



**URZĄD  
PATENTOWY  
PRL**

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

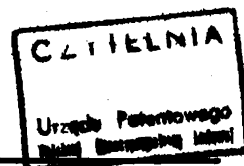
Zgłoszono: 20.07.76 (P. 191309)

Pierwszeństwo: 21.07.75 dla zastrz. 1  
17.05.76 dla zastrz. 2  
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.07.79

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1983

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 401/04  
C07D 401/14  
C07D 413/04  
C07D 413/14  
C07D 417/04  
C07D 417/14  
//A61K 31/445



Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Janssen Pharmaceutica N.V.,  
Beerse (Belgia)

## **Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-(benzazolilo-alkilo)-piperydyny**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-(benzazolilo-alkilo)-piperydyny oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Znane były liczne pochodne piperydyny podstawione rodnikami benzazolilo-alkilowym i indolilo-alkilowym oraz pewne benzazole podstawione rodnikiem aminoalkilowym, z których część posiadała aktywność farmakologiczną, np. aktywność przeciwdepresyjną, przeciwkonwulsyjną, przeciwhistaminową lub przeciwskurczową. Wśród innych różnic, związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od znanych związków rodzajem odnośnego benzazolilu i/lub członem podstawionej piperydyny.

Niektóre związki znane można znaleźć w następujących źródłach: Int. Pharmacopsychist. 1968 (1), str. 214; C.A., 64, 2093 b (1966); C.A., 72, 111466 (1970); C.A., 81 120632 b (1974); opis patentowy Francji nr 2042321 (derw. Fr. Week S 16, Pharm. str. 12) i opis patentowy Belgii nr 753 472.

Nowe pochodne 1-(benzazolilo-alkilo)-piperydyny, wytwarzane sposobem według wynalazku, przedstawia wzór I, w którym R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> każdy oznacza niezależnie atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub rodnik trójfluorometylowy, B oznacza dwuwartościową grupę o wzorze —N(L)—C(=O)—, w którym L oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkilokarbonylowy, niższy rodnik alkenylowy albo grupę ochronną; albo B oznacza grupę o wzorze —S—C(=O)—, —O—C(=O)—, —N=N— i —N=CH—, a wspomniane grupy dwuwartościowe łączą się z pierścieniem benzenowym swoim heteroatomem; R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru lub grupę metylową; m i n oznaczają liczby całkowite od 1 do 2 (włącznie); a rodnik o wzorze 5 oznacza:

— rodnik o wzorze 5a, w którym R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy; a R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub trójfluorometylowy; albo

— rodnik o wzorze 5b, w którym R<sup>7</sup> i R<sup>8</sup> każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub trójfluorometylowy; Y oznacza atom tlenu lub siarki; M oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkilokarbonylowy, a przerywana linia wskazuje na ewentualne podwójne wiązanie między 3 i 4 atomem węgla pierścienia piperydyny pod warunkiem jednak, że kiedy Y oznacza atom siarki, to wtedy istnieje tylko pojedyncze wiązanie między 3 i 4 atomem węgla pierścienia piperydyny, a M oznacza wtedy atom wodoru; albo

— rodnik o wzorze 5c, w którym R<sup>9</sup> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub trójfluorometylowy, a R<sup>10</sup> oznacza atom wodoru lub atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową.

Użyte w opisie określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza rodniki o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu o 1–5 atomach węgla, takie jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, 1-metyloetylowy, butylowy,

pentyłowy i tym podobne; „niższy rodnik alkenylowy” oznacza rodniki alkenylowe o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu o 2–5 atomach węgla, takie jak rodnik 1-metyloetylenowy, propen-2-ylowy, buten-2-ylowy, buten-3-ylowy, penten-2-ylowy i tym podobne; termin „atom chlorowca” obejmuje chlorowce o ciężarze atomowym mniejszym niż 127, to znaczy oznacza atom fluoru, chloru, bromu i jodu.

Związki o wzorze 1 wytwarza się w reakcji reaktywnego estru o wzorze 2, w którym X oznacza reaktywną estrową grupę funkcyjną odpowiedniego alkoholu, taką jak na przykład atom chlorowca, grupa metanosulfonylowa, 4-metylobenzenosulfonylowa i tym podobne, z odpowiednią pochodną piperydyny o wzorze 3, w którym grupa o wzorze 5 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę przedstawia schemat 1.

Powyższą reakcję kondensacji prowadzi się korzystnie w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, na przykład w niższym alkoholu, takim jak metanol, etanol, propanol, butanol i inne podobne; węglowodórze aromatycznym, na przykład w benzenie, metylobenzenie, dwumetylobenzenie i tym podobne; w ketonie, takim jak 4-metylo-pentanon-2, eterze, takim jak dioksan-1,4, eter etylowy i tym podobne; N,N-dwumetyloformamidzie, nitrobenzenie i podobne. Dodanie odpowiedniej zasady, takiej jak węglan lub wodorowęglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych można wykorzystać do zobojętnienia kwasu, wydzielonego podczas reakcji. W charakterze reakcji można dodać niewielką ilość odpowiedniego jodku metalu, na przykład NaJ lub KJ, szczególnie wówczas, gdy reaktywnym estrem o wzorze 2 jest chlorek. Nieco podwyższone temperatury są odpowiednie dla zwiększenia szybkości reakcji i korzystnie przeprowadza się reakcję w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Produkty reakcji oddziela się od środowiska i jeśli zachodzi potrzeba, oczyszcza się dalej metodami znanymi.

Związki objęte wzorem 1, które można przedstawić wzorem 4, w którym  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m, n i grupy o wzorze 5 mają podane wyżej znaczenie, a L oznacza grupę ochraniającą; na drodze usunięcia wyżej wymienionej grupy ochraniającej przy użyciu konwencjonalnych, znanych metod, można przekształcić w związki o wzorze 4, w którym L oznacza atom wodoru. Przykładami takich znanych grup ochraniających są między innymi niższa grupa alkiloksykarbonylowa, 4-metylobenzenosulfonylowa, metanosulfonylowa oraz korzystnie podstawiona grupa etenylowa o wzorze  $R^{12}-CH=C(R^{11})-$ , w którym  $R^{11}$  i  $R^{12}$  mogą reprezentować różne grupy, ale w którym  $R^{11}$  jest korzystnie niższym alkilem, a  $R^{12}$  jest korzystnie atomem wodoru, niższym alkilem lub fenylem. W przypadku, gdy grupą chroniącą jest niższa grupa alkiloksykarbonylowa, 4-metylobenzenosulfonylowa lub metanosulfonylowa, można ją łatwo usunąć na drodze hydrolizy alkalicznej, natomiast gdy grupą chroniącą jest podstawiona grupa etenylowa, wygodnie jest ją wyeliminować, poddając odpowiedni produkt o wzorze 4 hydrolizie kwasowej. Do tej hydrolizy kwasowej, w celu usunięcia podstawionej grupy etenylowej ze związku o wzorze 4, można stosować szeroki wachlarz kwasów protonowych, obejmujący kwasy mineralne, takie jak solny, bromowodorowy, siarkowy, azotowy i fosforowy oraz organiczne, takie jak octowy, propionowy i im podobne. Ponadto reakcję można prowadzić w obojętnych dla niej rozpuszczalnikach organicznych, jakie powszechnie stosuje się w tego typu reakcjach hydrolitycznych, na przykład w metanolu, etanolu, propanonie-2 i tym podobnych.

Materiały wyjściowe, stosowane w wymienionych syntezach, można wytworzyć według niżej podanych metod opisanych w przykładach I–XXVIII.

