



ESPAÑA

| | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 10 | A1 |
| | | 21 | - 461.631 | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | | | 16-8-77 | | |

PATENTE DE INVENCION

- 6 NOV. 1978
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | | | | |
|----|--------------|---------|---------|----|-----------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| | 31 | NUMERO | | | |
| | | 597,793 | 21-7-75 | | Estados Unidos. |
| | | 687,139 | 17-5-76 | | Estados Unidos. |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07D; A61K | | |

| | |
|----|--|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION |
| | UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1- <u>BENZAZOLILALQUIL</u> PIPERIDINA. |

| | |
|----|----------------------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
| | JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. |

| |
|-------------------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| Turnhoutsebaan 30- Beerse- Bélgica. |

| | |
|----|---|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Jan Vandenberg; Ludo E.J. Kennis; Marcel J.M.C. Van der Aa y Albert H.M.Th Van Heertum, todos belgas. |

| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

| | |
|----|-----------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de la clase de derivados de 1-(benzazolilalquil)piperidina, útiles como agentes antieméticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

En la técnica anterior pueden encontrarse diversos derivados de piperidina con sustituyentes benzazolilalquilo e indolilalquilo y varios aminoalquilbenzazoles, algunos de los cuales presentan actividad farmacológica, v.g. antidepresora, anticonvulsiva, antihistamínica o antiespasmogénica.

10

Entre otras diferencias, los compuestos de esta invención difieren de los compuestos conocidos en la naturaleza, respectivamente, del radical benzazol y/o piperidina sustituida dentro de su estructura.

15

Pueden encontrarse diversos compuestos de la técnica anterior antes citada en las siguientes referencias:

Int. Pharmacopsychiat. 1968 (1), pág. 214;

C.A., 64, 2093b (1966);

C.A., 72, 111466 (1970);

C.A., 81, 120632b (1974);

20

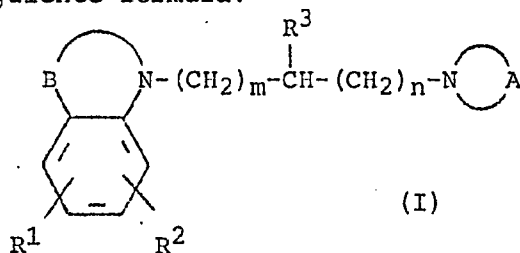
Patente francesa n° 2.042.321 (Derw.Fr.Week S16, Pharm. pág. 12) y

Patente belga n° 753.472.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

25

Los nuevos derivados de 1-(benzazolilalquil)piperidina de esta invención pueden ser representados estructuralmente por la siguiente fórmula:



30

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

5 R^1 y R^2 están seleccionados cada uno de ellos independientemente
entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, al-
quilo inferior y trifluormetilo;

B es un miembro seleccionado entre el grupo formado por los

radicales bivalentes $-N(L)-\overset{O}{\parallel}C-$, $-\overset{O}{\parallel}S-\overset{O}{\parallel}C-$, $-\overset{O}{\parallel}O-\overset{O}{\parallel}C-$, $-N=N-$
y $-N=CH-$, siendo L un miembro seleccionado entre el grupo
10 formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)-
carbonilo y alqueno inferior y estando unidos al núcleo
bencénico los citados radicales bivalentes a través de su
heteroátomo;

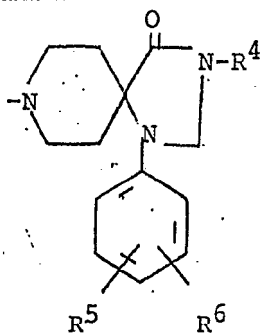
15 R^3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno y metilo;

m y n son cada uno de ellos un número entero de 1 a 2 y

el radical $-N \text{ (A) } -$ es un miembro seleccionado entre el grupo

formado por:

20 a) un radical de fórmula



25

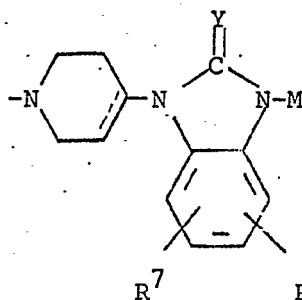
donde R^4 es un miembro seleccionado entre el grupo for-
mado por hidrógeno y alquilo inferior y R^5 y R^6 están
cada uno de ellos independientemente seleccionados en-
30 tre el grupo formado por hidrógeno, haloalquilo infe-

1

rior y trifluormetilo;

b) un radical de fórmula:

5



10

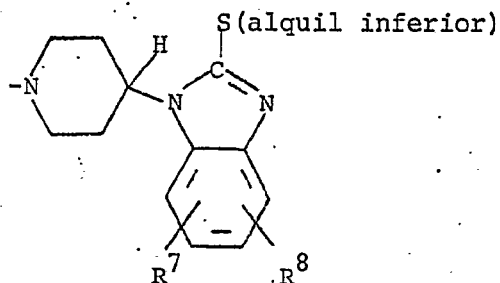
donde R^7 y R^8 están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo; Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre; M es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y alquil(inferior)carbonilo; 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 Y es S, entonces hay un enlace sencillo entre los átomos de carbono 3 y 4 del núcleo de piperidina y M es hidrógeno;

15

20

c) un radical de fórmula:

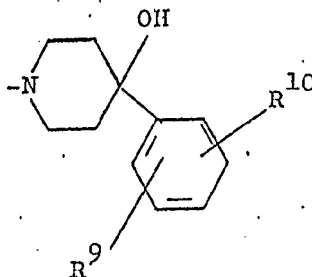
25



30

donde R^7 y R^8 están seleccionados independientemente cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo y

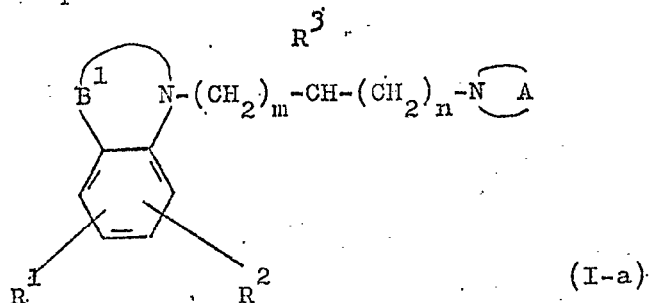
d) un radical de fórmula:



donde R^9 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo y R^{10} está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

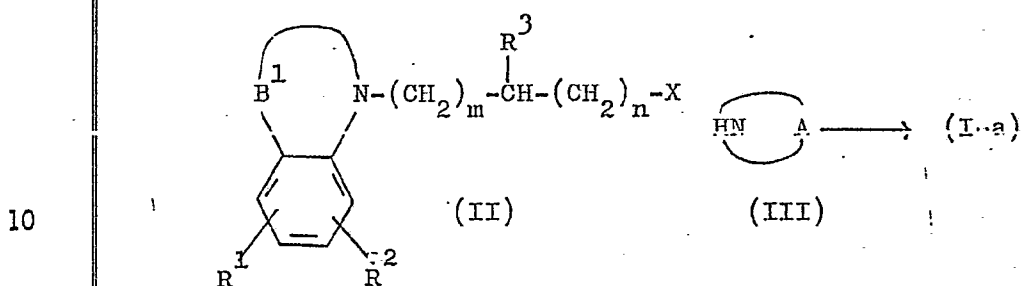
En el sentido utilizado aquí, el radical "alquilo inferior" puede ser de cadena lineal o ramificada y contener de 1 a 5 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo y similares; el radical "alqueno inferior" puede ser un radical alqueno de cadena lineal o ramificada, de 2 a 5 átomos de carbono como, por ejemplo, 1-metileteno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-penteno y similares y el término "halógeno" es genérico de los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

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



donde R^1 , R^2 , R^3 , m , n y $-N \text{---} A$ son los definidos anteriormente, son preparados convenientemente haciendo reaccionar

1 un éster reactivo apropiado de fórmula (II), donde X es una
función éster reactiva apropiada derivada del alcohol corres-
pondiente como, por ejemplo, halógeno, metanosulfonilo, 4-me-
5 tilbencénosulfonilo y similares, con un derivado de piperidi-
na apropiado de fórmula (III) donde el grupo -N A es el de-
finido anteriormente:

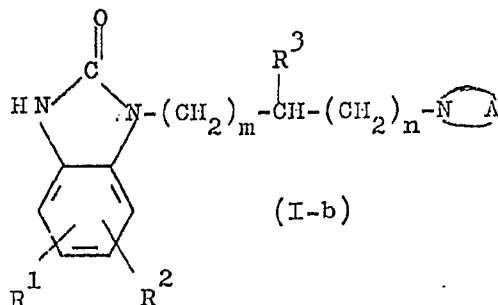


15 La reacción de condensación anterior se lleva a ca-
bo preferiblemente en un disolvente orgánico apropiado como,
por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol, pro-
panol, butanol y alcoholes similares; un hidrocarburo aromá-
tico, v.g. benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares;
una cetona, v.g. 4-metil-2-pentanona; un éter, v.g. 1,4-dio-
xano, 1,1'-oxi-bisetano y similares; N,N-dimetilformamida; ni-
20 trobenceno y similares. La adición de una base apropiada co-
mo, por ejemplo, un carbonato o un hidrógeno-carbonato de me-
tal alcalino o alcalino-térreo, puede ser utilizada para com-
binarse con el ácido que se libera en el transcurso de la re-
acción. Puede agregarse como promotor de la reacción una pe-
queña cantidad de un yoduro metálico apropiado, v.g. yoduro
25 sódico o potásico, especialmente cuando el éster reactivo de
fórmula (II) es un cloruro. Son apropiadas las temperaturas
algo elevadas para aumentar la velocidad de reacción y pre-
feriblemente la reacción se lleva a cabo a la temperatura de
reflujo de la mezcla. En este y en los siguientes procedimien-
tos, los productos de reacción se separan del medio y, si es
necesario, se purifican más mediante la aplicación de metodo-
30 logías conocidas en la técnica.

1

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

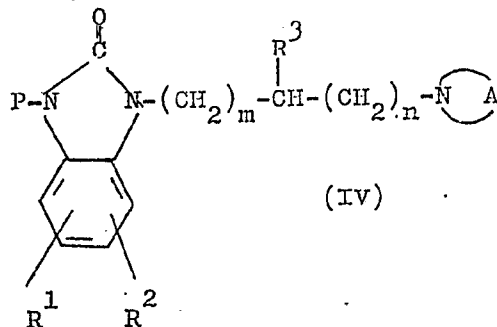
5



10

donde R^1 , R^2 , m, n , R^3 y $-N(A)$ son los definidos anteriormente, también pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (IV):

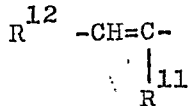
15



20

donde P es un grupo protector adecuado, por separación de dicho grupo protector por procedimientos convencionales conocidos en este campo, Son ejemplos de estos grupos protectores entre otros, los grupos alquil(inferior)oxicarbonilo, 4-metilbencenosulfonilo, metanosulfonilo y, preferiblemente, un grupo etenilo sustituido de fórmula:

25



donde R^{11} es alquilo inferior y R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo.

