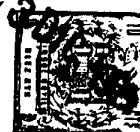


PATENTE DE INVENCION

Ref: Case SU 425/142/E.

320319

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*



"Procedimiento para la obtención de N-mercaptoalquil-alquileniminas".

*Solicitante:* CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

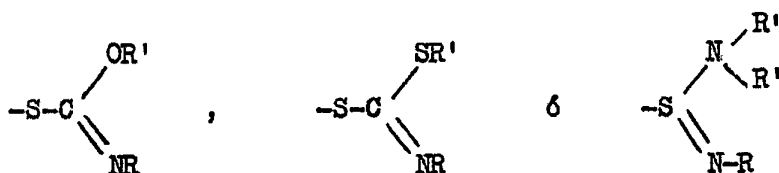
La presente invención se refiere a la obtención de N-mercaptoalquil-alquileniminas que contienen un radical aromático ligado al resto alquilénico a través de un radical alifático.

5. El radical mercaptoalquilo ligado al átomo de



- iminonitrógeno de estos compuestos es especialmente un radical mercapto-alquilo inferior en el cual el radical mercapto está separado del átomo iminonitrógeno por lo menos por dos átomos de carbono. El resto alquilo, que puede ser recto o ramificado, contiene preferentemente 2-4 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales mercaptoalquilo son los radicales 1-mercapto-2-etilo, -2-propilo, -3-propilo, -2-butilo, -3-butilo, -4-butilo, -6-hexilo, -5-heptilo, -4-octilo ó -2-metil-2-propilo; 2-mercapto-3-propilo, -3-butilo, -4-butilo ó -5-pentilo; ó 3-mercapto-4-butilo ó -6-hexilo.

El radical mercapto de los restos mercaptoalquilo de arriba puede estar libre o sustituido; significa especialmente los radicales de fórmula -S-R, S-CN,



15. donde cada uno de los radicales R, R' y R'' significan un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático, aralifático o aromático, especialmente un radical alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. ó butilo terc., pentilo, hexilo ó heptilo, un radical alilo o metalilo, un radical cicloalquilo o cicloalquenilo preferentemente con 5-6 átomos de carbono de anillo, tal como un radical ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopenteno o ciclohexeno, un radical cicloalquilo-alquilo



- 3 320319

- inferior ó cicloalquilo-alquenilo inferior preferentemente con 5-6 átomos de carbono de anillo, tales como el radical ciclopentil-etilo, ciclohexil-metilo o ciclo-pentil-alilo, un radical arilo-alquilo inferior o
5. arilo-alquenilo inferior, especialmente un radical arilo-alquilo inferior o arilo-alquenilo inferior monocíclicos, tal como el radical bencilo, 1- ó 2-fenil-etilo o cinamilo, o un radical arilo monocíclico. Estos restos hidrocarburo pueden estar sin sustituir o sustituidos, especialmente en la parte aromática pudiendo contener
10. uno, dos o varios sustituyentes iguales o diferentes, tal como el radical alquilo inferior, por ej. metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo, radicales hidroxí o mer-capto libres o eterados, por ej. el radical metoxi, etoxi,
15. metilenodioxí, metilomercapto ó etilomercapto, átomos de halógeno, por ej. átomos de fluor, cloro o bromo, radica-les trifluormetilo, radicales nitro o radicales amino, por ej. alquilo inferior- ó di-alquilo inferior-amino, por ej. metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino
20. o metiletilamino.

El resto alquilénico del anillo alquilenimínico de los compuestos de la presente invención especialmente un radical alquileno recto o ramificado con 3-8 átomos de carbono de anillo. En primer lugar significa el resto

25. alquilenoimino o resto piperidino, pero también puede significar un resto pirrolidino, 1,5-, 1,6- ó 2,5-hexa-metilen-imino, 1,5-, 1,6-, 1,7- ó 2,6-heptametileno-imino o 1,8- ó 3,7-octametileno-imino.

El radical aromático ligado a un átomo de carbono del anillo a través de un radical alifático es en primer

30.