Substraty o wzorze 3, przedstawione wzorami 3a, 3b i 3c i metody ich wytwarzania można znaleźć w odpowiednio następujących odsyłaczach:

- związek o wzorze 3a w opisie patentowym St.Zjedn.Am.Pł. nr 3 238 216;
- związek o wzorze 3b w opisie patentowym St.Zjedn.Am.Pł. nr 3 161 645 i opisie patentowym Belgii nr 830 403;
- związek o wzorze 3c w opisach patentowych St.Zjedn.Am.Pł. nr 3 518 276 i nr 3 575 990.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można przekształcać w ich sole addycyjne z kwasami, mające terepeutyczne zastosowanie przez potraktowanie odpowiednim kwasem, na przykład nieorganicznym, takim jak kwas chlorowcowodorowy, na przykład solny, bromowodorowy i podobne; i kwas siarkowy, azotowy, fosforowy i im podobne; lub kwasem organicznym, takim jak octowy, propionowy, hydroksyoctowy, 2-hydroksypropionowy, 2-ketopropionowy, malonowy, etanodwukarboksylowy, maleinowy, fumarowy, 2-hydroksyetanodwukarboksylowy, 1,2,3-dwuhydroksyetanodwukarboksylowy, 2-hydroksy-propanotrójkarboksylowy-1,2,3, benzoesowy,  $\beta$ -fenylo-akrylowy,  $\alpha$ -hydroksyfenylooctowy, 4-metylobenzenosulfonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, cykloheksanosulfaminowy, 2-hydroksybenzoesowy, 4-amino-2-hydroksybenzoesowy i tym podobne kwasy. Również związek w postaci soli można przekształcić w postać wolnej zasady, traktując go alkaliami.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 i ich terapeutycznie czynne sole addycyjne z kwasami posiadają silne działanie przeciwwymiotne, co udowodnione zostało ich zdolnością do wstrzymywania wywołanych morfiną wymiotów u psów. Stosowaną metodę opisali wcześniej P.A.J. Janssen i C.J.E. Niemegeers w *Arzneim-Forsch. (Drug Res)*, 9 765–767 (1959).

Związki wymienione poniżej podawano podskórnie psom w różnych dawkach i w godzinę później zwierzętom podawano normalną dawkę morfiny (podskórną) wynoszącą 0,31 mg/kg.

Tablice I-IV podają wartości  $ED_{50}$  przedstawiają dawkę, która chroni 50% zwierząt przed wymiotami. Jest zrozumiałe, że związki podane w tablicach I-IV nie są umieszczone w celu ograniczenia wynalazku do tego, lecz tylko do przykładowego ukazania wybitnych właściwości przeciwwymiotnych wszystkich związków objętych wzorem I.

Biorąc pod uwagę użyteczną aktywność przeciwwymiotną, związki wytwarzane sposobem według wynalazku można formować w różne formy leku w celach podawania. W celu sporządzenia mieszanek farmaceutycznych efektywnych przeciwwymiotnie, ilość poszczególnego związku w postaci zasady lub soli addycyjnej z kwasem, jako składnika aktywnego, łączy się z dopuszczalnym farmaceutycznie nośnikiem, mogącym przybierać szeroki zakres form w zależności od formy leku pożądanej do podawania. Pożądane jest, aby mieszanki farmaceutyczne miały postać odpowiednią do jednostkowego dawkowania, korzystnie, dla podawania doustnego, doodbytniczego, względnie wstrzykiwania pozajelitowego. Na przykład, w przygotowaniu mieszanek do dawkowania doustnego, można wykorzystać którykolwiek ze zwykłych mediów farmaceutycznych, takich jak woda, glikole, oleje, alkohole i tym podobne, w przypadku ciekłych preparatów doustnych, takich jak zawiesiny, syropy, eliksiry i roztwory; względnie stałe nośniki, takie jak skrobia, cukry, kaolin, substancje poślizgowe, środki wiążące, środki rozpraszające i tym podobne, w przypadku proszków, pigułek, kapsułek i tabletek. Ze względu na wygody w podawaniu, tabletki i kapsułki są najkorzystniejszymi formami do jednostkowego doustnego dawkowania i w tym przypadku używa się oczywiście stałe nośniki farmaceutyczne. Dla mieszanek pozajelitowych nośnik będzie zwykle zawierać sterylną wodę, co najmniej w dużej części, chociaż można preparować na przykład inne składniki, w których nośnik zawiera roztwór soli, roztwór glikozy lub mieszaninę roztworu soli i glikozy. Można także preparować zawiesiny do wstrzyknięć i w tym przypadku używa się odpowiednie ciekłe nośniki, czynniki zawiesinotwórcze i inne podobne substancje. Sole addycyjne z kwasami związków o wzorze I, dzięki zwiększonej rozpuszczalności w wodzie w porównaniu z odpowiednią formą zasadową, są oczywiście bardziej odpowiednie w przygotowaniu mieszanek wodnych.

Jest szczególnie korzystnie formować wyżej omawiane mieszanki farmaceutyczne po postaci jednostkowego dozowania, dla wygody podawania i jednorodności dawki. Postać (forma) pojedynczej dawki odnosi się do fizycznie łagodnych jednostek odpowiednich jako dawki jednostkowe, zawierających, każda z osobna, z góry oznaczoną ilość składnika aktywnego, obliczonego tak, aby dać pożądany efekt terapeutyczny, w połączeniu z wymaganym farmaceutycznym nośnikiem. Przykładami takich form dawek jednostkowych są tabletki (włączając w to tabletki nacięte lub powleczone), kapsułki, pigułki, pakietki z proszkiem, wafelki, roztwory lub zawiesiny do iniekcji, porcje o zawartości łyżeczki do herbaty, porcje o zawartości łyżki stołowej i podobne i ich paczkowane wielokrotności. Ilość aktywnego składnika, przypadająca na pojedynczą dawkę, będzie wynosić 0,25 mg–100 mg, a korzystnie 1–30 mg.

Następujące przykłady są ilustracją wynalazku, lecz nie ograniczają jego zakresu. Wszystkie części w opisie są wagowe, jeżeli nie podano inaczej.

**Przykład I.** Mieszaninę 100 części 1-chloro-2-nitro-4-(trójfluorometylo)-benzenu, 90 części 3-amino-propanolu-1 i 200 części butanolu miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i ogrzewa przez całą noc. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i odparowuje. Do pozostałości dodaje się wodę i całość zakwasza roztworem HCl. Produkt poddaje się ekstrakcji metylobenzenem. Ekstrakt suszy się, filtruje i odparowuje. Stałą pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego. Produkt odfiltrowuje się i suszy, otrzymując 141 części (100%) 3-[(2-nitro-4-/trójfluorometylo /fenylo)amino]-propanolu-1.

**Przykład II.** Postępując tak jak w przykładzie I i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się: 3-(/4-metylo -2-nitrofenylo/ amino)-propanol-1 jako pozostałość, 3-(/4,5-dwuchloro -2-nitrofenylo/ -amino)-propanol-1, temperatura topnienia  $97^{\circ}\text{C}$  i 3-(/2-chloro-6-nitrofenylo/-amino)-propanol-1 jako pozostałość.

**Przykład III.** Mieszaninę 70 części 3-(/4-metylo-2-nitrofenylo/amino)-propanolu-1 i 400 części metanolu uwodarnia się pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej z 10 częściami 10% katalizatora, którym jest pallad na węglu drzewnym jako nośniku. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odfiltrowuje się i przesącz odparowuje, otrzymując 54 części (91%) 3-(/2-amino-4-metylofenylo/amino)-propanolu-1 jako pozostałość.

**Przykład IV.** Mieszaninę 141 części 3-[(2-nitro-4-/trójfluorometylo/fenylo)amino]-propanolu-1 i 1200 części metanolu uwodarnia się pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej z 15 częściami niklu Raney'a jako katalizatora. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odfiltrowuje się i przesącz odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego, otrzymując 110 części (100%) 3-[(2-amino-4 /trójfluorometylo/ fenylo)amino]-propanolu-1.

**Przykład V.** Postępując tak jak w przykładzie IV i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się: chlorowodorek 3-(/amino- 4,5-dwuchlorofenylo /amino)-propanolu-1, temperatura topnienia  $\pm 185^{\circ}\text{C}$ , 3-(/2-amino -6-chlorofenylo) amino/-propanol-1 jako pozostałość i 3-(/ 2-amino-4-chlorofenylo/ amino)-propanol-1 jako oleistą pozostałość.

**Przykład VI.** Do mieszanego i chłodzonego roztworu 54 części 3-(/2-amino-4-metylofenylo)amino/-propanolu-1 w 30 częściach 10% roztworu HCl i 200 częściach wody wkrapla się roztwór 28 części cyjanianu potasu w 50 częściach wody w temperaturze poniżej 10°C. Po zakończeniu wkraplania, mieszanie kontynuuje się najpierw przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej i następnie przez 24 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej, poddaje się produkt ekstrakcji tróchlorometanem. Ekstrakt przemywa się 5% roztworem HCl, filtruje i odparowuje się. Pozostałość krystalizuje się z 4-metylo-pentanonu-2, otrzymując 19,5 części (31%) 1,3-dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -5-metylo-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 114,1°C.

**Przykład VII.** Postępując tak jak w przykładzie VI i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się: 1,3-dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -5- (trójfluorometylo) -2H-benzimidazolon-2, 5,6-dwuchloro- 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolon-2, temperatura topnienia 174,7°C, 4-chloro-1,3-dwuhydro-3- (3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolon-2 i 5-chloro-1,3- dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolon-2, temperatura topnienia 148,8°C.