30

Cuando el grupo protector es alquil (inferior)oxicarbonilo, 4-metilbencenosulfonilo o metanosulfonilo, puede ser separado fácilmente por hidrólisis alcalina y cuando el grupo protector es un grupo etenilo sustituido, es conveniente

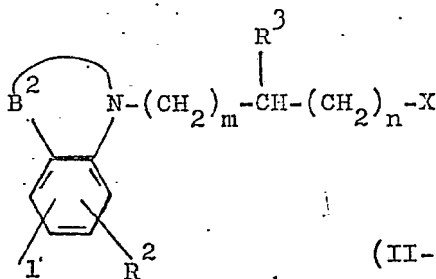
1 temente eliminado sometiendo el intermediario apropiado (IV)
a hidrólisis ácida. Para realizar esta hidrólisis ácida y se
parar el grupo etenilo sustituido de (IV) puede emplearse -
una amplia variedad de ácidos protónicos tales como ácidos -
5 minerales, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
nitríco y fosfórico y ácidos orgánicos como, por ejemplo, acé-
tico, propanoico y simialres. Además la reacción puede llevar-
se a cabo en disolventes orgánicos inertes frente a la reac-
ción como los normalmente empleados en este tipo de reaccio-
nes hidrolíticas, v.g. metanol, etanol, 2-propanona y simila-
res.

10

Los materiales de partida utilizados en las prepa-
raciones anteriores pueden ser obtenidos siguiendo los proce-
dimientos indicados a continuación.

Los ésteres reactivos de fórmula (II) que pueden
ser representados por la fórmula:

15



20

(II-a)

donde R¹, R², R³, m, n, B² y X son los definidos anteriormen-
te, pueden ser preparados como sigue:

25

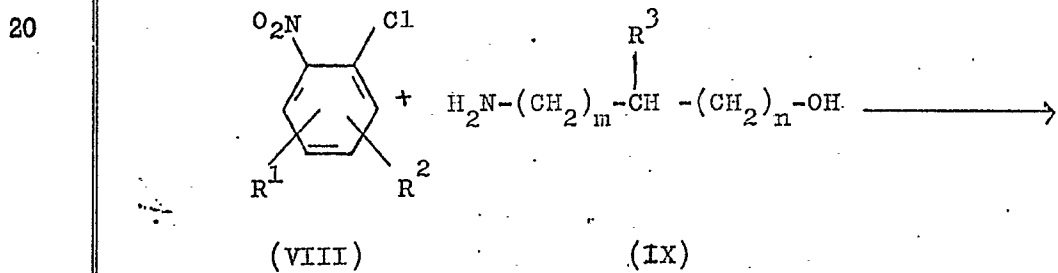
Se hace reaccionar un 2-cloronitrobenceno adecuada-
mente sustituido de fórmula (VIII) con un aminoalcohol (IX)
apropiado, calentando a reflujo la mezcla de sustancias reac-
cionantes en un disolvente orgánico apropiado, inerte frente
a la reacción, como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g.
etanol, 2-propanol, butanol y simialres, con lo que se obtie-
ne un (2-nitrofenil)amino alcohol de fórmula (X) que a su
vez se somete a una reducción de nitro a amino, v.g. por hi-
drogenación catalítica empleando un catalizador de níquel Ra-

30

1 ney. El (2-aminofenil)amino alcohol de fórmula (XI) así ob-
tenido se hace reaccionar después con un agente de ciclación
apropiado como el descrito anteriormente para la preparación
de los compuestos (I-C) a partir de (V) y el alcohol (XII)
5 así obtenido es posteriormente convertido en el éster reacti-
vo deseado (II-a) por aplicación de metodologías conocidas
en este campo.

Los haluros se preparan convenientemente por reac-
ción de (XII) con un agente halogenante apropiado como, por
ejemplo, cloruro de sulfinilo, cloruro de sulfurilo, penta-
10 cloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosfo-
rilo y similares. Cuando el éster reactivo es un yoduro, de-
riva preferiblemente del correspondiente cloruro o bromuro
por sustitución de ese halógeno por yodo. Otros ésteres reac-
tivos como los metanosulfonatos y los 4-metilbencenosulfona-
tos se obtienen por reacción del alcohol con un haluro de sul-
15 fonilo apropiado como, por ejemplo, cloruro de metanosulfoni-
lo y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, respectivamente.

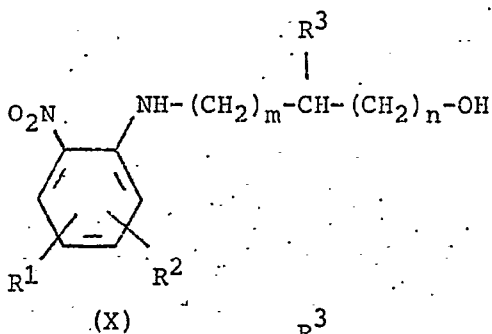
Las reacciones anteriores son ilustradas más cla-
ramente en la siguiente representación esquemática:



25

30

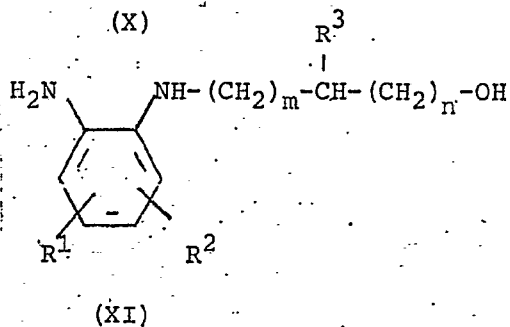
1



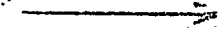
H₂/RaNi.



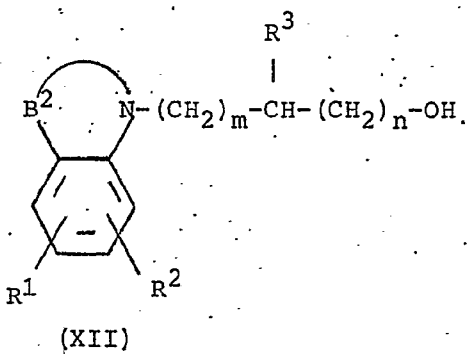
5



cierre de anillo

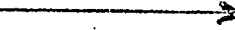


10



formación de éster

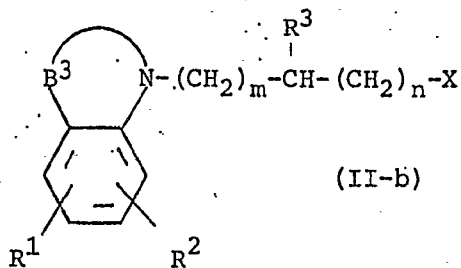
reactivo



15

20

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

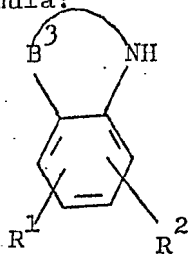


25

30

donde R¹, R², R³, m, n y X son los definidos anteriormente y B³ está seleccionado entre el grupo formado por -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N=N-, -N=CH- y -N(L¹-C(O)-, donde L¹ es alquilo inferior, alqueno inferior o alquil(inferior)carbonilo,

1 también pueden ser preparados convenientemente introduciendo
la cadena lateral del éster reactivo en un material de parti
da de fórmula:

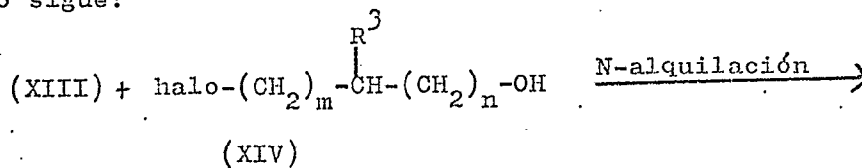


(XIII)

siguiendo procedimientos conocidos. Por ejemplo, puede intro-
ducirse primero una cadena hidroxialquílica por N-alquila-
10 ción de (XIII) con un haloalcohol apropiado de fórmula (XIV)
siguiendo procedimientos comunes de N-alquilación para obte-
ner un alcohol de fórmula (XV) cuyo grupo hidroxilo es poste-
riormente convertido en un grupo éster reactivo por procedi-
mientos convencionales como los descritos anteriormente. En
15 lugar del haloalcohol (XIV) también puede utilizarse un deri-
vado éster tetrahidro-2H-piran-2-ílico del mismo, en cuyo ca-
so se obtiene el correspondiente derivado éter de (XV), cuya
función éter es abierta por hidrólisis ácida, v.g. agitando
y calentando el compuesto etéreo en ácido clorhídrico diluí-
do.

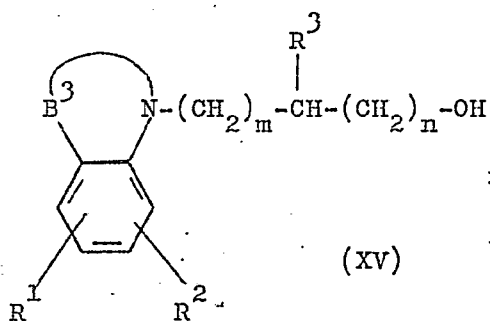
20 Cuando el éster reactivo (II-B) es un haluro (II-b
1), puede ser preparado alternativamente por reacción de
(XIII) con un equivalente de un dihaloalcano (XVI) apropiado
en presencia de una base fuerte adecuada como, por ejemplo,
metanolato sódico, dando el intermediario deseado (II-b-1).