- lugar un radical aralquilo, un radical (cicloalquil)-  
 -(aril)-alquilo, un radical (cicloalquenil)-(aril)-al-  
 quilo o un radical arilo parcialmente saturado en el  
 cual el resto saturado significa el radical alifático  
 que une con el anillo alquilenoimino. El radical repre-  
 5. senta especialmente un radical alquilo inferior que  
 contiene uno hasta tres restos arilo monocíclicos, por  
 ej. un radical bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,  
 1- ó 2-feniletilo, 1,1- ó 1,2-difeniletilo, 2,2,2-trife-  
 10. niletilo, 1-, 2-, ó 3-fenil-propilo, 1,1-, 2,2-, 3,3-,  
 1,2-, 1,3- ó 2,3-difenil-3-propilo, 1,3-difenil-2-propi-  
 lo, 1,2,3-trifenil-2-propilo, 1-, 2-, 3- ó 4-fenil-butí-  
 lo, 1,1-, 2,2-, 1,2-, 1,3- ó 2,3-difenil-3-butilo ó -4-  
 butilo ó tribencilmetilo. También puede significar un  
 15. resto alquilo inferior que contenga como menos un radi-  
 cal cicloalquilo inferior o cicloalquenilo inferior pre-  
 ferentemente con 5-6 átomos de carbono de anillo y por  
 lo menos un radical arilo monocíclico, pero no más de 3  
 radicales cíclicos, tal como  $\alpha$ -ciclopentil-,  $\alpha$ -ci-  
 20. clohexil- ó  $\alpha$ -ciclohex-2-enil-bencilo,  $\alpha$ - ó  $\beta$ -ci-  
 clohexil-2-fenil-etilo, ó 2-ciclopentil- ó 2-ciclopent-  
 2-enil-1,1-difenil-etilo, así como un resto arilo bicí-  
 clico o tricíclico parcialmente saturado, donde el res-  
 to saturado representa el radical alifático ligado al  
 25. anillo alquilenimino, tal como el radical 1-indenil,  
 2-indanil, 1- ó 2-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftil, 9-fluor-  
 enil, 1-acenaftenil, 9,10-dihidro-9-antracencil ó 1,2,3-  
 trihidro-2-fenalenil. Estos restos hidrocarburo pueden  
 estar sin sustituir o, especialmente en la parte aromá-  
 30. tica, estar sustituidos por uno, dos o varios sustitui-

- 5 -  
320319

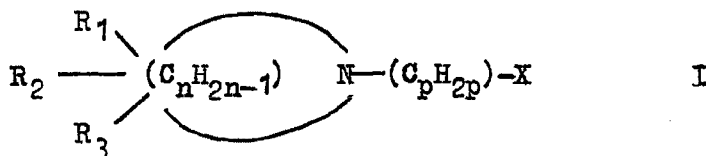


yentes iguales o diferentes, tales como aquellos del radical R.

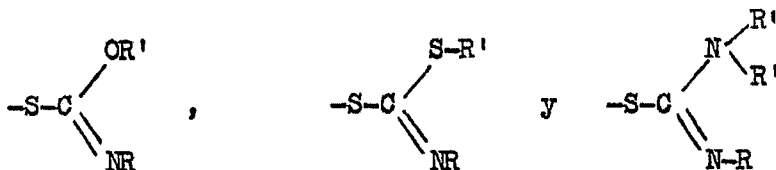
- Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Producen por ej. una fuerte disminución de la secreción gástrica, especialmente de la secreción del ácido gástrico; esto se puede demostrar en el perro por ej. mediante dosis de aprox. 0,001 hasta aprox. 0,015 g/kg por día, preferentemente de aprox. 0,005 hasta aprox. 0,01 g/kg por día de material activo, provocándose la secreción gástrica bien mediante alimentos o mediante administración parenteral de histamina. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto en el tratamiento de inflamaciones o úlceras de estómago mediante reducción de la cantidad del ácido gástrico libre.
- 5.
- 10.
- 15.

- También se pueden emplear para fines de investigación para el estudio del mecanismo de la secreción del ácido gástrico. Asimismo se ha descubierto que los compuestos tienen una actividad antitremórica y que por lo tanto se pueden emplear por ej. en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como materiales de partida o productos intermedios en la obtención de otros valiosos compuestos con por ej. propiedades farmacológicas.
- 20.
- 25.

Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula I



- en la cual uno de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un radical arilo monocíclico y cada uno de los otros dos un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo inferior monocíclico, un radical cicloalqueno inferior monocíclico o un radical arilo monocíclico,  $m$  es un número entero de 1-4,  $n$  un número entero de 5-9 y  $p$  un número entero de 2-8, y  $X$  uno de los radicales de las fórmulas  $-S-R$ ,  $-S-CN$ ,



10. en las cuales cada uno de los radicales  $R$ ,  $R'$  y  $R''$  significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo monocíclico, cicloalqueno monocíclico, cicloalquil-alquilo inferior monocíclico, cicloalquil-alqueno inferior monocíclico, aril-alquilo inferior monocíclico, aril-alqueno inferior monocíclico o arilo monocíclico, así como las sales de adición de ácido de estos compuestos.
- 15.