**Przykład VIII.** Do mieszanego roztworu 18,5 części 1,3-dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -5-metylo-2H-benzimidazolonu-2 w 325 częściach dwuchlorometanu dodaje się 11,9 części trójetyloaminy. Następnie powoli wkrapla się 11,5 części chlorku metanosulfonylu. Po zakończeniu wkraplania, mieszanie kontynuuje się przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą, suszy, filtruje i odparowuje. Stałą pozostałość poddaje się krystalizacji z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 15 części (58%) metanosulfonianu 1,3-dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -5-metylo-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 125°C.

**Przykład IX.** Postępując tak jak w przykładzie VIII i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się: metanosulfonian 3-(5,6-dwuchloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo)propyłu, jako oleistą pozostałość, metanosulfonian 3-(7-chloro- 2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo)propyłu i metanosulfonian 3-(5-chloro- 2,3-dwuhydro-2- keto-1H-benzimidazol -1-ilo)propyłu, temperatura topnienia  $\pm 140^{\circ}\text{C}$ .

**Przykład X.** Mieszaninę 30 części 1H-benzimidazolu, 49 części 2-(4-chlorobutoksy)-tetrahydro-2H-piranu, 21 części KOH i 200 części etanolu miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej, sączy się, a przesącz odparowuje się. Pozostałość miesza się w wodzie i zakwasza rozcieńczonym roztworem HCl. Całość miesza się i ogrzewa przez 30 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, produkt poddaje się ekstrakcji metylobenzenem. Fazę wodną oddziela się i alkalizuje  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Produkt ekstrahuje się dwuchlorometanem. Ekstrakt suszy się, sączy się i odparowuje, otrzymując 50 części 1H-benzimidazolo-butanolu-1, jako oleistą pozostałość.

**Przykład XI.** Do mieszaniny 23 części 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropylo)-5-(trójfluorometylo)-2H-benzimidazolonu-2 w 150 częściach tróchlorometanu, mieszaney za pomocą mieszađła, wkrapla się 32 części chlorku sulfinyłu. Po zakończeniu wkraplania, całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i mieszanie kontynuuje się przez 1 godzinę w tej temperaturze. Po ochłodzeniu, mieszaninę reakcyjną odparowuje się i pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego, otrzymując 14 części (56%) 1-(3-chloropropylo) -1,3-dwuhydro-5- (trójfluorometylo)-2H-benzimidazolonu-2.

**Przykład XII.** Postępując tak jak w przykładzie XI i stosując równoważną ilość odpowiedniego hydroksyzwiązku jako substrat, wytwarza się następujące chlorki: 5-chloro-1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2, 6-chloro-1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2, temperatura topnienia 122°C, i 1-(4chlorobutylo)-1H-benzimidazol, jako oleistą pozostałość.

**Przykład XIII.** Do mieszaney w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 35 części 4-fluoro-1,2-dwuaminobenzenu w 270 częściach dwumetylobenzenu, wkrapla się w ciągu 2 godzin roztwór 57 części  $\alpha$ -acetylo-fenylooctanu etylu w 90 częściach dwumetylobenzenu, podczas gdy w tym samym czasie oddestylowuje się utworzoną wodę i etanol (oddzielacz wody). Mieszaninę reakcyjną odparowuje się i pozostałość krystalizuje z propanolu-2. Produkt odfiltrowuje się i oczyszcza chromatograficznie na żelu krzemionkowym (silikażel), stosując jako eluent mieszaninę tróchlorometanu i metanolu w stosunku objętościowym 98:2. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje, otrzymując 11 części 6-fluoro-1,3-dwuhydro-1- (1-metylo-2-fenyloetenilo) -2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 190°C.

**Przykład XIV.** Do mieszanego roztworu 8,5 części 1,3-dwuhydro-1-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2 w 45 częściach N,N-dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 1,7 części wodorku sodu w 78% zawiesinie. Po mieszanii przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, całość oziębia się do temperatury 0-5°C i powoli wkrapla się 8,65 części 1-bromo-3-chloropropanu. Po zakończeniu wkraplania, mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do rozkruszonego lodu i produkt ekstrahuje metylobenzenem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy, filtruje i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z propanolu-2, otrzymując 5,5 części (44%) 1-(3-chloropropylo)- 1,3-dwuhydro-3- (1-metyloetenilo) -2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 115°C.

Przykład XV. Do gorącej (55°C) mieszaniny 22,2 części 1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-3-(1-metylo-2-feniloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, 3 części chlorku N,N,N-trójetylbenzylamoniumowego i 112,5 części 60% roztworu NaOH, mieszanej za pomocą mieszadła, wkrapla się 15,8 części 1-bromo-3-chloropropanu (reakcja nieznacznie egzotermiczna). Po zakończeniu tej operacji, mieszanie prowadzi się jeszcze przez 5 godzin w temperaturze 55°C. Po ochłodzeniu, dodaje się wodę i oleisty produkt ekstrahuje się metylobenzenem. Ekstrakt suszy, się filtruje i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z eteru izopropylowego, otrzymując, po wysuszeniu, 25 części (88,5%) 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-3-(1-metylo-2-feniloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 98°C.

Przykład XVI. Postępując tak jak w przykładzie XV i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się: 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-3-(2-propenilo)-2H-benzimidazolon-2, jako pozostałość, 1-(3-chloro-2-metylopropilo)-1,3-dwuhydro-3-(1-metylo-etenilo)-2H-benzimidazolon-2, jako pozostałość i 1-(3-chloropropilo)-5-fluoro-1,3-dwuhydro-3-(1-metylo-etenilo)-2H-benzimidazolon-2, jako pozostałość, i 1-(3-chloropropilo)-5-fluoro-1,3-dwuhydro-3-(1-metylo-2-feniloetenilo)-2H-benzimidazolon-2, jako oleistą pozostałość.

Przykład XVII. Roztwór 13 części 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-3-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2 w 6 częściach roztworu HCl i 40 częściach etanolu miesza się przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się i stałą pozostałość krystalizuje z propanolu-2, otrzymując 9,5 części (90%) 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 115°C.

Przykład XVIII. Mieszaninę 25 części 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-3-(1-metylo-2-feniloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, 165 części 6n roztworu HCl i 160 części etanolu miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w tróchlorometanie. Roztwór ten suszy się, filtruje i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eteru izopropylowego i propanolu-2, otrzymując, po wysuszeniu, 16 części (94,7%) 1-(3-chloropropilo)-1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 140°C.

Przykład XIX. Roztwór 180 części 3-/2-nitrofenilo/amino)-propanolu-1 w 200 częściach metanolu i 100 częściach 10n roztworu HCl poddaje się uwodornieniu pod normalnym ciśnieniem i temperaturze 50°C, w obecności 5 części 10% katalizatora, którym jest pallad osadzony na węglu drzewnym. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru (3 mole), reakcję uwodornienia przerywa się. Katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje się. Pozostałość (głównie chlorowodorek 3-/2-aminofenilo/amino)-propanolu-1 rozpuszcza się w 500 częściach wody. Do tego roztworu dodaje się roztwór 88,8 części izocyjanianu potasu w 150 częściach wody i całość miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i produkt ekstrahuje się tróchlorometanem. Ekstrakt suszy się i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 250 częściach wrzącej wody, traktuje aktywowanym węglem drzewnym i poddaje krystalizacji w temperaturze pokojowej. Osad odsącza się i rekrystalizuje się z 400 części wody, następnie rekrystalizuje się z octanu etylu, otrzymując 58 części wodzianu 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropilo)-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 48–65°C.

Do roztworu 52,5 części wodzianu 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropilo)-2H-benzimidazolonu-2 w 200 częściach pirydyny wkrapla się 63 części chlorku metanosulfonylu. Mieszaninę miesza się i oziębia na powietrzu w ciągu 2 godzin. Pirydynę odparowuje się. Do pozostałości dodaje się 500 części wody i powstały osad odsącza się. Rozpuszcza się go w 350 częściach tróchlorometanu. Ten roztwór suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje się. Pozostałość krystalizuje się z 40 części metylobenzenu, otrzymując 25,5 części metanosulfonianu 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropilo)-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 118–120°C.