25 El procedimiento anterior puede ser ilustrado co-
mo sigue:



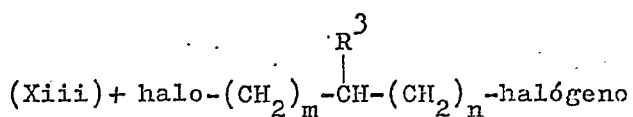
30

1



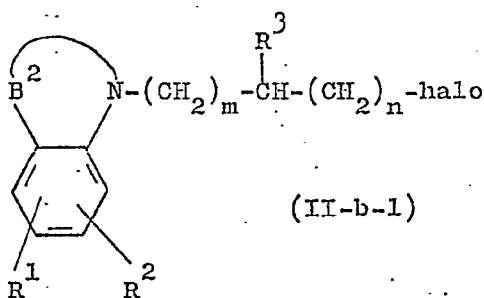
formación de éster reactivo
→

5



base
→

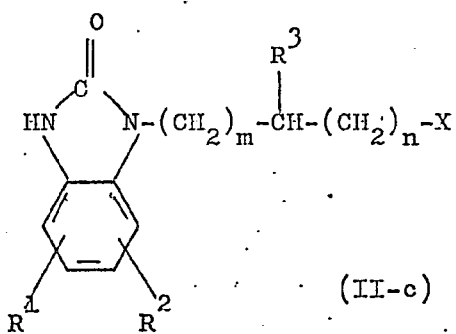
10



15

Los compuestos intermedios de fórmula:

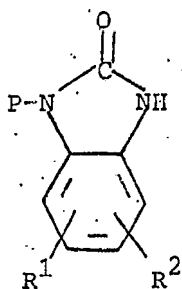
20



25

donde R¹, R², R³, m, n y X son los definidos anteriormente, pueden ser preparados también introduciendo la cadena lateral de este reactivo en un material de partida de fórmula (XVII):

30

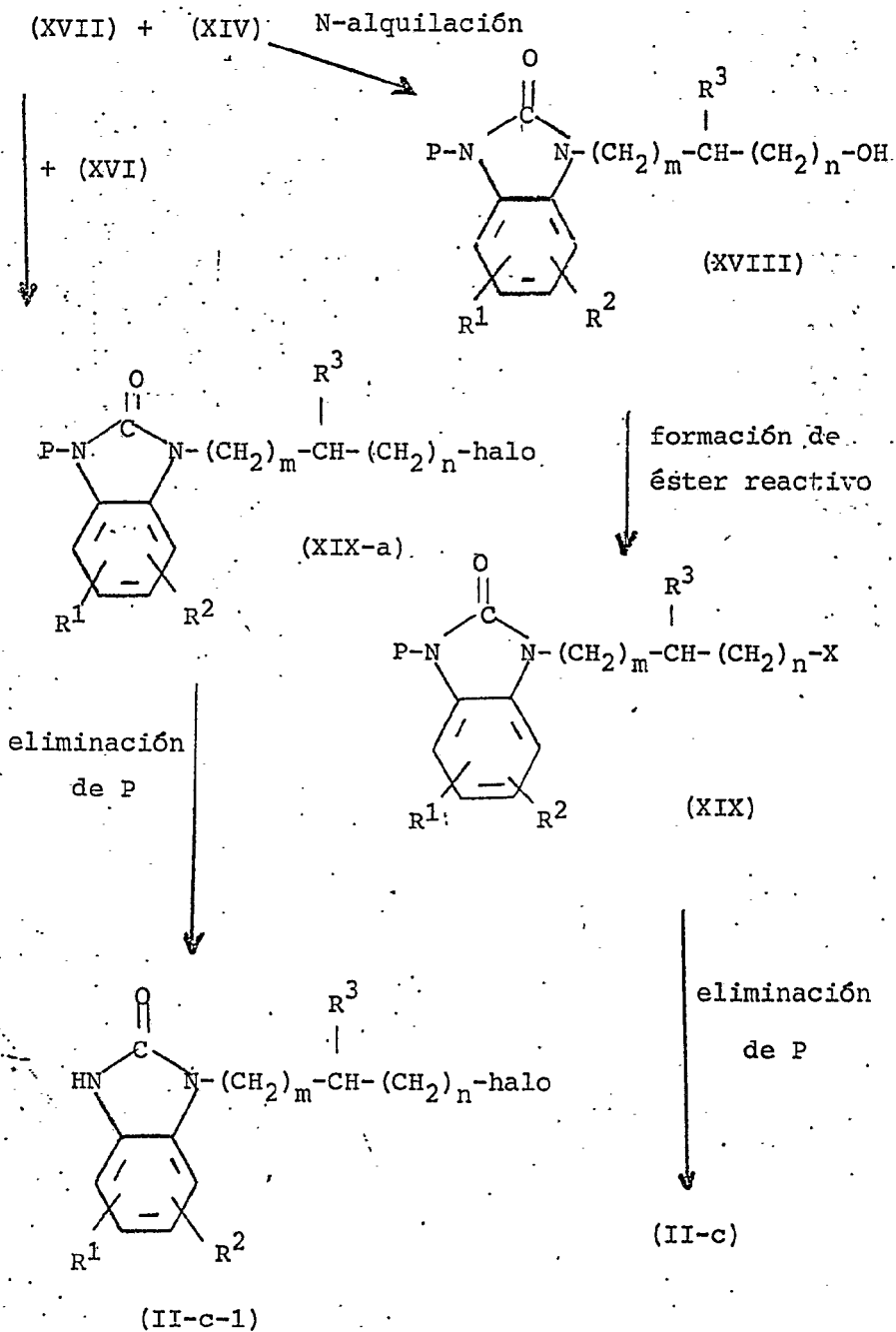


(XVII)

1
5
10
15
20
25
30

donde P es un grupo protector apropiado como el definido anteriormente y después eliminando el grupo protector del compuesto (XIX) así obtenido de acuerdo con procedimientos conocidos descritos anteriormente. La introducción de la cadena lateral de este reactivo puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente para la introducción de dicha cadena en los materiales de partida de fórmula (XIII). Más especialmente, primero puede introducirse una cadena hidroxialquílica después de lo cual el grupo hidroxilo del intermediario (XVIII) así obtenido se convierte en un grupo éster reactivo para obtener el compuesto (XIX) o, cuando el éster reactivo es un haluro, (XIX-a), dicho haluro puede ser obtenido directamente por reacción de (XVII) con un dihaloalcano apropiado. Cuando el grupo protector P es un grupo sujeto a hidrólisis alcalina, v.g. alquil(inferior)oxicarbonilo, metano.sulfonilo o 4-metilbencenosulfonilo, la reacción de N-alquilación para introducir respectivamente la cadena hidroxialquílica o haloalquílica debe llevarse a cabo en condiciones no hidrolíticas, empleando por ejemplo una base metálica apropiada como, por ejemplo, hidruro sódico o metanolato sódico en un disolvente orgánico aprótico adecuado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica.

Las reacciones anteriores son más claramente ilustradas en la siguiente representación esquemática:

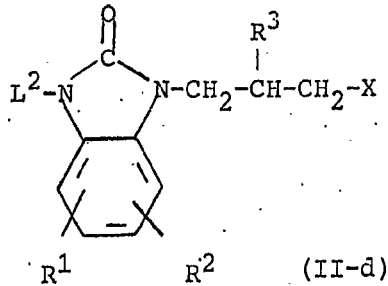


1
5
10
15
20
25
30

1

Los compuestos intermedios de fórmula:

5



donde R^1 , R^2 , R^3 y X son los definidos anteriormente y L^2 es alquilo inferior o alqueno inferior, donde dicho alqueno inferior contiene la insaturación en las posiciones β , γ o δ , también pueden ser preparados como sigue:

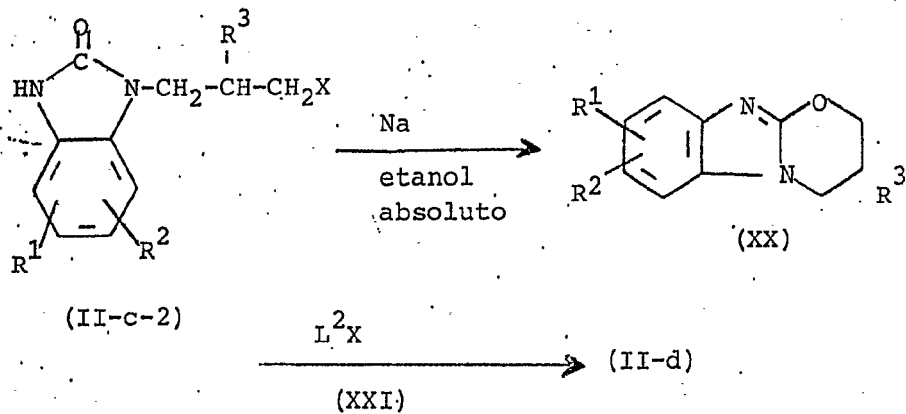
10

Un compuesto intermedio apropiado de fórmula (II-c), donde m y n son ambos 1, (II-c-2), se trata con sodio metálico en etanol absoluto con lo que se forma un éter cíclico de fórmula (XX). Este último se hace reaccionar posteriormente con un éster reactivo apropiado L^2X (XXI), donde L^2 y X son los definidos anteriormente, v.g. calentando a reflujo una mezcla de las sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, 2-propanona, con lo que se obtiene el intermediario (II-d) deseado:

15

20

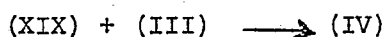
25




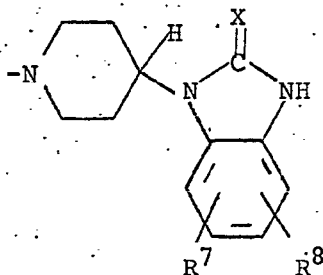
30

Los compuestos de fórmula (IV), empleandos como intermediarios en la preparación de los compuestos (I-b), pueden

1 obtenerse en general mediante una reacción de condensación
de un intermediario de fórmula (XIX) con un intermediario
apropiado de fórmula (III), en condiciones similares a las
descri tas anteriormente para la preparación de los compuestos
5 (I-a), a partir de (II) y (III).



Los intermediarios de fórmula (IV) donde -N  A res-
pondena la fórmula:

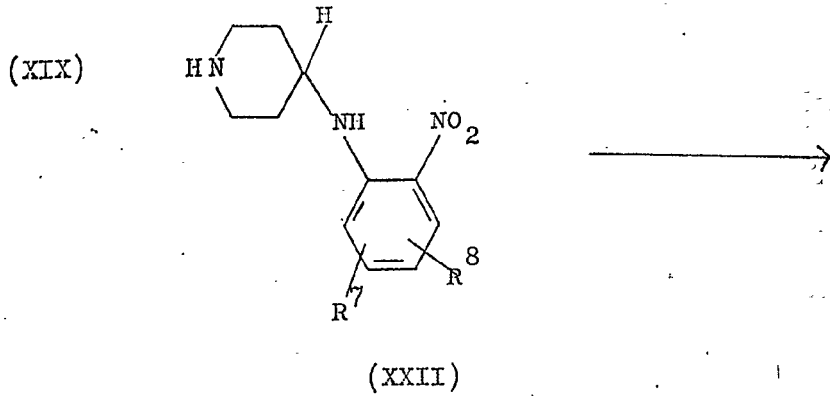


10
15 y que están indicados como (IV-b) también pueden ser prepa-
rados por condensación de un éster reactivo apropiado de fór-
mula (XIX) con una N-(2-nitrofenil)-4-piperidinamina adecua-
da de fórmula (XXII), seguido de reducción del grupo nitro
del compuesto (XXIII) así obtenido mediante un procedimiento
20 convencional de reducción de nitro a amina, v.g. por reacción
del compuesto nitro con hidrógeno nascente o por hidrogenación
catalítica en presencia de un catalizador adecuado como, por
ejemplo, níquel Raney y ciclación de la bencenodiamina (XXIV)
resultante con un agente de ciclación apropiado como los des-
critos anteriormente.
25

Las reacciones anteriores están ilustradas en la si-
guiente representación esquemática:

