9. Se reivindica por último como objeto sobre -
21 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici
22 ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA
23 DOS DE ARILCARBOXAMIDA.

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de setenta y cua
tro páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 11 Agosto 1.976.
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.



10

15

20

25

30