Do roztworu 0,5 części sodu w 40 częściach absolutnego etanolu dodaje się na zimno 5,4 części metanosulfonianu 1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropilo)-2H-benzimidazolonu-2. Całość miesza się do chwili, kiedy cała stała substancja przejdzie do roztworu. Roztwór miesza się dalej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną odsącza się od nieorganicznego materiału, a przesącz odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w 80 częściach metylobenzenu, ogrzewa do wrzenia (zagotowuje) z węglem aktywowanym, sączy się, a przesącz odparowuje ponownie. Stałą pozostałość przemywa się zimnym metylobenzenem i krystalizuje z 16 części metylobenzenu, otrzymując 2,6 części 3,4-dwuhydro-2H-[1,3]okszazyno[3,2-a]benzimidazolu, temperatura topnienia 116,5–118,5°C.

Do roztworu 5,7 części 3,4-dwuhydro-2H-[1,3]okszazyno[3,2-a]benzimidazolu w 80 częściach propanonu-2 dodaje się 5,7 części jodku metylu i całość miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny. Następnie dodaje się drugą porcję 5,7 części jodku metylu i całość dalej miesza, ogrzewając pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny. Rozpuszczalnik odparowuje się, otrzymując 1,3-dwuhydro-1-(3-jodopropilo)-3-metylo-2H-benzimidazolon-2, jako oleistą pozostałość.

**Przykład XX.** Mieszaninę 84 części estru etylowego kwasu 4-(4-chloro-2-nitrofenylo/ amino) - piperidynokarboksyowego-1 i 750 części 48% roztworu HBr w wodzie miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa wodą, i eterem naftowym i suszy się, otrzymując 71 części (81%) bromowodorku N-(4-chloro-2-nitrofenylo) -4-aminopiperidyny, temperatura topnienia 275°C.

Mieszaninę 105 części 1-(3-chloropropylo) -1,3-dwuhydro-3- (1-metyloetenylo) -2H-benzimidazolonu-2, 71 części bromowodorku N- (4-chloro-2-nitrofenylo) -4-aminopiperidyny, 53 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,2 części KJ i 320 części 4-metylopentanonu-2 miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, dodaje się wodę i rozdziela się warstwy. Fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje się, otrzymując 98,5 części (100%) 1-(3-[4- (/4-chloro -2- nitrofenylo/ amino) - piperidyn -1- ylo]propylo) -1,3-dwuhydro-3- (1-metyloetenylo) -2H- benzimidazolon-2 jako pozostałość.

Roztwór 98,5 części 1-(3-[4- (/4-chloro-2-nitrofenylo/ -amino) -piperidyn -1-ylo] -propylo) -1,3-dwuhydro-3- (1-metyloetenylo) -2H-benzimidazolonu-2 w 360 częściach metylobenzenu zakwasza się propanolem-2, uprzednio nasyconym gazowym chlorowodorem. Po chwilowym gotowaniu, strąca się olej. Fazę górną dekantuje się, a pozostały olej dysperguje się w wodzie. Zawiesinę alkaliczuje się stężonym roztworem  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Produkt ekstrahuje się metylobenzenem. Ekstrakt suszy się, sączy się i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z 4-metylopentanonu-2. Produkt sączy się i suszy, otrzymując 68 części (75,5%) 1-(3-[4- (/4-chloro-2-nitrofenylo/ amino) -piperidyn -1-ylo] propylo) -1,3-dwuhydro-2H- benzimidazolonu-2.

Mieszaninę 21,5 części 1-(3-[4- (/4-chloro-2-nitrofenylo/ amino) -piperidyn-1-ylo] propylo) -1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolonu-2 i 240 części metanolu uwodarnia się pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej z 5 częściami niklu Raney'a, jako katalizatora. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje się otrzymując 20 części (100%) 1-(3-[4- (/2-amino-4-chlorofenylo/ amino) -piperidyn-1-ylo ]-propylo) -1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolonu-2, jako pozostałość.

**Przykład XXI.** Mieszaninę 21,5 części 1-(3-[4- (/4-chloro-2-nitrofenylo/ amino) -piperidyn-1-ylo]propylo) -1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolonu-2 i 240 części metanolu uwodarnia się pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej z 10 częściami 10% palladu osadzonego na węglu drzewnym. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje się, otrzymując 18,5 części (100%) 1-(3-[4- (/2-amino-4-chlorofenylo/ amino) -piperidyn-1- ylo]-propylo) -1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolonu-2, jako pozostałość.

**Przykład XXII.** Do mieszaniny mieszaniny 39,2 części 3-(2-nitrofenylo) amino-propanolu-1 i 225 części trójchlorometanu wkrapla się 35,7 części chlorku siarczyny (reakcja egzotermiczna: temperatura rośnie do 45°C). Po zakończeniu wkrapiania, mieszaninę prowadzi się jeszcze przez 6 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się, otrzymując 43 części (100%) N- (3-chloro-propylo) -2-nitroaniliny, jako pozostałość.

Mieszaninę 43 części N-(3-chloropropylo) -2-nitroaniliny, 47,8 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperidyn-4-ylo) -2H-benzimidazolonu-2, 30,3 części N,N-dwuetyletoaminy i 180 części N,N-dwumetyloacetamidu miesza się i ogrzewa przez 6 godzin w temperaturze 100°C. Strącony produkt odsącza się, przemywa wodą i eterem izopropylowym i suszy się, otrzymując 64 części (78,3%) 5-chloro -1,3-dwuhydro-1-[ 1-(3- /2-nitrofenyloamino/ propylo) -piperidyn -4-ylo] -2H- benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 220°C.

Mieszaninę 64 części 5-chloro-1,3-dwuhydro -1- [1- (3-/2- nitrofenyloamino/ propylo) -piperidyn -4-ylo] -2H- benzimidazolonu-2 w 200 częściach metanolu i 225 częściach czterowodorofuranu uwodarnia się pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej z 10 częściami niklu Raney'a, jako katalizatora. Po przereagowaniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odsącza się na filtrze hyflo a przesącz odparowuje się. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny propanolu-2 i etanolu. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 42 części (70,5%) 1-(1-[3- (N- /2-aminofenylo/ amino) propylo] piperidyn -4- ylo) -5-chloro- 1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 196°C.

**Przykład XXIII.** Mieszaninę 6,7 części metanosulfonianu 5-chloro -1,3- dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolonu-2, 4,2 części 4-(4-chlorofenylo)piperidynolu-4, 3,2 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 32 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w temperaturze 50–60°C w ciągu 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem. Wytrącony produkt odsącza się i rozpuszcza w trójchlorometanie. Roztwór przemywa się wodą, suszy się, sączy i odparowuje się. Stałą pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Stałą pozostałość miesza się w małej ilości trójchlorometanu. Produkt odsącza się i krystalizuje z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 2 części (24%) 5-chloro-1- [3-(4-/4-chlorofenylo/ -4-hydroksy-piperidyn-1-ylo)propylo] -1,3-dwuhydro -2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 190,8°C.

Przykład XXIV. Mieszaninę 3,58 części 1-(3-chloro-propylo) -1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo -2H-benzimidazolonu-2, 3,17 części 4-(4-chlorofenylo)-piperydynolu-4, 5,3 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,2 części KJ i 160 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z rozdzielaczem wody przez 24 godziny. Po ostudzeniu, dodaje się wody i rozdziela się warstwy. Fazę organiczną suszy się, sączy się i odparowuje. Pozostałość przekształca się w chlorowoderek w metanolu i propanolu-2. Sól odsącza się i suszy, otrzymując 1,7 części chlorowodoru 1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia  $260,8^\circ\text{C}$ .

Przykład XXV. Mieszaninę 2,3 części 1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2, 2,12 części 4-(4-chlorofenylo)piperydynolu-4, 3,2 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,1 części KJ i 80 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 36 godzin. Po oziębieniu do temperatury pokojowej, dodaje się wody i rozdziela się warstwy. Fazę organiczną suszy się, sączy się i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Pozostałość krystalizuje się z metylobenzenu, otrzymując 1 część (26%) 1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia  $134,2^\circ\text{C}$ .

Przykład XXVI. Postępując tak jak w przykładzie XXV i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się następujące związki: 6-chloro-1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia  $180,6^\circ\text{C}$ ; 1-[3-(4-(4-chloro-3-trójlfluorometylo/-fenylo)-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)-propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia  $189,2^\circ\text{C}$ ; 1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-3-(propen-2-ylo)-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia  $141,3^\circ\text{C}$ ; 1-[4-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)butylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia  $160,6^\circ\text{C}$  i 1-(3-/1H-benzimidazol-1-ilo/propylo)-4-(4-chlorofenylo)-piperydynol-4; temperatura topnienia  $160^\circ\text{C}$ .