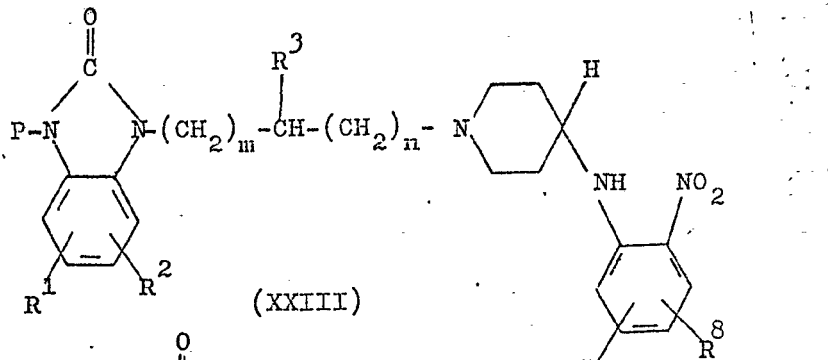
1

5



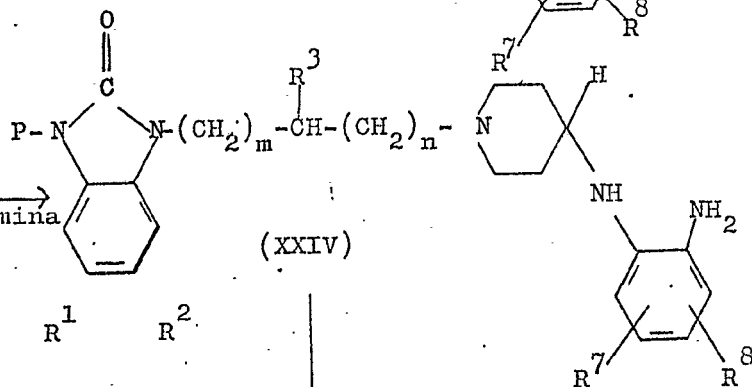
10

15



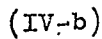
20

reducción
nitro a amina



25

ciclación

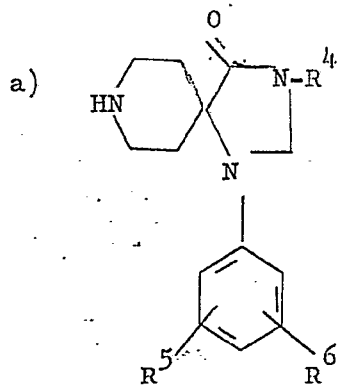


Los materiales de partida de fórmula (XXII) pueden ser preparados siguiendo los procedimientos indicados en la patente estadounidense nº 3.910.930.

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

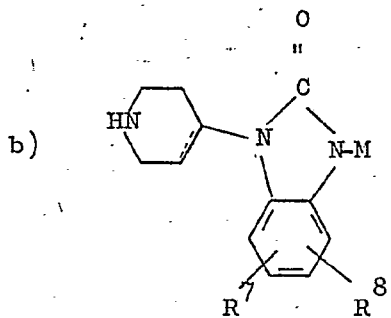
30

1

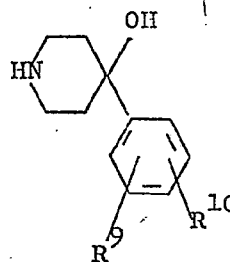


5

10



c)



15

y los métodos para su preparación pueden encontrarse respectivamente en las siguientes referencias:

a) Patente estadounidense nº 3.238.216;

b) Patente estadounidense nº 3.161.645;

Patente belga nº 830.403;

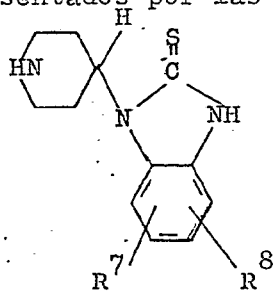
c) Patente estadounidense nº 3.518.276 y

Patente estadounidense nº 3.575.990.

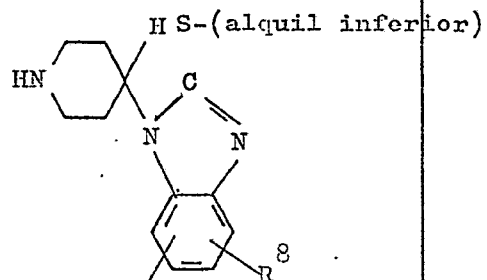
20

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

25

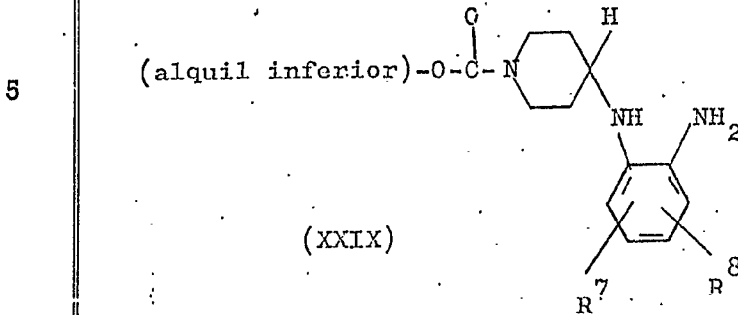


y



30

1 pueden ser preparados en general a partir de una N-(2-aminofenil)-4-piperidinamina apropiada de fórmula:

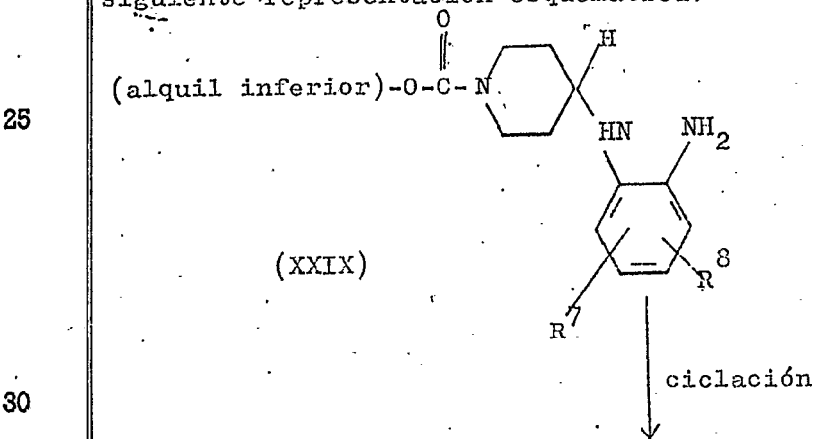


10 Los materiales de partida (III-d) se preparan convenientemente por ciclación de (XXIX) con un agente de ciclación apropiado, v.g. disulfuro de carbono y posterior separación del grupo alquil(inferior)oxicarbonilo del compuesto (XXX) así obtenido por hidrólisis alcalina.

15 Los materiales de partida (III-e) pueden ser preparados por S-alquilación (XXX) como la descrita anteriormente seguida de eliminación del grupo alquil(inferior)oxicarbonilo del compuesto (XXXI) resultante.

20 Las N-(2-aminofenil)-4-piperidinaminas de fórmula (XXIX), de las cuales algunas son compuestas conocidos, pueden ser preparadas siguiendo los procedimientos indicados en la patente estadounidense nº 3.910.930 y en la patente belga nº 830.403.

Los procedimientos anteriores son ilustrados en la siguiente representación esquemática:



1

5

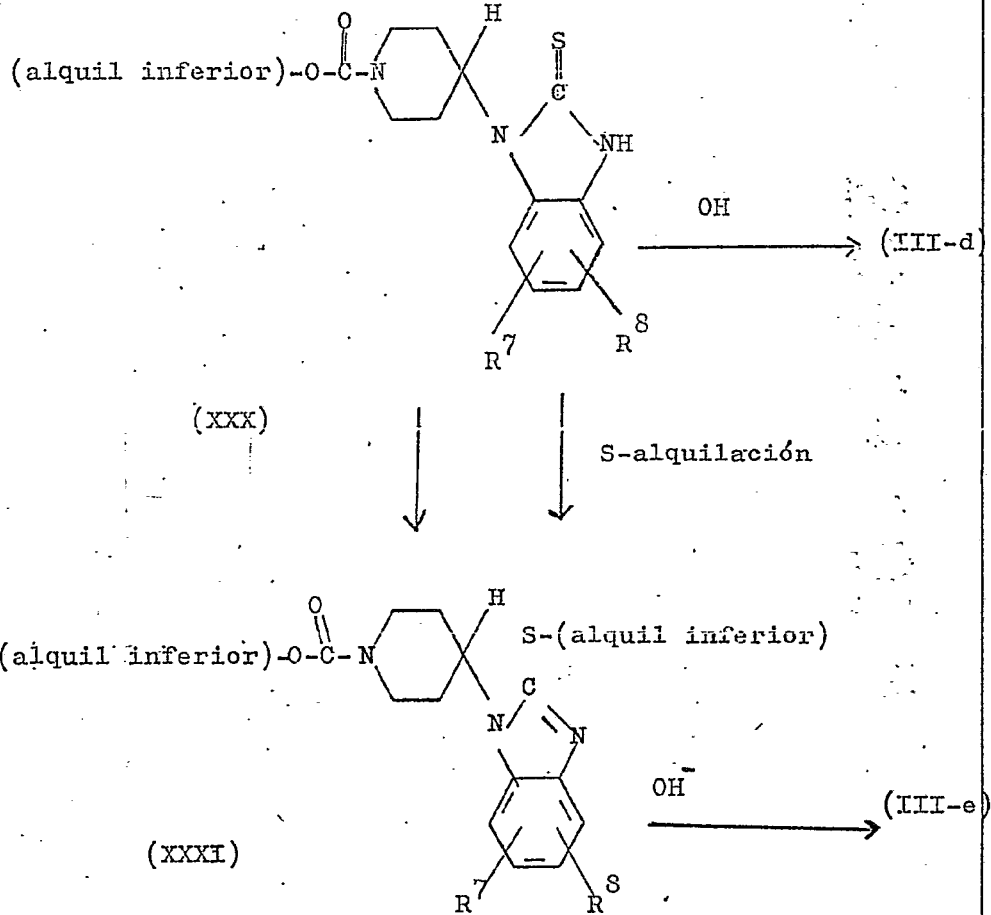
10

15

20

25

30

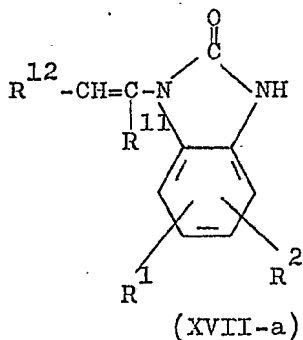
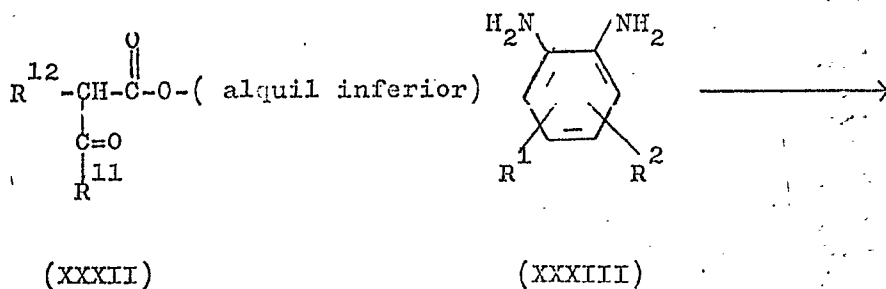


Los materiales de partida finales de todas las preparaciones citadas son generalmente conocidos o su preparación puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos de preparación de compuestos similares.