En primer lugar son importantes los compuestos de fórmula Ia





- contiene un radical aromático ligado al radical alquileno por un resto alifático, y en la cual  $R_0$  significa un resto transformable en un radical mercapto, el resto  $R_0$  por un radical mercapto libre o sustituido, ó
5. b) adosando un compuesto con un radical mercapto libre a una N-alquenil-alquilenimina que contiene un radical aromático ligado al radical alquileno por un resto alifático, ó
10. c) haciendo reaccionar una alquilenimina N-insustituida que contiene un radical aromático ligado al radical alquileno por un resto alifático, con un mercaptoalcano esterificado capaz de reacción en el O, ó
- d) transformando en una N-mercaptoalquil-alquilenimina que contiene un radical aromático ligado al radical alquilenimino por un resto alifático y en el radical alquilenimino y/o en la cadena alquílica contiene una agrupación carbamilo o etenileno, una agrupación carbamilo o etenileno, por reducción, en una agrupación metilenimino o etileno, y si se desea, los productos obtenidos se transforman entre sí y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o un compuesto amónico cuaternario o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
15. El resto  $R_0$  transformable en un radical mercapto es, por ej., un radical hidroxil esterificado, especialmente un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un radical sulfonilo alifático o aromático, tal como metano-sulfonilo, etanosulfonilo, bencenosulfonilo
20. ó p-toluenosulfonilo.
25. ó p-toluenosulfonilo.
- 30.



5. El material de partida N-(R<sub>0</sub>-alquilo)-alquilenimínico se hace reaccionar con un compuesto que contenga un radical mercapto libre, tal como por ej. hidrógeno sulfurado, un tioalcohol o tiófenol, un ácido tiociánico, un ácido tiocarbámico o un ácido ditiocarbámico, o un éster del mismo, o una tióúrea que contenga por lo menos un átomo de hidrógeno, o, preferentemente una sal metálica, especialmente una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica o potásica.
10. Un mercaptoalcohol esterificado capaz de reacción en el O es por ej. un halógeno- ó sulfoniloxi-alcano que preferentemente contiene un radical mercapto sustituido separado del átomo de halógeno, por ej. del átomo de cloro o de bromo o del radical sulfoniloxi, por ej. el radical p-toluenosulfoniloxi, por lo menos por dos átomos de carbono.
15. En un material de partida N-mercapto-alquil-alquilenimínico, en el cual un radical carbonilo junto con el nitrógeno del imino forma un radical carbamilo, se puede transformar el radical carbonilo por reducción, por ej. mediante tratamiento con un hidruro de metal ligero complejo, tal como hidruro de litio-aluminio, en un radical metileno. En un material de partida con una agrupación etenilénica parte el doble enlace preferentemente de
20. aquél átomo de carbono del anillo que lleva el radical alifático que une el radical aromático con el resto alquilenimínico; el doble enlace se puede retirar en forma reductiva mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un
25. catalizador de paladio.
- 30.



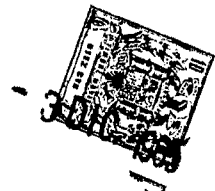
- Los productos del presente procedimiento se pueden transformar entre si según métodos conocidos. Así se puede, por ejemplo, en un compuesto obtenido con un radical mercapto libre sustituir éste mediante reacción
5. con un alcohol alifático inferior o aralifático, esterificado, capaz de reacción, por ej. con un halogenuro o sulfato de alquilo inferior, o con un compuesto diazónico aromático, tal como un cloruro bencenodiazónico, ó
10. con un hidrocarburo alifático inferior o aralifático, que contenga un doble enlace olefínico, por ej. etileno, ciclopenteno o estireol, con un halógeno cianoso, tal como bromo cianoso, con un isocianato, un isotiocianato, un halogenuro del ácido carbámico, un halogenuro del ácido tiocarbámico o con una cianamida; se obtienen así
15. compuestos con un radical mercapto sustituido. Además los compuestos amidinomercapto obtenidos (isotioúreas) hidrolizar por ej. con un hidróxido acuoso de metal alcalino y así transformarse en compuestos mercapto insustituidos; un compuesto cianomercapto (un rodanuro) se
20. puede adosar a agua, hidrógeno sulfurado, un alcohol o un mercaptano, preferentemente bajo condiciones ácidas, por ej. en presencia de ácido clorhídrico, mientras que un halogenuro alifático o aralifático se puede adosar a
25. un compuesto carbamilmercapto o tiocarbamilmercapto obtenido (un tio- o ditiouretano).