Przykład XXVII. Mieszaninę 5 części 1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-3-(1-metyloctenylo)-2H-benzimidazolonu-2, 3,9 części 4-(4-fluorofenylo)piperydynolu-4, 5,3 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 80 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody przez 48 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej, dodaje się wody i całość alkaliczuje się 15 częściami NaOH (roztworem 60%). Rozdziela się warstwy i fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje się. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w propanonie-2. Roztwór zakwasza się propanolem-2, uprzednio nasyconym gazowym HCl i całość miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut. Rozpuszczalnik odparowuje się i utworzony chlorowoderek rozpuszcza się w wodzie. Wolną zasadą uwalnia się metodą konwencjonalną, działając rozcieńczonym roztworem NaOH. Produkt poddaje się ekstrakcji 4-metylopentanonem-2. Ekstrakt suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z metylobenzenu. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 2,5 części 1-[3-(4/4-fluorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia  $135,4^\circ\text{C}$ .

Przykład XXVIII. Postępując jak w przykładzie XXV i stosując równoważne ilości substratów odpowiednich, wytwarza się ponadto następujące związki: 5-chloro-1-[3-(4/4-chloro-3-trójlfluorometylofenylo)-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo]-propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; 5-chloro-1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)-2-metylopropylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; 5-bromo-1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; 1-[3-(4/4-bromofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; 1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)-propylo]-1,3-dwuhydro-5-(trójlfluorometylo)-2H-benzimidazolon-2; 1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-5,6-dwuchloro-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2 i 5-chloro-1-[3-(4/4-chlorofenylo/-4-hydroksy-piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-3-(propen-2-ylo)-2H-benzimidazolon-2.

Wytwarzanie związków o wzorze I:

Przykład XXIX. Mieszaninę 4,6 części 1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2, 5 części 1-(p-fluorofenylo)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanenu-4, 10 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,2 części KJ i 80 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Po oziębieniu, strącony produkt odsącza się i rozciera dwukrotnie: najpierw we wrzącej mieszaninie 4-metylopentanonu-2 i propanolu-2, a następnie we wrzącym metanolu. Produkt ponownie odsącza się i krystalizuje z mieszaniny N,N-dwumetyloformamidu z wodą, otrzymując 4,5 części 8-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ylo-propylo)-1-/4-fluorofenylo/-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanonu-4; temperatura topnienia  $215,4^\circ\text{C}$ .

Przykład XXX. Postępując tak jak w przykładzie XXIX i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się następujące związki: półwodzian 8-(3-/6-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzi-

midazol -1-ilo/propylo) -1- (4-fluorofenylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanonu-4; temperatura topnienia 233°C; 1-(4-fluorofenylo) -8- (3-/2,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo -2- keto-1H-benzimidazol -1-ilo/ propylo)-1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 245,2°C; 8-[3- (2,3-dwuhydro-2-keto-3 /propen-2-ylo/ -1H-benzimidazol-1-ilo) -propylo] -1-fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5]dekanon-4; temperatura topnienia 114°C; 8-(3- /2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/propylo) -1- (3-/trójfluorometylo/fenylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 198,2°C; 8-(3- /2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/propylo) -1-fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 228°C; 8-(3- /5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H- benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1- (4-fluorofenylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 171,7°C; 8-(3- /6-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto -1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -1-fenylo -1,3,8- triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 255-256°C; 1-(4-fluorofenylo)-8- [3- (2,3-dwuhydro-2-keto-5 /trójfluorometylo/ -1H-benzimidazol-1-ilo) -propylo] -1,3,8- triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 259,7°C; 8- (3- /2,3-dwuhydro -2-keto -1H- benzimidazol-1-ilo /propylo) -3-metylo-1- fenylo -1,3,8- triazaspiro [4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 186°C; 1-(4-chloro-3-metylofenylo) -8-(3-/ 2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1,3,8- triazaspiro[4,5]dekanon-4; temperatura topnienia 208,6°C i 8-(3- /1H-benzimidazol-1-ilo/propylo) -1-fenylo-1,3,8 -triazaspiro[4,5] dekanon-4; temperatura topnienia 191°C.

Przykład XXXI. Mieszaninę 4,2 części metanosulfonianu 4-chloro-1,3-dwuhydro-3- (3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolonu-2, 2,5 części 1-fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5]dekanonu-4, 10 części Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 80 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i dodaje się do niej wody. Strącony produkt odsącza się i krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny N,N-dwumetyloformamidu z wodą, otrzymując 0,8 części (17%) 8-(3- /7-chloro-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1-fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanonu-4, temperatura topnienia 258,4°C.

Przykład XXXII. Postępując tak jak w przykładzie XXXI i prowadząc reakcję w N,N-dwumetyloformamidzie, jako rozpuszczalniku, wytwarza się z odpowiednich substratów następujące związki: 8-(3-/ 5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -1-fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5]dekanon-4; temperatura topnienia 233,7°C; 8-(3- /2,3-dwuhydro-5-metylo-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1-fenylo-1,3,8- triazaspiro [4,5] dekanonu-4; temperatura topnienia 255,5°C.

Przykład XXXIII. Mieszaninę 5 części 1,3-dwuhydro-1-(3-jodopropylo)-3-metylo-2H-benzimidazolonu-2, 3,4 części 1-fenylo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanonu-4, 2,65 części Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 22,5 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i ogrzewa przez 2 godziny w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i wlewa do wody, przy czym wytrąca się olej. Górną fazę wodną dekantuje się, a pozostały olej rozpuszcza w trójchlorometanie. Roztwór suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 5% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje, otrzymując 1 część 8-(3- /1,3-dwuhydro-3-metylo-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1- fenylo-1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanonu-4; temperatura topnienia 164,4°C.

Przykład XXXIV. Mieszaninę 8 części metanosulfonianu 5,6-dwuchloro-1,3-dwuhydro-1- (3-hydroksypropylo) -2H-benzimidazolonu-2, 9,2 części 1-fenylo-1,3,8- triazaspiro[4,5]dekanonu-4 i 90 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się, ogrzewając w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się i do pozostałości dodaje wodę. Całość alkalizuje się NH<sub>4</sub>OH i produkt ekstrahuje się trójchlorometanem. Ekstrakt suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Stałą pozostałość rozciera się w 4-metylopentanonie-2. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 2 części 8-(3- /5,6-dwuchloro-1,3-dwuhydro -2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1-fenylo-1,3,8 -triazaspiro[4,5]dekanonu-4; temperatura topnienia 275,2°C.

Przykład XXXV. Mieszaninę 2,3 części 1-(3-chloropropylo) -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2, 2,5 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1- (piperydyn-4-ylo) -2H-benzimidazolonu-2, 3,2 części Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 części KJ i 80 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje się do niej wody. Nierozpuszczalny produkt odsącza się i oczyszcza chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Pozostałość krystalizuje się z 4-metylopentanonu-2. Produkt odsącza się i rekrystalizuje z mieszaniny N,N-dwumetyloformamidu i wody, otrzymując 1,3 części (30%) 5-chloro-1-[1- (3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro- 2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 242,5°C.

Przykład XXXVI. Postępując tak jak w przykładzie XXXV i stosując równoważne ilości substratów, wytwarza się następujące związki: 5-chloro-1-[1-(3- (2,3-dwuhydro-3- /1-metyloetenyl/ -2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo) -2-metylopropylo] piperydyn-4-ylo) -1,3-dwuhydro- 2H-benzimidazolonu-2, jako oleistą

pozostałość; wodzian 6-chloro-1-[3-(4/5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 179,6°C; izopropanolat 1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 159°C; 6-chloro-1,3-dwuhydro-1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -piperydyn-1-ylo) propylo]-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 273°C; 1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 225°C; 1,3-dwuhydro-1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo) propylo]-5-(trójfluorometylo)-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 263,4°C; 5-chloro-1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo) -propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 253-255°C; 5-chloro-1-(1-[3-(2,3-dwuhydro-2-keto-3-/propen-2-ylo/ -1H-benzimidazol-1-ilo) -propylo]piperydyn-4-ylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 153,4°C; 1-[3-(3,6-dwuhydro-4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/-2H/-piperydyn-1-ylo) -propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 206,6°C; 5-chloro-1-(1-[3-(2,3-dwuhydro-3-/1-metyloetenilo/ -2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo) propylo]piperydyn-4-ylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 165,2°C; 1-[1-(4-/1H-benzimidazol-1-ilo/butylo) -piperydyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 157,1°C.