Por ejemplo, los materiales de partida preferidos de fórmula (XVII) donde P es un grupo etenilo adecuadamente sustituido, (XVII-a), de los cuales un número importante son compuestos conocidos, pueden ser preparados siguiendo los procedimientos indicados en J. Chem. Soc., 1960, págs. 308 y 314.

Más especialmente, estos compuestos son convenientemente preparados por reacción de un éster apropiado de fórmula (XXXII), donde R¹¹ y R¹² tienen el significado indicado anteriormente, con una bencenodiamina apropiada de fórmula

1 (XXXIII). Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo agi-
tanto y calentando a reflujo una mezcla de las sustancias
reaccionantes en un disolvente orgánico inerte a la reacción
apropiado con separación azeotrópica del agua. Los disolven-
tes orgánicos inertes a la reacción adecuados para este fin
5 son, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos como benceno
metilbenceno, dimetilbenceno y similares:



20 Los compuestos de esta invención pueden ser conver-
tidos en sus sales de adición de ácido terapéuticamente úti-
les por tratamiento con un ácido adecuado como, por ejemplo,
un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, v.g. clorhí-
drico, bromhídrico y simialres; y ácido sulfúrico, ácido -
ntríco, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico
como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaético, 2-
25 hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, propanodioico, butanodioi-
co, (Z) - 2 - butenodioico, (E) - 2 - butenodioico, 2-hidroxi-
outanodioico, 2,3-dihidroxiбутanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-pro-
panotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, -hidro-
ribencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, benceno-
sulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico,

1 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos simi-
lares. Inversamente, la forma salina puede convertirse por
tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácido terapéuticamente activas han resultado poseer inten-
sa actividad antiemética como evidencia su capacidad de blo-
queo de los vómitos inducidos por apomorfina en perros. El
método utilizado ha sido descrito anteriormente por P.A.J.
Janssen y C.J.E. Niemegeers en *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*,
10 9, 765-767 (1959).

Los compuestos citados a continuación se administran
subcutáneamente a perros sábueso a diferentes dosis y los ani-
males se atacan una hora después con una dosis patrón de
0,31 mg/kg de apomorfina por vía subcutánea.

15 Las tablas dadas a continuación contienen los valo-
res DE_{50} de varios de los compuestos considerados. En el
sentido utilizado aquí, el valor DE_{50} representa la dosis
que protege al 50 % de los animales contra la emesis.

20 Se sobreentiende que los compuestos indicados en las
tablas no se dan con fines limitativos de la invención sino
solamente para ilustrar las notables propiedades antieméti-
cas de todos los compuestos comprendidos dentro de la fór-
mula (I).

25

30

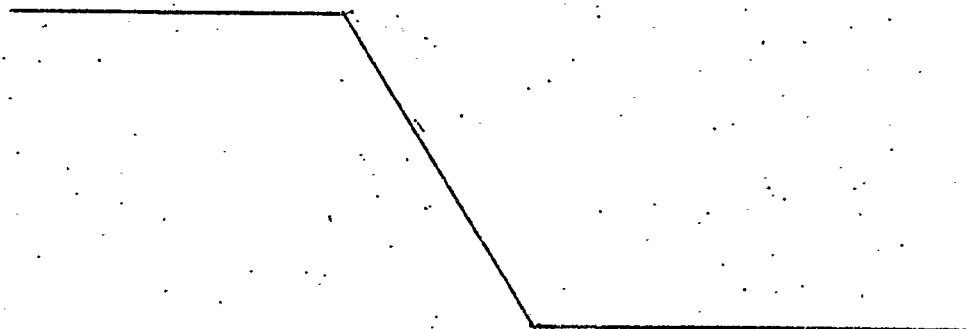
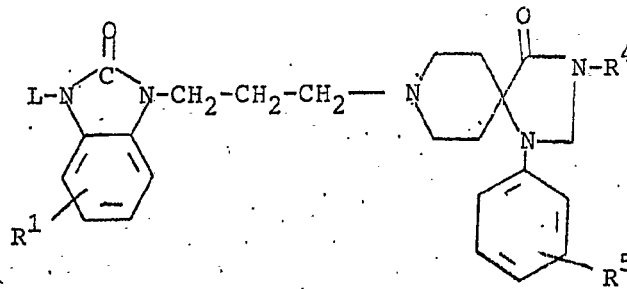


TABLA I



| L | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | DE ₅₀ mg/kg s.c. |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------|
| H | H | H | H | 0,03 |
| H | 5-Cl | H | H | 0,05 |
| H | 5-CH ₃ | H | H | 0,06 |
| CH ₃ | H | H | H | 0,08 |
| CH ₂ =CH-CH ₂ | H | H | H | 0,25 |
| H | H | H | 4-F | 0,04 |
| H | 5-Cl | H | 4-F | 0,015 |
| H | H | H | 3-CF ₃ | 0,025 |
| H | H | CH ₃ | H | 0,015 |

20

25

30

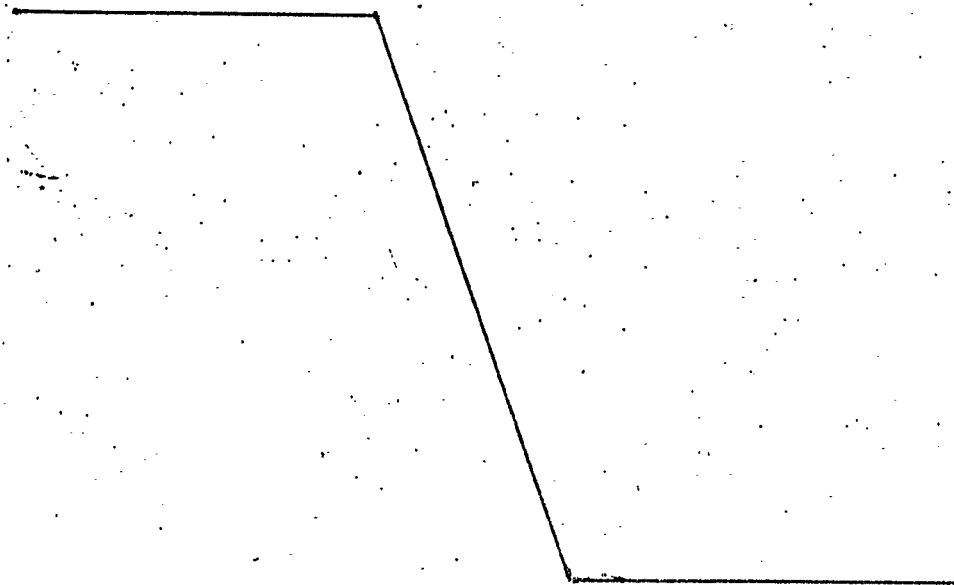
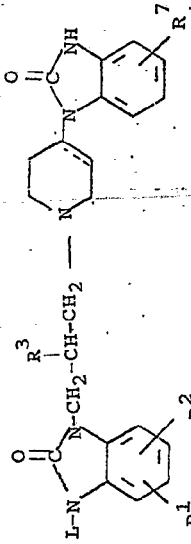
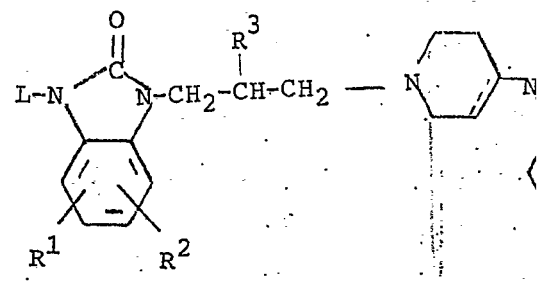


TABLA II



| L | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁷ | Forma salina y solvatada | DE ₅₀ mg/kg S.c. |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| H | H | H | H | H | - | 0,02 |
| H | 5-Cl | H | H | H | - | 0,10 |
| H | 5-CH ₃ | 6-CH ₃ | H | H | CH ₃ -CHOH-CH ₃ | 0,45 |
| H | H | H | CH ₃ | 5-Cl | - | 0,06 |
| H | H | H | H | 5-Cl | - | 0,01 |
| H | 5-Cl | H | H | 5-Cl | - | 0,12 |
| CH ₃ | H | H | H | 5-Cl | - | 0,16 |
| CH ₂ =CH-CH ₂ | H | H | H | 5-Cl | - | 0,12 |
| H | H | H | H | H | - | 0,04 |
| H | 5-F | H | H | 5-Cl | HCl.H ₂ O | 0,004 |
| H | 5-CH ₃ | H | H | 5-Cl | HCl.H ₂ O | 0,12 |
| C(CH ₃)=CH ₂ | H | H | H | 5-Cl | - | 0,20 |
| H | 5-CH ₃ | H | H | H | HCl.H ₂ O | 0,20 |

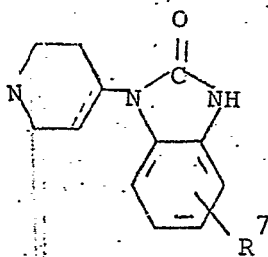
TABLE II



1
5
10
15
20
25
30

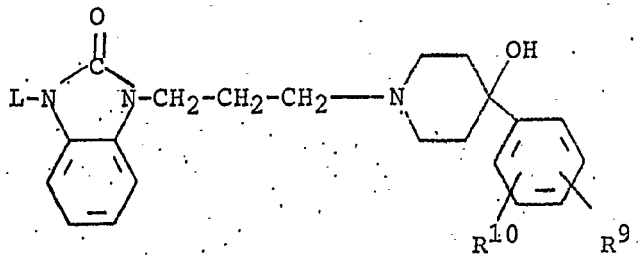
| L | R ¹ | R ² | R ³ | | R ⁷ |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---|----------------|
| H | H | H | H | | H |
| H | 5-Cl | H | H | " | H |
| H | 5-CH ₃ | 6-CH ₃ | H | " | H |
| H | H | H | CH ₃ | " | 5-Cl |
| H | H | H | H | " | 5-Cl |
| H | 5-Cl | H | H | " | 5-Cl |
| CH ₃ | H | H | H | " | 5-Cl |
| CH ₂ =CH-CH ₂ | H | H | H | " | 5-Cl |
| H | H | H | H | | H |
| H | 5-F | H | H | | 5-Cl |
| H | 5-CH ₃ | H | H | " | 5-Cl |
| C(CH ₃)=CH ₂ | H | H | H | " | 5-Cl |
| H | 5-CH ₃ | H | H | " | H |

