



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 243 284 A1

4(51) C 07 D 401/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 284 241 8	(22)	13.12.85	(44)	25.02.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD
(72)	Meisel, Peter, Dipl.-Chem.; Heidrich, Hans-Joachim, Dipl.-Chem.; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem.; Kretzschmar, Egon, Dr. Dipl.-Chem.; Henker, Siegfried, Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von 1-{1-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon
------	--

(57) 1-{1-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon kann technisch einfach und ökonomisch dadurch hergestellt werden, daß man 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan mit 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Gegenwart von Halogenwasserstoffacceptoren wie Alkalikarbonaten in Abwesenheit von Kaliumjodid in höheren Alkoholen unter Erwärmen auf etwa 130 bis 200 °C unter azeotroper Abdestillation von Wasser durchgeführt wird.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-{1-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon durch Umsetzung von 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan mit 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Gegenwart von Halogenwasserstoffacceptoren in einem Lösungsmittel unter Erwärmen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion in Abwesenheit von Kaliumjodid in höheren Alkoholen unter Erwärmen auf etwa 130 bis 200°C unter azeotroper Abdestillation von Wasser durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als höhere Alkohole solche mit 6 bis 9 C-Atomen eingesetzt werden.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die höheren Alkohole im Gemisch eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon 4 bis 4,5l an höheren Alkoholen eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Form seiner Salze, insbesondere seines Hydrochlorid-Monohydrates, eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-{1-[4,4-Bis-(4-fluorphenyl)-butyl]-4-piperidyl}-2-benzimidazolinon (I), das ein in der medizinischen Praxis allgemein anerkanntes Neuroleptikum (Pimozid) darstellt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, I durch Umsetzung von 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan und 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Gegenwart eines halogenwasserstoffacceptors wie Alkalikarbonaten oder tertiären Aminen und von KJ als Katalysator herzustellen (US-PS 3 196 157, DE-OS 14 70 124).

Eine Ausbeute wird in der US-PS 3 196 157 nicht angegeben. Der Nachteil dieser Arbeitsweise besteht in der langen Reaktionszeit (65 Stunden), der niedrigen Konzentration der eingesetzten Komponenten, dem erheblichen Überschuß des schwierig herstellbaren 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan, der Verwendung des teuren 4-Methyl-2-pentanons als Lösungsmittel sowie dem zur Reinigung des Rohproduktes erforderlichen aufwendigen Prozeß, der eine Behandlung mit dem stark zur Peroxidbildung neigenden, technisch schwierig handhabbaren Diisopropylether einschließt.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung ist es möglich, I auf technisch einfache Weise ökonomisch in hoher Reinheit herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, das Verfahren zur Herstellung von I aus 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan und 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon so zu verbessern, daß es technisch und ökonomisch gut durchführbar ist. Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan mit 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Gegenwart von Halogenwasserstoffacceptoren wie Alkalikarbonaten und in Abwesenheit von Kaliumjodid in höheren Alkoholen auf Temperaturen von etwa 130 bis 200°C unter azeotroper Abdestillation von Wasser erhitzt.

Als höhere Alkohole eignen sich insbesondere solche mit etwa 6 bis 9 C-Atomen, die erwünschtenfalls auch im Gemisch miteinander eingesetzt werden können, zum Beispiel PC-Alkohol.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise pro Mol 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon 4 bis 4,5l an höheren Alkoholen eingesetzt, wenn es prinzipiell auch möglich ist, ein anderes Verhältnis zu wählen.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man das 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon in Form seiner Salze, insbesondere seines Hydrochlorid-Monohydrates, in die Reaktion einsetzt. Bei dieser Ausführungsform der Erfindung ist es zweckmäßig, die Menge des eingesetzten Alkalikarbonats höher zu halten als wenn man das freie 1-(4-Piperidyl)-2-benzimidazolinon einsetzt.

Das hat aber den Vorteil, daß letzteres nicht erst aus ersterem freigesetzt werden muß.

Zweckmäßig verfährt man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren so, daß man die Reaktionskomponenten etwa 6 Stunden in Gegenwart eines Alkalikarbonates in einem technischen Alkoholgemisch der vorzugsweisen C-Zahl von 6–9 (zum Beispiel PC-Alkohol) reagieren läßt und das Reaktionswasser ständig azeotrop abdestilliert. Nach Abkühlen auf 100°C läßt sich durch Wasserzugabe das Alkalikarbonat bequem abtrennen. Das Produkt kristallisiert beim weiteren Abkühlen aus, wird durch Absaugen bzw. Zentrifugieren abgetrennt und durch einmalige Umkristallisation aus n-Butanol auf einfache Weise gereinigt.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß man bei einer sehr kurzen Reaktionszeit eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute erreicht. Bei einem Zehntel der Reaktionszeit und einem dreißigfachen Raum-Zeit-Durchsatz (bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) gegenüber der US-PS 3 196 157 erreicht man Reinausbeuten von 75–80% der Theorie, wobei die Verwendung eines Katalysators nicht erforderlich ist.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens gehen auch aus folgender Gegenüberstellung hervor:

Parameter	US-PS	erfindungsgemäßes Verfahren
Reinausbeute	nicht angegeben	75–80 %
Katalysator	KJ	nicht erforderlich
Lösungsmittel	4-Methyl-pentan-2	höherer Alkohol, z. B. PC-Alkohol
Molverhältnis		
Amin:Chlorid	1:1,375	1:1
Konzentration		
Amin:(Mol/kg)		
Lösungsmittel	0,1	0,27
Reaktionszeit	65 Stunden	6 Stunden
Raum-Zeit-Durchsatz (+)	0,00154	0,045
$\triangle$	1	30

$$+) = \frac{\text{Mol Amin}}{\text{kg Lösungsmittel} \times \text{Zeit (h)}}$$

Ausführungsbeispiel

In 3,15l PC-Alkohol werden nacheinander 190g 1-(4-Piperidyl)-2-Benzimidazolinon-Hydrochlorid-Monohydrat, 196,5g 1-Chlor-4,4-bis-(4-fluorphenyl)-butan und 450g wasserfreie Soda eingetragen. Unter Rühren heizt man auf 130°C, wobei ein Wasser-PC-Alkohol-Azeotrop abdestilliert. Danach erhöht man auf ca. 155°C Innentemperatur und rührt 6 Stunden. Nach Kühlung auf 90°C läßt man 2l Wasser mit 80–90°C unter Rühren einfließen. Die noch warme organische Phase wird abgetrennt, nochmals mit 0,5l heißem Wasser gewaschen und zur Kristallisation unter Rührung gekühlt. Man saugt vom ausgefallenen Rohprodukt ab und engt die Mutterlauge ein, wobei weiteres Produkt anfällt. Die gesamte Menge wird aus 1,8l Butanol umkristallisiert. Ausbeute 242g (75% der Theorie), Fp. 217–220°C