**Przykład XXXVII.** Mieszaninę 5,3 części 1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-5-metylo-3-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, 4,3 części 1,3-dwuhydro-1-(piperydyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-2, 6,4 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 200 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody. Po oziębieniu dodaje się wodę i rozdziela warstwy. Fazę 4-metylopentanonu-2 suszy się, sączy i odparowuje. Oleistą pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę trójchlorometanu i metanolu o składzie 90:10 (objętościowo). Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje, otrzymując 6 części (67%) 1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo)propylo]-1,3-dwuhydro-5-metylo-3-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, jako oleistą pozostałość.

**Przykład XXXVIII.** Postępując tak jak w przykładzie XXXVII i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się następujące związki:

1-[3-(4/5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo) -propylo]-1,3-dwuhydro-5-metylo-3-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, jako oleistą pozostałość;

3-[3-(4-/5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo) -propylo]-1,3-dwuhydro-5-metylo-1-(1-metyloetenilo)-2H-benzimidazolonu-2, jako oleistą pozostałość;

1-[1-(3-/1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -piperydyn-4-ylo]-5-chloro-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 224°C i

5-chloro-1-[1-(3-/2-keto-3-/2H/-benzoksazol-3-ilo/propylo) -piperydyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 212,3°C.

**Przykład XXXIX.** Mieszaninę 5,4 części 3-/3-bromopropylo/3H/-benzimidazolonu-2, 4,5 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperydyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-2, 5,3 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0,1 części KJ i 200 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody przez 3 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się wodę i oddziela się warstwy. Fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 i propanonu-2. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 2,5 części (31%) 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-[1-(3-/2-keto-/2H/-benzotiazol-3-ilo/-propylo) piperydyn-4-ylo]-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 184,1°C.

**Przykład XL.** Postępując tak jak w przykładzie XXXIX wytwarza się 1-[1-(3-/1H-benzotriazol-1-ilo/propylo) -piperydyn-4-ylo]-5-chloro-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 203,4°C w reakcji 1-(3-bromopropylo)-1H-benzotriazolu z 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperydyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonem-2.

**Przykład XLI.** Mieszaninę 5 części 1,3-dwuhydro-1-(3-jodopropylo)-3-metylo-2H-benzimidazolonu-2, 3,75 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperydyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-2, 2,65 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 22,5 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze 70-80°C w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, wlewa do wody i strącony produkt odsącza się. Rozpuszcza się go w trójchlorometanie. Roztwór suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 3 części (43%) 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-3-metylo-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -piperydyn-1-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 166,5°C.

**Przykład XLII.** Mieszaninę 7,6 części metanosulfonianu 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(3-hydroksypropylo)-2H-benzimidazolonu-2, 5 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperydyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-

2, 5 części  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 63 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 50–60°C przez 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody. Strącony produkt odsącza się, suszy i oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę tróchlorometanu i 10% metanolu. Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Stałą pozostałość krystalizuje się z 4-metylopentanonu-2. Produkt odsącza się i rekrystalizuje z mieszaniny N,N-dwumetyloformamidu z wodą. Ponownie się go sączy i rozpuszcza w mieszaninie 4-metylopentanonu-2 z niewielką ilością N,N-dwumetyloformamidu. Roztwór sączy się do stanu klarownego, a przesącz zatęża się do objętości około 10 części. Koncentrat rozciera się w metanolu. Strącony produkt odsącza się i suszy, otrzymując 1,27 części 5-chloro-1-[3-(4-/5-chloro-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ piperdyn-1-ylo) propylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 229–236°C.

Przykład XLIII. Mieszaninę 7 części 1-(3-chloro-propylo)-5-fluoro-1,3-dwuhydro-3-(1-metylo)-2-fenyletenylo)-2H-benzimidazolonu-2, 5 części 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperdyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-2, 4,25 części  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i 0,1 części KJ oraz 200 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Mieszaninę studzi się do temperatury pokojowej, dodaje się wodę i rozdziela się warstwy. Fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość miesza się i ogrzewa w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc z roztworem 55 części 6N HCl w 40 częściach etanolu. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość umieszcza w wodzie. Całość alkalizuje się  $\text{NH}_4\text{OH}$  i produkt ekstrahuje się tróchlorometanem. Ekstrakt suszy się, sączy i odparowuje się. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na silikażelu, stosując jako eluent mieszaninę tróchlorometanu i metanolu w stosunku 95:5 (objętościowo). Czyste frakcje zbiera się i eluent odparowuje się. Pozostałość przekształca się w chlorowodorek w propanolu-2. Sól sączy się i suszy, otrzymując 1,2 części wodzianu chlorowodoru 1-[3-(4-/5-chloro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -piperdyn-1-ylo) propylo]-5-fluoro-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 250°C.

Przykład XLIV. Postępując tak jak w przykładzie XLIII wytwarza: półwodzian 5-chloro-1-[1-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ butylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 258°C w reakcji 1-(4-chlorobutylo)-1,3-dwuhydro-3-(1-metylo-etenylo)-2H-benzimidazolonu-2 z 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperdyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonu-2 z 5-chloro-1,3-dwuhydro-1-(piperdyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonem-2 i 1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-3-(1-metyloetenylo)-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 174,3°C w reakcji 1-(3-chloropropylo)-1,3-dwuhydro-3-(1-metyloetenylo)-2H-benzimidazolonu-2 z 1-(1-metyloetylo)-3-(piperdyn-4-ylo)-2H-benzimidazolonem-2.

Przykład XLV. Mieszaninę 6 części 1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -piperdyn-1-ylo)-propylo]-1,3-dwuhydro-5-metylo-3-(1-metyloetenylo)-2H-benzimidazolonu-2, 12 części roztworu HCl, 30 części wody i 40 części etanolu miesza się najpierw przez chwilę w temperaturze 50°C, po czym przez godzinę w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się i pozostałość krystalizuje z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 i propanolu-2. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 3,7 części (40%) wodzianu chlorowodoru 1-[3-(4-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/-piperdyn-1-ylo)-propylo]-1,3-dwuhydro-5-metylo-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 251,4°C.

Przykład XLVI. Postępując tak jak w przykładzie XLV wytwarza się następujące odpowiednio podstawione (1-metyloetenylo)-analogi: wodzian chlorowodoru 5-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-5-metylo-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 213,3°C; półwodzian 5-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-6-metylo-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 195,4°C i 5-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/-2-metylopropylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 244°C.

Przykład XLVII. Do mieszanego roztworu 1 części 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2 w 32 częściach etanolu dodaje się roztwór 0,35 części ( $\pm$ ) kwasu 1,2-dwuhydroksy-etanodwukarboksylowego-1,2 w 8 częściach etanolu. Po wymieszaniu, produkt pozostawia się do krystalizacji. Odfiltrowuje się go i suszy, otrzymując 1 część etanolatu 1,2-dwuhydroksy-etanodwukarboksylanu ( $\pm$ ) 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 153,5°C.

Przykład XLVIII. Mieszany roztwór 1 części 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo-piperdyn-4-ylo)-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2 w 20 częściach etanolu nasycy się gazowym HCl. Utworzony chlorowodorek pozostawia się do krystalizacji podczas mieszania. Odsącza się go i suszy, otrzymując 0,6 części (53%) wodzianu chlorowodoru 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-piperdyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 195,7°C.

Przykład XLIX. Roztwór 1 części 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/-propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2 w 40 częściach etanolu zakwasza się propanolem-2, uprzednio nasyconym gazowym HCl. Podczas chłodzenia utworzony chlorowodorek pozostawia się do krystalizacji, otrzymując 1 część (83%) etanolatu chlorowodoru 5-chloro-1-[1-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 213,7°C.

Przykład L. 10,2 części 5-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2 przekształca się w sól kwasu ( $\pm$ ) 1,2-dwuhydroksyetanodwukarboksylowego w 100 częściach wody w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Roztwór traktuje się w ciągu 10 minut mieszaniną 0,5 części węgla aktywowanego i 0,2 częściami hyflo. Ten ostatni odsącza się na hyflo, a przesącz chłodzi aż do utworzenia oleistego osadu. Oleisty produkt została się podczas krótkotrwałego ogrzewania. Całość pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i miesza się w tej temperaturze przez 3 godziny. Produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy się pod próżnią przez 18 godzin, w temperaturze 60°C, otrzymując 10,24 części (85,3%) półwodzianu (R-/R<sup>x</sup>, R<sup>x</sup>/) (+)-1,2-dwuhydroksyetanodwukarboksylanu 5-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 184,1°C;  $[\alpha] = +5,13^\circ$  ( $c = 1\%$  CH<sub>3</sub>OH).