A II



| R ⁷ | Forma salina y solvatada | DE ₅₀ mg/kg s.c. |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| H | - | 0,02 |
| H | - | 0,10 |
| H | CH ₃ -CHOH-CH ₃ | 0,45 |
| 5-Cl | - | 0,06 |
| 5-Cl | - | 0,01 |
| 5-Cl | - | 0,12 |
| 5-Cl | - | 0,16 |
| 5-Cl | - | 0,12 |
| H | - | 0,04 |
| 5-Cl | HCl.H ₂ O | 0,004 |
| 5-Cl | HCl.H ₂ O | 0,12 |
| 5-Cl | - | 0,20 |
| H | HCl.H ₂ O | 0,20 |

TABLA III



| L | R ⁸ | R ⁹ | DE ₅₀ mg/kg s.c. |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|
| H | 4-Cl | H | 0,06 |
| CH ₂ =CH-CH ₂ | 4-Cl | H | 0,50 |
| H | 4-Cl | 3-CF ₃ | 0,015 |

TABLA IV

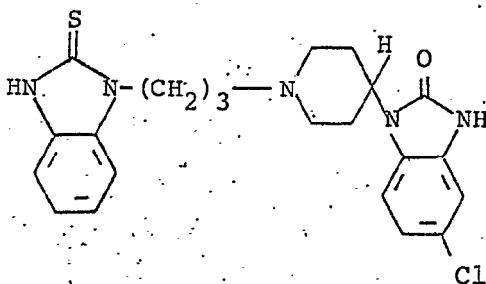
| Compuesto | DE ₅₀ mg/kg s.c. |
|-----------|-----------------------------|
| | 0,25 |
| | 0,001 |
| | 0,03 |

1

Compuesto

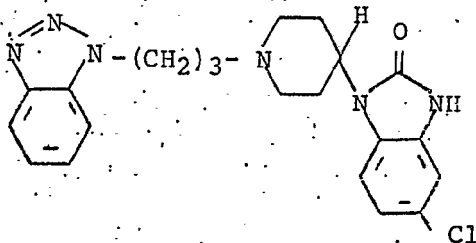
DE₅₀ mg/kg s.c.

5



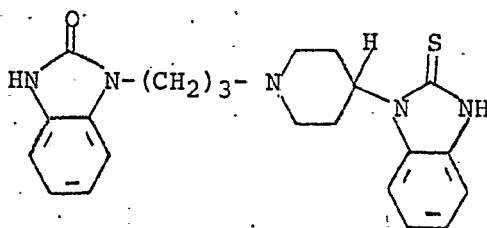
0,004

10



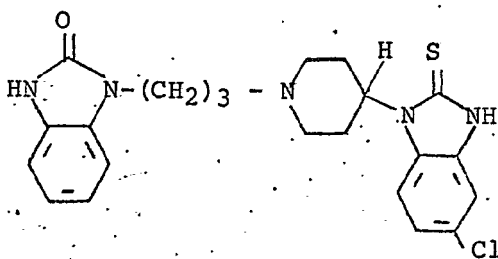
0,06

15



0,025

20



0,004

25

A la vista de su útil actividad antiemética, los compuestos de esta invención pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para su administración. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad antiemética efectiva del compuesto particular, en forma básica o de sal de adición de ácido, como ingredien-

30

1 te activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente
aceptable, vehículo que puede adoptar una gran variedad de
formas de acuerdo con la forma de preparación deseada para la
administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuen-
5 tran convenientemente en forma de dosis unitarias adecuadas
preferiblemente para la administración por vía oral, rectal o
por inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las com-
posiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera
de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo,
10 agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de
preparados líquidos orales como suspensiones, jarabes, elixires
y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares,
caolín, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y simi-
lares en el caso de los polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.
15 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsu-
las representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa,
en cuyo caso evidentemente se emplean vehículos farmacéuticos
sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo es-
tará constituido habitualmente por agua estéril, por lo menos
20 en gran parte, aunque pueden prepararse otros ingredientes,
por ejemplo en los que el vehículo esté constituido por una
solución salina, una solución glucosada o una mezcla de solu-
ción salina y glucosada. También pueden prepararse suspensio-
25 nes inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líqui-
dos, agentes suspensores y similares apropiados. Las sales
de adición de ácido (I), debido a su mayor solubilidad en agua,
sobre la correspondiente forma básica, son evidentemente más
adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

30 Es especialmente ventajoso formular las composiciones
farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitaria pa-

1 ra mayor facilidad de administración y uniformidad de posolo-
gía. El término dosis unitaria utilizado en la memoria y en
5 las reivindicaciones se refiere a unidades físicamente dis-
cretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada uri-
dad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, cal-
culada para producir el efecto terapéutico deseado junto con
el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de estas do-
sis unitarias las tabletas (incluidas las tabletas rayadas
10 o revestidas), las cápsulas, píldoras, papelillos de polvos,
sellos, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas,
cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

La cantidad de ingrediente activo por dosis unitaria
estará comprendida aproximadamente entre 0,25 mg y 100 mg y
preferiblemente entre 1 y 50 mg aproximadamente.

15 Las siguientes formulaciones son ilustrativas de las
composiciones farmacéuticas antieméticas típicas en forma de
dosis unitarias, adecuadas para la administración sistémica
a animales y seres humanos de acuerdo con esta invención.

20 Gotas orales: La siguiente formulación proporciona 50 litros
de una solución para gotas orales que comprende 10 mg de
5-cloro-1-[1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)pro-
pil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como
ingrediente activo (I.A.) por mililitro.

| | |
|----------------------------|------------|
| I.A. | 500 g |
| ácido 2-hidroxiopropanoico | 0,5 litros |
| sacarina sódica | 1750 g |
| aroma de cacao | 2,5 litros |
| agua purificada | 2,5 litros |
| polietilenglicol c.s. para | 50 litros |

30 El I.A. se disuelve en ácido 2-hidroxiopropanoico y

1,5 litros del polietilenglicol a 60-80°C. Después de enfriar a 30-40°C, se añaden 35 litros de polietilenglicol y la mezcla se agita bien. Después se añade una solución de la sacarina sódica en 2,5 litros de agua purificada y, con agitación, se añade el aroma de cacao y polietilenglicol en cantidad suficiente para el volumen deseado. La solución resultante se introduce en envases adecuados.

Solución inyectable: La siguiente formulación proporciona 20 litros de una solución parenteral que contiene 2 mg de 5-cloro-1-(1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como ingrediente activo por mililitro.

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| I.A. | 40 g |
| ácido 2,3-dihidroxi- butanodioico | 20 g |
| 4-hidroxibenzoato de metilo | 36 g |
| 4-hidroxibenzoato de propilo | 4 g |
| agua para inyección c.s. para | 20 litros |

Los 4-hidroxibenzoatos de metilo y propilo se disuelven en unos 10 litros de agua hirviendo para inyección. Después de enfriar a unos 50°C, se añade con agitación el ácido 2,3-dihidroxi-2-oxobutanodioico y después el I.A. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se suplementa con agua para inyección hasta obtener el volumen deseado. La solución se esteriliza por filtración (Farmacopea de Estados Unidos XVII, pág. 811) y se introduce en envases estériles.

Solución oral: La siguiente formulación proporciona 20 litros de una solución oral que contiene 5 mg de 5-cloro-1-

1 {1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-pi-
peridinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como ingredien-
te activo por cada cucharadita (5 ml).

| | | |
|----|---------------------------------------|-----------|
| 5 | I.A. | 20 g. |
| | ácido 2,3-dihidroxitbutano- dioico | 10 g |
| | sacarina sódica | 40 g |
| | 1,2,3-propanotriol | 12 litros |
| | solución de sorbitol al 70 % | 3 litros |
| 10 | 4-hidroxibenzoato de metilo | 9 g |
| | 4-hidroxibenzoato de propilo | 1 g |
| | esencia de frambuesa | 2 ml |
| | esencia de uvaespina | 2 ml |
| | agua purificada c.s. hasta | 20 litros |

15 Los 4-hidroxibenzoatos de metilo y propilo se
disuelven en 4 litros de agua purificada hirviendo. En 3 li-
tros de esta solución se disuelven primero el ácido 2,3-di-
hidroxibutanodioico y después el I.A. Esta última solución
20 se combina con el resto de la primera solución y se añaden
a la mezcla el 1,2,3-propanotriol y la solución de sorbitol.
La sacarina sódica se disuelve en 0,5 litros de agua y se
añaden las esencias de frambuesa y uvaespina. Esta última
solución se combina con la primera, se agrega agua suficien-
te para llegar al volumen deseado y la solución resultante
25 se introduce en envases adecuados.

30 Tabletas recubiertas de una película: Se preparan 10.000 com-
primidos conteniendo cada uno de ellos como ingrediente
activo 10 mg de 5-cloro-1-{1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benci-
midazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimida-
zol-2-ona, a partir de la siguiente formulación:

1 Núcleo del comprimido:

| | |
|--|-------|
| I.A. | 100 g |
| lactosa | 570 g |
| almidón | 200 g |
| 5. polivinilpirrolidona (Kollidon K90) | 10 g |
| celulosa microcristalina (Avicel) | 100 g |
| dodecilsulfato sódico | 5 g |
| aceite vegetal hidrogenado (Sterotex) | 15 g |

Recubrimiento:

10

| | |
|--|--------|
| metilcelulosa (Methocel 60HG) | 10 g |
| etilcelulosa (Ethocel 22 cps) | 5 g |
| 1,2,3-propanotriol | 2,5 ml |
| polietilenglicol 6000 | 10 g |
| 15 suspensión de colorante concentra do (Opaspray K-1-2109) | 30 ml |
| polivinilpirrolidona (Povidone) | 5 g |
| octadecanoato magnésico | 2,5 g |

Preparación del núcleo del comprimido:

20 Se combina bien una mezcla de I.A., la lactosa y el almidón y después se humedece con una solución del dodecilsulfato sódico y la polivinilpirrolidona en unos 200 ml de agua. La mezcla húmeda en polvo se tamiza, se seca y se tamiza de nuevo. Después se añade la celulosa microcristalina y el aceite vegetal hidrogenado. La mezcla se combina bien y se comprime en tabletas.

25 Recubrimiento:

30 A una solución de la metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Después se añaden 75 ml de diclorometano y el 1,2,3-propanotriol. Se funde el polietilenglicol y se disuelve en 75 ml de diclorometano. Esta última solu-

1 ción se agrega a la primera y después se añaden el octadecanoato magnésico, la polivinilpirrolidona y la suspensión concentrada de colorante y se homogeneiza la mezcla.