Los derivados amónicos cuaternarios se obtienen preferentemente mediante reacción de los compuestos libres con alcanoles interiores esterificados, capaz de reacción.

30. Las reacciones arriba mencionadas se efectúan



- según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, especialmente de aquellos que sean inertes con relación a los reactivos y sean capaces de disolverlos, de catalizadores o de medios de condensación, y/o en una atmósfera de gas inerte bajo presión normal o más elevada, enfriando, a temperatura ambiente o a temperatura más elevada. Los medios de condensación se emplean preferentemente en las reacciones con compuestos hidroxí esterificados, capaces de reacción, en los cuales se disocia un ácido; estos son especialmente las bases inorgánicas u orgánicas, por ej. los carbonatos de metal alcalino, tal como el carbonato potásico, o las bases de nitrógeno terciarias, tales como trimetilamina o piridina.
- Según las condiciones de reacción se obtienen los productos de reacción en forma libre o en forma de sus sales; estas últimas están asimismo comprendidas en el alcance de la invención. Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocida, por ej. mediante tratamiento con medios alcalinos o intercambiadores de iones. Los compuestos libres se pueden transformar en sus sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la obtención de sales de aplicación farmacéutica. Tales ácidos son por ej. el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico el ácido nítrico o el ácido perclórico, así como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como por ej. el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, cítrico, maleico, hidroximaleico, piroracémi-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



co, fenilacético, benzoico aminobenzoico, antranílico, hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, embónico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico, halógenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, así como la metionina, el triptofano, la lisina, la arginina o el ácido ascorbínico.

Estas y otras sales de los nuevos compuestos, por ej. los picratos, se pueden emplear también para la limpieza de los compuestos libres obtenidos o para fines de identificación; las bases libres se pueden transformar en sus sales, las sales se separan y las bases se liberan de las sales. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo compuestos libres según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales.

La invención comprende asimismo aquellas variaciones del procedimiento de la presente invención según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como material de partida y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o según las cuales los componentes de reacción se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus derivados, tal como por ej. de sus sales.

Preferentemente se emplean en el procedimiento de arriba aquellos materiales de partida que conducen a los productos descritos como preferentes.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Los materiales



- de partida N-mercapto-alquilo-alquilenimino, que contienen por lo menos una agrupación carbamilo o etenileno, se pueden obtener análogo a los métodos descritos más arriba, bajo (a) y (c), mediante selección adecuada de los participantes en la reacción, por ej. haciendo reaccionar una N-halogenoalquil-alquilenimino o una N-halogenoalquil-oxoalquilenimino, que contiene un radical aromático ligado al anillo a través de un resto alifático, con un compuesto que contenga un radical mercapto libre, tal como uno de los compuestos arriba mencionados, o haciendo reaccionar una alquilenimino N-insustituída correspondiente o una oxoalquilenimino con un compuesto halogenoalquilomercapto o una alquilenimino N-insustituída correspondiente o una alquilenimino con un halogenuro mercaptoalcanilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- Las mezclas de materiales de partida o de productos del procedimiento isómeros se pueden descomponer según métodos en sí conocidos en los distintos isómeros. Así se pueden presentar por ej. los compuestos con uno o varios átomos de carbono asimétricos en forma de mezclas de racematos, racematos o antípodos ópticos. Las mezclas de racematos se pueden separar, a base de las diferencias físico-químicas de los distintos isómeros, en los racematos estereoisómeros (diastereoisómeros), por ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los racematos se pueden descomponer en los antípodos ópticamente activos por ej. mediante reacción con ácidos ópticamente activos, separación de las sales diastereoisómeras obtenidas y liberación de las bases de dichas sales.
- 20.
- 25.
- 30.



Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos, que sean adecuados para aplicación enteral así como parenteral, que los contengan en mezcla con materiales vehículo orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos de aplicación farmacéutica.

Estos últimos son sustancias que sean inertes para con los nuevos compuestos, tales como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol esterarílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicas, glicoles polietilénicos u otros materiales vehículo de aplicación farmacéutica. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ej. como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o en forma líquida, por ej. como soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden estar esterilizados y/o contener materiales auxiliares, tales como medios de conservación, de estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos, que en caso dado pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico, se obtienen según métodos en sí ya conocidos.