Przykład LI. Postępując tak jak w przykładzie XXIX i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się ponadto następujące związki:

1-(4-chlorofenylo) -8-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/propylo)-1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4;

1-(4-chlorofenylo) -8-(3-/5-chloro-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4;

8-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ -2-metylopropylo) -1-(4-fluorofenylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanon-4;

8-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo)-1-(4-fluorofenylo) -3-metylo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanon-4;

8-(3-/1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -3-etylo-1-(4-fluorofenylo) 1,3,8-triazaspiro [4,5]dekanon-4;

8-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -1-(trójfluorometylofenylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] -dekanon-4; temperatura topnienia 237-244°C;

wodzian 8-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo)- (4-fluoro-3-metylofenylo) -1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanonu-4; temperatura topnienia 167,6°C;

półwodzian 8-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo)-1-(3,4-dwumetylofenylo) -1,3,8-triazaspiro[4,5]dekanonu-4; temperatura topnienia 185,9°C;

wodzian 1-(4-bromofenylo) -8-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ propylo) -1,3,8-triazaspiro [4,5] dekanonu-4; temperatura topnienia 197,4°C;

wodzian chlorowodoru 5-chloro-3-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-4-metylo -2H- benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 298,4°C;

chlorowodorek 1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -piperydyn-4-ylo]-1,3-dwuhydro-5-(trójfluorometylo) -2H-zolonu-2; temperatura topnienia 233°C;

dwuwodzian chlorowodoru 4-chloro-3-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 227,4°C;

1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -piperydyn-4-ylo] -5-fluoro-1,3-dwuhydro -2H- benzimidazolon-2; temperatura topnienia 234°C;

półwodzian 5-chloro-1-[3-(4-/5-fluoro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -piperydyn-1-ylo) -propylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 219,1°C;

półwodzian-izopropylat (2:1) chlorowodoru 6-chloro-1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo) -piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2, temperatura topnienia 256,2°C;

izopropylat chlorowodoru (2:1) 5-fluoro-1-[3-(4-/5-fluoro-2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -piperydyn-1-ylo) -propylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolonu-2; temperatura topnienia 243,7°C;

1-[1-(3-/2,3-dwuhydro-2-keto-1H-benzimidazol-1-ilo/ -propylo)-piperydyn-4-ylo] -1,3-dwuhydro-5,6-dwumetylo -2H- benzimidazolon-2, temperatura topnienia 300°C.

Przykład LII. Postępując tak jak w przykładzie XXXV i stosując równoważne ilości odpowiednich substratów, wytwarza się ponadto następujące związki:

1-[3-(4-/5,6-dwuchloro-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ piperydyn-1-ylo) -propylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazolon-2; temperatura topnienia 263°C;

5-bromo-1-[3- (4 /5-chloro-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-1-ilo/ -piperydyn-1-ylo) -propylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazol-2; temperatura topnienia 255,6°C i

1-[3- (/5-bromo-1,3-dwuhydro-2-keto-2H-benzimidazol-ilo/ -piperydyn-1-ylo) -propylo] -1,3-dwuhydro-2H-benzimidazol-2; temperatura topnienia 292,3°C.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami 1-(benzazoliloalkilo)-piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym  $R^1$  i  $R^2$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową albo trójfluorometylową,  $R_3$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową, m i n oznaczają liczbę całkowitą o wartości 1, B oznacza dwuwartościową grupę o wzorze

$\text{—N(L)—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ , w którym L oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową albo niższą grupę alkenylową, przy czym grupa ta połączona jest z pierścieniem benzenowym atomem azotu, a grupa o wzorze 5 oznacza rodnik o wzorze 5a, w którym  $R^4$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową,  $R^5$  oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę trójfluorometylową,  $R^6$  oznacza atom wodoru lub grupę trójfluorometylową lub grupa o wzorze 5 oznacza rodnik o wzorze 5b, w którym  $R^7$  i  $R^8$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, grupę trójfluorometylową, Y oznacza atom tlenu, M oznacza atom wodoru, a linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie pomiędzy 3 i 4 atomem węgla pierścienia piperydynowego, albo grupa o wzorze 5 oznacza rodnik o wzorze 5c, w którym  $R^9$  oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, a  $R^{10}$  oznacza atom wodoru lub grupę trójfluorometylową, **znamienny tym, że** związek o wzorze 2, w którym B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m i n mają wyżej podane znaczenie a X oznacza reaktywną funkcyjną grupę estrową, pochodną odpowiedniego alkoholu poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym grupa o wzorze 5 ma wyżej podane znaczenie w rozpuszczalniku organicznym.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami 1-(benzazoliloalkilo)-piperydyny o wzorze 1, w którym  $R^1$  i  $R^2$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową albo trójfluorometylową,  $R_3$  oznacza atom wodoru albo grupę metylową, m i n każdy oznacza liczbę całkowitą o wartości 1 albo 2, B oznacza dwuwartościową grupę

o wzorze  $\text{—N(L)—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ , w którym L oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową albo niższą grupę alkilokarbonylową, albo B oznacza grupę o wzorze  $\text{—S—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ ,  $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ ,  $\text{—N=N—}$ ,  $\text{—N=CH—}$ , przy czym grupy te łączą się z pierścieniem benzenowym heteroatomem a grupa o wzorze 5 oznacza grupę o wzorze 5a, w którym  $R^4$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową,  $R^5$  i  $R^5$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, albo trójfluorometylową albo grupa o wzorze 5 oznacza grupę o wzorze 5b, w którym  $R^7$  i  $R^8$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową albo grupę trójfluorometylową, Y oznacza atom tlenu lub siarki, M oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową albo niższą grupę alkilokarbonylową, linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie pomiędzy 3 i 4 atomem węgla pierścienia piperydyny, przy czym jeśli Y oznacza atom siarki to między 3 i 4 atomem węgla występuje pojedyncze wiązanie, a M oznacza atom wodoru, albo grupa o wzorze 5 oznacza grupę o wzorze 5c, w którym  $R^9$  oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, albo trójfluorometylową a  $R^{10}$  oznacza atom wodoru albo atom chlo-

rowca, przy czym gdy B oznacza grupę o wzorze  $\text{—N(L)—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ , w którym L oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową a grupa o wzorze 5 oznacza grupę o wzorze 5a, w którym  $R^4$  oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową,  $R^5$  oznacza atom wodoru, atom chlorowca, lub grupę trójfluorometylową,  $R^6$  oznacza atom wodoru lub grupę trójfluorometylową lub grupa o wzorze 5 oznacza rodnik o wzorze 5b, w którym  $R^7$  i  $R^8$  każdy niezależnie oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, grupę trójfluorometylową, Y oznacza atom tlenu, M oznacza atom wodoru, a linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie pomiędzy 3 i 4 atomem węgla pierścienia piperydynowego, albo grupa o wzorze 5 oznacza rodnik o wzorze 5c, w którym  $R^9$  oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, a  $R^{10}$  oznacza atom wodoru lub grupę trójfluorometylową to m i n nie oznaczają liczb całkowitych o wartości 1, **znamienny tym, że** związek o wzorze 2, w którym B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza reaktywną funkcyjną grupę estrową, pochodną odpowiedniego alkoholu, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym grupa o wzorze 5 ma wyżej podane znaczenie, w rozpuszczalniku organicznym i ewentualnie odszczepia się grupę blokującą L.