5 Los núcleos de los comprimidos se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Supositorios: Se preparan 100 supositorios conteniendo 30 mg cada uno de 5-cloro-1-[1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como ingrediente activo, a partir de la siguiente formulación:

10

| | |
|---------------------------------------|-------|
| I.A. | 3 g |
| ácido 2,3-dihidroxitbutano- dioico | 3 g |
| polietilenglicol 400 | 25 ml |
| agente tensoactivo (Span) | 12 g |
| triglicéridos (Witepsol 555) | |
| c.s. hasta | 300 g |

15 El I.A. se disuelve en una solución del ácido 2,3-dihidroxitbutanodioico en el polietilenglicol 400. Se funden unidos el agente tensoactivo y los triglicéridos. Esta última mezcla se combina bien con la primera solución. La mezcla así obtenida se vierte en moldes a una temperatura de 37-38°C para formar los supositorios.

20

A la vista de la actividad antiemética de los compuestos de esta invención, es evidente que la misma proporciona un método de inhibición de la emesis en los animales de sangre caliente mediante la administración sistémica de una cantidad antiemética efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un vehículo farmacéutico.

25

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en

30

1 contrario, todas las partes son partes en peso.

EJEMPLO 1

5 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 4,6 partes de 1-(3-cloropropil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 5 partes de 1-(p-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro 4,5 decan-4-ona, 10 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, el producto precipitado se separa por filtración y se tritura dos veces: primero en una mezcla hirviendo de 4-metil-2-pentanona y 2-propanol y después en metanol hirviendo. Se filtra de nuevo y se cristaliza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua, dando 10 4,5 partes de 8- { 3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil } -1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro { 4,5 } decan-4-ona, p.f. 215, 4° C.

EJEMPLO 2

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

20 hemihidrato de 8- { 3-(6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil } -1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro { 4,5 } decan-4-ona, p.f. 233° C

25 1-(4-fluorfenil)-8- { 3-(2,3-dihidro-5,6-dimetil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil } -1,3,8-triaza-espiro { 4,5 } decan-4-ona, p.f. 245, 2° C

8- { 3- [2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-propenil)-1H-bencimidazol-1-il] propil } -1-fenil-1,3,8-triaza-espiro { 4,5 } decan-4-ona, p.f. 114° C

30 8- { 3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil } -1-3-(trifluorometil)fenil -1,3,8-triaza-espiro { 4,5 } decan-4-ona p.f. 198, 2° C

- 1 8-{3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil}-1-fenil
1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, p.f. 228°C
- 5 8-{3-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1h-bencimidazol-1-il)propil}
-1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, p.
f. 171,7°C
- 8-{3-(6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil}
-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, p.f. 255-
256°C
- 10 1-(4-fluorfenil)-8-{3-[2,3-dihidro-2-oxo-5-(trifluormetil)-
1H-bencimidazol-1-il] propil}-1,3,8-triaza-espiro{4,5} de-
can-4-ona, p.f. 259, 7°C
- 8-{3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil}-3-metil
-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, p.f. 186°C
- 15 1-(4-colo-3-metilfenil)-8-{3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benci-
dazol-1-il)propil}-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, p.
f. 208,6°C y
- 8-{3-(1H-bencimidazol-1)propil}-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro
{4,5} decan-4-ona, p.f. 191°C.

EJEMPLO 3

20 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche
una mezcla de 4,2 partes de metanosulfonato de 4-cloro-1,3-
dihidro-3-(3-hidroxipropil)-2H-bencimidazol-2-ona, 2, 5 par-
tes de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan-4-ona, 10 partes
de carbonato sódico y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Se
enfria la mezcla de reacción y se añade agua. El producto pre-
cipitado se separa por filtración y se cristaliza dos veces
25 en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua, dando 0,8 par-
tes (17 %) de 8-{3-(7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-
-1-il)propil}-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5} decan 4-ona, p.
f. 258,4°C.

EJEMPLO 4

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, y efec-
tuando la reacción en N, N-dimetilformamida como disolvente,

1 se preparan los siguientes compuestos a partir de los materia-
les de partida apropiados:

8-{3-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil}
1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona, p.f. 233,
7° C y

5 8-{3-(2,3-dihidro-5-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il) propil}
-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona, p.f. 255,
5° C.

EJEMPLO 5

10 Se agita y se calienta durante 2 horas a 70° C una
mezcla de 5 partes de 1,3-dihidro-1-(3-yodopropil)-3-metil-
2H-bencimidazol-2-ona, 3,4 partes de 1-fenil-1,3,8-triaza-es-
piro{4,5}decan-4-ona, 2,65 partes de carbonato sódico y 22,5
partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reac-
15 ción y se vierte en agua con lo que se forma un precipitado
cleoso. La fase acuosa que sobrenada se separa por decanta-
ción y el aceite residual se disuelve en triclorometano. Se
seca la solución, se filtra y evapora. El residuo se purifi-
ca por cromatografía en columna de gel de sílice empleando
una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente.
Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente dan-
20 do 1 parte de 8-{3-(1,3-dihidro-3-metil-2-oxo-2H-bencimida-
zol-1-il)propil}-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona
p.f. 164,4° C.

EJEMPLO 6

25 Se agita y se calienta a 60° C durante una hora una
mezcla de 8 partes de metanosulfonato de 5,6-dicloro-1,3-di-
hidro-1-(3-hidroxiopropil)-2H-bencimidazol-2-ona; 9,2 partes
de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona y 90 partes
de N,N-dimetilformamida. Se evapora la mezcla de reacción y
se agrega agua al residuo. La mezcla se alcaliniza con hidró-
xido de amónico y el producto se extrae con triclorometano.
30 El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se puri-

1 fica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando
una mezcla de triclorometano y 10 % de metanol como eluyente.
Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El
residuo sólido se tritura en 4-metil-2-pentanona. El produc-
5 to se filtra y se seca, dando 2 partes de 8- $\left\{3-(5,6\text{-dicloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il})\text{propil}\right\}$ -1-fenil-1,3,8
triazaspiro {4,5}decan-4-ona, p.f. 275,2°C.

EJEMPLO 7

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas
una mezcla de 2,3 partes de 1-(3-cloropropil)-1,3-dihidro-
10 2H-bencimidazol-2-ona, 2,5 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-
(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 3,2 partes de carbona-
to sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 80 partes de 4-me-
til-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría a la tempe-
ratura ambiente y se agrega agua. El producto no disuelto se
separa por filtración y se purifica por cromatografía en co-
15 lumna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano
y 10 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en
4-metil-2-pentanona. Se separa el producto por filtración y
se recrystaliza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua,
20 dando 1,3 partes (30 %) de 5-cloro-1- $\left\{1-\left[3-(1,3\text{-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il})\text{propil}\right]-4\text{-piperidinil}\right\}$ -1,3-dihidro
2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 242,5°C.

EJEMPLO 8

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y utilizando
cantidades equivalentes de los materiales de partida
apropiados, se preparan los siguientes compuestos:
5-cloro-1 $\left\{1-\left[3-\left[2,3\text{-dihidro-3-(1-metiletetil)-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il}\right]2\text{-metilpropil}\right]-4\text{-piperidinil}\right\}$ -1,3-dihidro-2H
bencimidazol-2-ona como residuo oleoso.
6-cloro-1- $\left\{3-\left[4-(5\text{-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il})\text{-1-piperidinil}\right]\text{propil}\right\}$ -1,3-dihidro-2H-bencimidazol
30 -2-ona, hidrato, p.f. 179, 6°C

1 2-propanolato de 1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-5,6-dimetil-2H bencimidazol-2-ona, p.f. 159°C

5 6-cloro-1,3-dihidro-1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 273°C

1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 225°C

10 1,3-dihidro-1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -5-(trifluormetil)-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 263,4°C

5-cloro-1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 253-255°C

15 5-cloro-1-{1-[3-[2,3-dihidro-2-oxo-3-(2-propenil)-1H-bencimidazol-1-il] propil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 153,4°C

1-{3-[3,6-dihidro-4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-(2H)-piridinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 206,6°C

20 5-cloro-1-{1-[3-[2,3-dihidro-3-(1-metiletetil)-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il] propil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 165,2°C y

1-{1-[4-(1H-bencimidazol-1-il)butil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 157,1°C.

EJEMPLO 9

25 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche, con un separador de agua, una mezcla de 5,3 partes de 1-(3-cloropropil)-1,3-dihidro-5-metil-3-(1-metiletetil)-2H-bencimidazol-2-ona, 4,3 partes de 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 6,4 partes de carbono sódico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, se agrega -

30

1 agua y se separan las capas. La fase de 4-metil-2-pentanona se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una
mezcla de triclorometano en metanol (90:10 en volumen) como
5 eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente, dando 6 partes (67 %) de 1-{3-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil}-1,3-dihidro-5-metil-3-(1-metiletetil)-2H-bencimidazol-2-ona como residuo oleoso.

EJEMPLO 10

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

1-1-3-4- (5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil}-1,3-dihidro-5-metil-3-(1-metiletetil)-2H-bencimidazol-2-ona, como residuo oleoso.

15 3-3-4-(5-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil}-1,3-dihidro-5-metil-1-(1-metiletetil)-2H-bencimidazol-2-ona como residuo oleoso

1-1-3-(1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-5-cloro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 224°C y

20 5-cloro-1-1-3-(2-oxo-3(2H)-benzoxazolil)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 212,3°C.

EJEMPLO 11

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas, con un separador de agua, una mezcla de 5,4 partes de 3-(3-bromopropil)-2(3H)-benzotiazolona, 4,5 partes de 5-cloro-1,3
25 dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 5,3 partes de carbono sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar, se agrega agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2-propanona. Se filtra el producto y se seca, dan
30

1 do 2,5 partes (31 %) de 5-cloro-1,3-dihidro-1-{1-[3-(2-oxo-3
(2H)-benzotiazolil)propil] -4-piperidinil} -2H-bencimidazol-2
-ona, p.f. 184,1° C.

EJEMPLO 12

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, se pre
para 1- {1-[3- (1H-benzotriazol-1-il)propil] -4-piperidinil} -
5-cloro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 203,4° C, por
reacción de 1- (3-bromopropil)-1H-benzotriazol con 5-cloro-
1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona.

EJEMPLO 13

10 Se agita a 70-80° C, durante 2 horas, una mezcla
de 5 partes de 1,3-dihidro-1-(3-yodopropil)-3-metil-2H-benci
midazol-2-ona, 3,75 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-pipe
ridinil)-2H-bencimidazol-2-ona, 2,65 partes de carbonato só
dico y 22,5 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mez
cla de reacción, se vierte en agua y el producto precipitado
15 se separa por filtración. Se disuelve en triclorometano y la
solución se seca, se filtra y evapora. El residuo se crista
liza en 4-metil-2-pentanona dando 3 partes (43 %) de 5-cloro
-1-{1-[3-(1,3-dihidro-3-metil-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)pro
pil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f.
20 166,5° C.