Tablica I  
Związki o wzorze 6

| L                                   | R <sup>1</sup>    | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>    | Temperatura<br>topnienia °C | ED <sub>50</sub><br>mg/kg s.c. |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| H                                   | H                 | H               | H                 | 228°                        | 0,03                           |
| H                                   | 5—Cl              | H               | H                 | 233°                        | 0,05                           |
| H                                   | 5—HC <sub>3</sub> | H               | H                 | 255,5°                      | 0,06                           |
| CH <sub>3</sub>                     | H                 | H               | H                 | 164,4°                      | 0,08                           |
| CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>3</sub> | H                 | H               | H                 | 114,0°                      | 0,25                           |
| H                                   | H                 | H               | 4—F               | 215,4°                      | 0,04                           |
| H                                   | 5—Cl              | H               | 4—F               | 171,7°                      | 0,015                          |
| H                                   | H                 | H               | 3—CF <sub>3</sub> | 198,2°                      | 0,025                          |
| H                                   | H                 | CH <sub>3</sub> | H                 | 186,0°                      | 0,015                          |

Tablica II  
Związki o wzorze 7

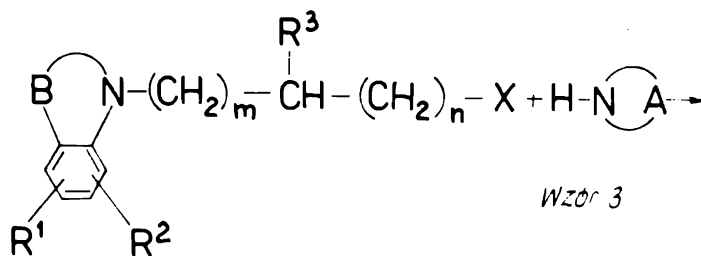
| Temperatura<br>topnienia<br>°C | L                                   | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>  | wzór 8  | R <sup>7</sup> | Sól i postać<br>solwatu               | ED <sub>50</sub><br>mg/kg s.c. |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 225,0°                         | H                                   | H                 | H                 | H               | wzór 9  | H              | —                                     | 0,02                           |
| 253,0°                         | H                                   | 5—Cl              | H                 | H               | "       | H              | —                                     | 0,10                           |
| 159,0°                         | H                                   | 5—CH <sub>3</sub> | 6—CH <sub>3</sub> | H               | "       | H              | CH <sub>3</sub> —CHOH—CH <sub>3</sub> | 0,45                           |
| 244°                           | H                                   | H                 | H                 | CH <sub>3</sub> | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,06                           |
| 242,5°                         | H                                   | H                 | H                 | H               | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,01                           |
| 229–236°                       | H                                   | 5—Cl              | H                 | H               | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,12                           |
| 166,5°                         | CH <sub>3</sub>                     | H                 | H                 | H               | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,16                           |
| 153,4°                         | CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> | H                 | H                 | H               | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,12                           |
| 206,6°                         | H                                   | H                 | H                 | H               | wzór 10 | H              | —                                     | 0,04                           |
| 250°                           | H                                   | 5—F               | H <sup>+</sup>    | H               | wzór 9  | 5—Cl           | HCl H <sub>2</sub> O                  | 0,004                          |
| 213,3°                         | H                                   | 5—CH <sub>3</sub> | H                 | H               | "       | 5—Cl           | HCl H <sub>2</sub> O                  | 0,12                           |
| 165,2°                         | C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub> | H                 | H                 | H               | "       | 5—Cl           | —                                     | 0,20                           |
| 251,4°                         | H                                   | 5—CH <sub>3</sub> | H                 | H               | "       | H              | HCl H <sub>2</sub> O                  | 0,20                           |

Tablica III  
Związki o wzorze 11

| L                                   | R <sup>10</sup> | R <sup>9</sup>    | Temperatura<br>topnienia °C | ED <sub>50</sub><br>mg/kg s.c. |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| H                                   | 4—Cl            | H                 | 134,2°                      | 0,06                           |
| CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> | 4—Cl            | H                 | 141,3°                      | 0,50                           |
| H                                   | 4—Cl            | 3—CF <sub>3</sub> | 189,2°                      | 0,015                          |

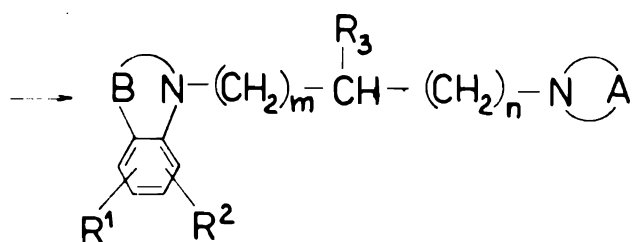
T a b l i c a   I V

| Związek | Temperatura<br>topnienia<br>°C | ED <sub>50</sub><br>mg/kg s.c. |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|
| wzór 12 | 191°                           | 0,25                           |
| wzór 13 | 184,1°                         | 0,001                          |
| wzór 14 | 212,3°                         | 0,03                           |
| wzór 15 | 266,6°                         | 0,004                          |
| wzór 16 | 203,4°                         | 0,06                           |
| wzór 17 | 248,5°                         | 0,025                          |
| wzór 18 | 254,3°                         | 0,004                          |



Wzór 3

Wzór 2

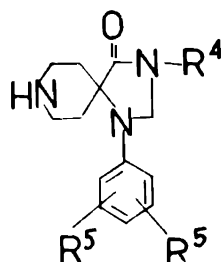


Wzór 1

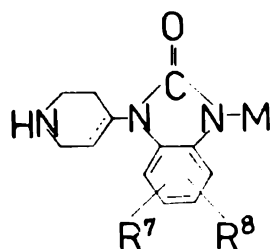
Schemat 1



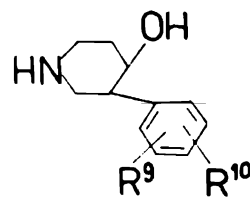
Wzór 5



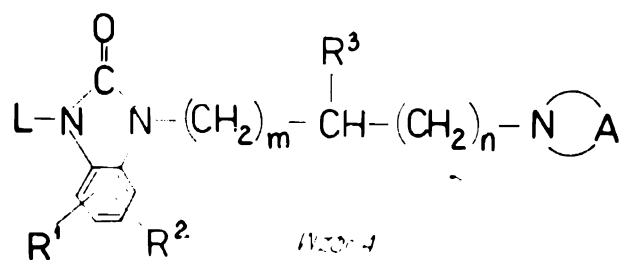
Wzór 3a



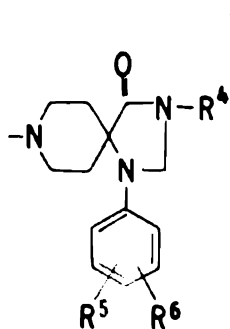
Wzór 3b



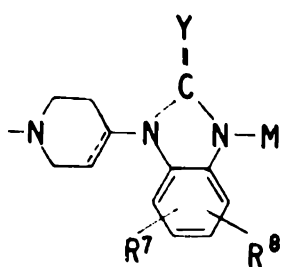
Wzór 3c



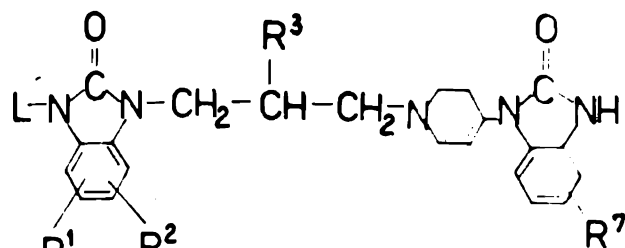
Wzór 4



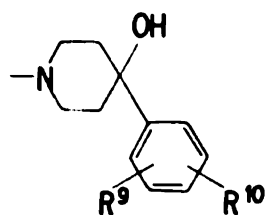
Wzór 5a



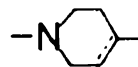
Wzór 5b



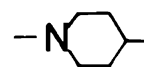
Wzór 7



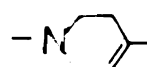
Wzór 5c



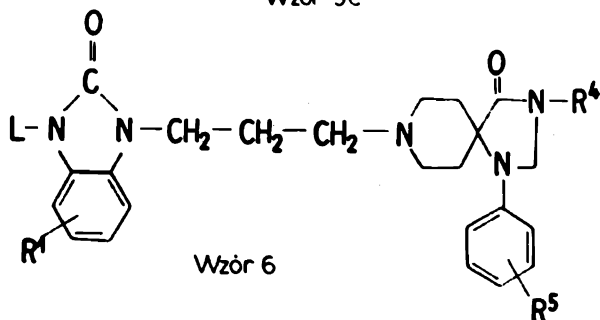
Wzór 8



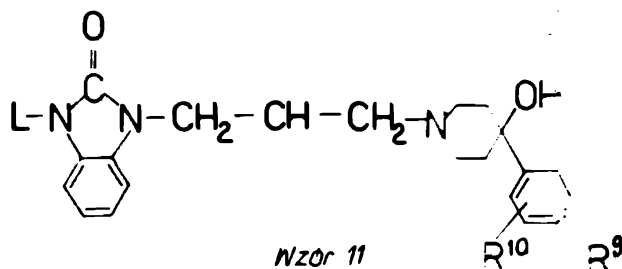
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 6



Wzór 11