EJEMPLO 14

25 Se agita y se calienta en un baño de aceite a 50-
60° C, durante 2 horas, una mezcla de 7,6 partes de metanosul
fonato de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(3-hidroxipropil)-2H-bencimi
dazol-2-ona, 5,5 partes de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidi
nil)-2H-bencimidazol-2-ona, 5 partes de carbonato sódico y
63 partes de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se
vierte en agua. El producto precipitado se separa por filtra
ción, se seca y se purifica por cromatografía en columna de
gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 10 %
30 de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y

1 se evapora el eluyente. El residuo sólido se cristaliza en
4-metil-2-pentanona. El producto se separa por filtración y
se recristaliza en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua.
Se filtra de nuevo y se disuelve en una mezcla de 4-metil-2-
5 pentanona y una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida. Se
filtra la solución hasta que resulta transparente y el fil-
trado se concentra hasta un volumen de unas 10 partes. El
concentrado se tritura en metanol. El producto precipitado
se separa por filtración y se seca, dando 1,27 partes de
10 5-cloro-1-{3-[4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-
il)-1-piperidinil] propil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
p.f. 229-236°C.

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche
una mezcla de 7 partes de 1-(3-cloropropil)-5-flúor-1,3-dihí-
15 dro-3-(1-metil)-2-feniletetil-2H-bencimidazol-2-ona, 5 partes
de 5-cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-
ona, 4,25 partes de carbonato sódico, 0,1 partes de yoduro
potásico y 200 partes de 4-metil-2-pentanona. La mezcla se
enfria a la temperatura ambiente, se agrega agua y se sepa-
ran las capas. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora.
20 El residuo se agita y se calienta a reflujo durante la noche
con una solución de 55 partes de solución de ácido clorhídri-
co 6N en 40 partes de etanol. Se evapora el disolvente y el
residuo se recoge en agua. La mezcla se alcaliniza con hidró-
xido amónico y el producto se extrae con triclorometano. El
25 extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifi-
ca 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
eluyent. El residuo se convierte en la sal de hidrocioruro
en 2-propanol. Se filtra la sal y se seca, dando 1,2 partes
30 de hidrato de hidrocioruro de 1-{3-[4-]5-cloro-2,3- dihidro

1 -2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil] -5-flúor-
1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona, p.f. 250° C.

EJEMPLO 16

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se pre-
para hemihidrato de 5-cloro-1-{1-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-
bencimidazol-1-il)butil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-benci-
midazol-2-ona, p.f. 258° C, por reacción de 1- (4-clorobutil)-
1,3-dihidro-3-(1-metiletetil)-2H-benzimidazol-2-ona, con 5-
cloro-1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-benzimidazol-2-ona y
10 1-{1-[3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)propil] -4-piperi-
dinil} -1,3-dihidro-3- (1-metiletetil)-2H-benzimidazol-2-ona, p.
f. 174,3° C, por reacción de 1-(3-clorpropil)-1,3-dihidro-3-
(1-metiletetil)-2H-benzimidazol-2-ona con 1-(1-metiletetil)-3-
-(4-piperidinil)-2H-benzimidazol-2-ona.

EJEMPLO 17

15 A una solución agitada de 1 parte de 5-cloro-1-{1-
[3- (1,3-dihidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil] -4-piperi-
dinil} -1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona en 32 partes de eta-
nol se añade una solución de 0,35 partes de ácido (+)-2,3-
dihidroxi-1,4-butanodioico en 8 partes de etanol. Después de
agitar se deja cristalizar el producto. Se separa por filtra-
20 ción y se seca, dando 1 parte de etanolato de 2,3-dihidroxi-
butanodioato de (+)-5-cloro-1-{1-[3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-
bencimidazol-1-il)propil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H-
bencimidazol-2-ona, p.f. 153,5° C.

EJEMPLO 18

25 Se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso una so-
lución agitada de 1 parte de 5-cloro-1-{1-[3-(1,3-dihidro-2-
oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro
-2H-benzimidazol-2-ona en 20 partes de etanol. La sal hi-
drocloruro formada se deja cristalizar mientras se agita. Se
separa por filtración y se seca, dando 0,6 partes (53 %) de
30 hidrato de hidrocioruro de 5-cloro-1-{1-[3-(1,3-dihidro-2-oxo
-2H-benzimidazol-1-il)propil] -4-piperidinil} -1,3-dihidro-2H

1 bencimidazol-2-ona, p.f. 195,7° C.

EJEMPLO 19

5 Una solución de 1 parte de 5-cloro-1-{1-[3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona en 40 partes de etanol se acidula con 2-propanol previamente saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso. Mientras se enfría se deja cristalizar la sal hidrocioruro formada, dando 1 parte (83 %) de etanolato de hidrocioruro de 5-cloro-1-{1-[3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 213, 7° C.

10

EJEMPLO 20

15 Se convierten 10,2 partes de 5-cloro-1-{1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona en la sal (+) -2,3-dihidroxi butanodioato en 100 partes de agua, a la temperatura de reflujo. La solución se trata durante 10 minutos con una mezcla de 0,5 partes de carbón activo y 0,2 partes de Hyflo. Este último se separa por filtración sobre Hyflo y el filtrado se enfría hasta que se forma un precipitado oleoso. El producto oleoso solidifica al calentar durante algún tiempo. La

20 mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas a esta temperatura. Se separa el producto por filtración, se lava con agua y se seca a vacío durante 18 horas a 60° C, dando 10,24 partes (85,3 %) de hidrato de hemi { R- (R*, R*) } (+) - 2,3-dihidroxi butanodioato de 5-cloro-1-{1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, p.f. 184,1° C {α} = + 5,13° (c = 1 % en CH₃OH).

25

EJEMPLO 21

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos:

- 1 1- (4-clorofenil)-8-{3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil} -1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona
- 1- (4-clorofenil)-8-{3-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil} -1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona
- 5 8- {3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-2-metilpropil} 1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro {4,5}decan-4-ona
- 8- {3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil} -1-(4-fluorfenil)-3-metil-3-metil-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona y
- 8- {3-(1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)propil} -3-etil-1-(4-fluorfenil)-1,3,8-triaza-espiro{4,5}decan-4-ona.
- 10

EJEMPLO 22

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos:

- 15 5- cloro-1-{3-[4-(1,3-dihidro-5-metil-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 5- cloro-1-{3-[4-(1,3-dihidro-2-oxo-5-(trifluorometil)-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.
- 20 1- {3-[4-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 5- cloro-1-{3-[4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] -2-metilpropil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 25 5- bromo-1-{3-[4-(5-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona y
- 1- {3-[4-(5-bromo-1,3-dihidro-2-oxo-2H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinil] propil} -1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;
- 30

1

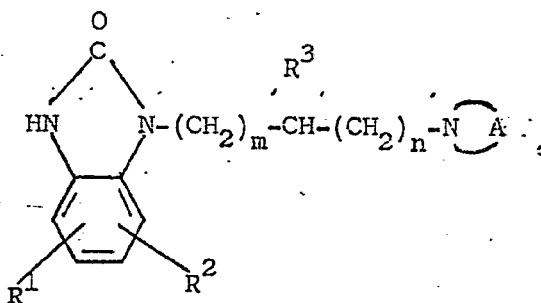
En resumen, la Patente de Invención que se soli cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1-(benzazolilalquil) piperidina de fórmula:

10



(I-b)

15

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables donde

R¹ y R² están seleccionados cada uno de ellos independiente- mente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno alqui- lo inferior y trifluorometilo;

20

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi- drógeno y metilo;

m y n son cada uno de ellos un número entero de 1 a 2 inclu- sive y

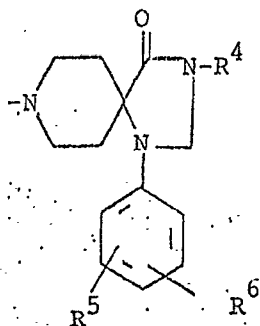
el radical -N(A) es un miembro seleccionado entre el grupo formado por

25

a) un radical de fórmula:

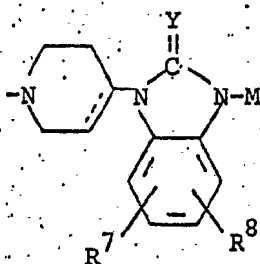
30

POOR
QUALITY



1
5
10
donde R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior y R⁵ y R⁶ están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo;

b) un radical de fórmula:

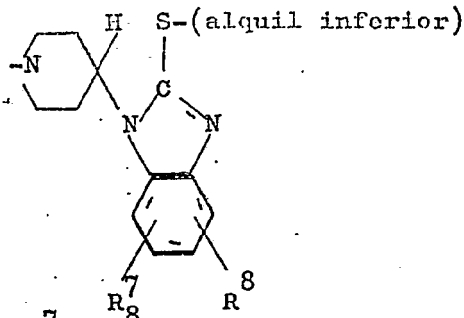


15
20
25
30
donde R⁷ y R⁸ están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo; Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre; M es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y alquilo (inferior)carbonilo 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 Y es 'S,' entonces hay un enlace sencillo entre los átomos de carbono 3 y 4 del núcleo de piperidina y M es hidrógeno;

1

c) un radical de fórmula:

5

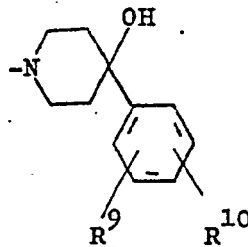


10

donde R^7 y R^8 están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo y

d) un radical de fórmula:

15



20

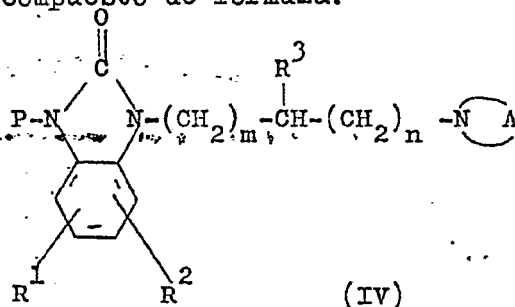
donde R^9 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y trifluorometilo y R^{10} está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

Someter a reacción de hidrólisis ácida o alcali

25

na un compuesto de fórmula:



30

(IV)

POOR
QUALITY

1 donde P es un grupo protector, para preparar el compuesto de
fórmula (I-b).

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
1-BENZAZOLILALQUIL/ PIPERIDINA.

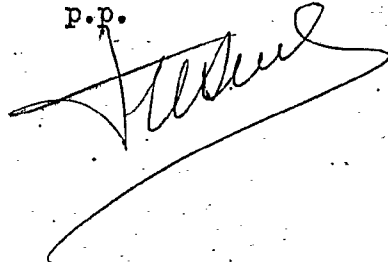
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva, que consta de cuarenta y siete pá-
ginas mecanografiadas.

10

Madrid, 16 de Agosto 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30