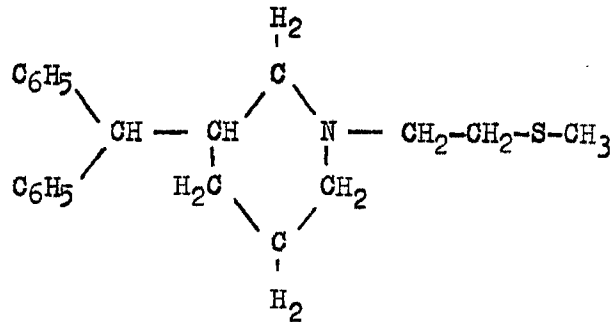
La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1 - Una solución de 3,55 g de hidrocloreuro de 3-benzhidril-1-(2-cloroetil)-piperidina en 50 ml de etanol se vierte agitando a una solución de 0,86 g de tiourea en 25 ml de etanol. La mezcla se hierve

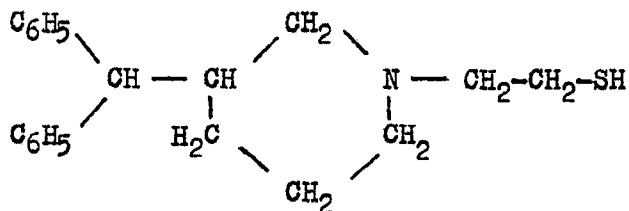




bajo presión más reducida y el residuo se destila en alto vacío; se obtiene así la 3-benzhidril-1-(2-mercapto-etil)-piperidina de fórmula

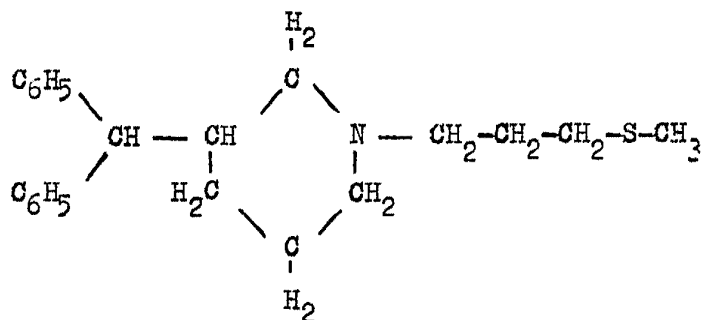


- EJEMPLO 3 - A una suspensión de 3,9 g de hidrocloreto de 3-benzhidril-1-(2-guanilmercapto-etil)-piperidina en 10 ml de agua se agrega agitando una solución de 8,1 g de hidróxido sódico en 30 ml de agua; la mezcla se agita durante otras 5 horas a temperatura ambiente y después se satura con cloruro sódico y se extrae con éter. El extracto orgánico se concentra bajo presión reducida y en una atmósfera de nitrógeno; el residuo forma la 3-benzhidril-1-(2-mercapto-etil)-piperidina de fórmula





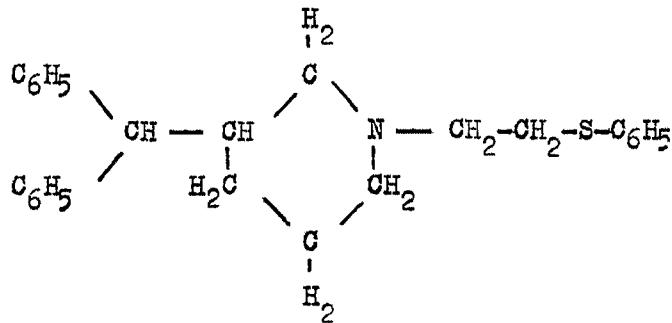
5. EJEMPLO 4 - Una solución de 25 g de 1-alil-3-benzhidril-piperidina y una huella de peróxido benzofónico en 120 ml de benceno se trata hirviendo al reflujo con metilmercaptano durante 24 horas. Después de evaporar la mezcla de reacción bajo presión reducida y destilar el residuo en alto vacío se obtiene la 3-benzhidril-1-(3-metilmercapto-propil)-piperidino de fórmula



10. El material de partida empleado en el ejemplo de arriba se obtiene como sigue:
- Una mezcla de 25,1 g de 1-benzhidril-piperidina, 12,1 g de bromuro alílico y 42 g de carbonato sódico en 150 ml de benceno y 3,5 g de agua se hierve, agitando, durante 20 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción caliente se filtra, el residuo se lava con benceno y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se destila y la fracción que se obtiene a 162-163°/0,3 mm Hg se cristaliza en etanol acuoso; el producto representa la 1-alil-3-benzhidril-piperidina, que funde a 59-64°.
- 15.
- 20.



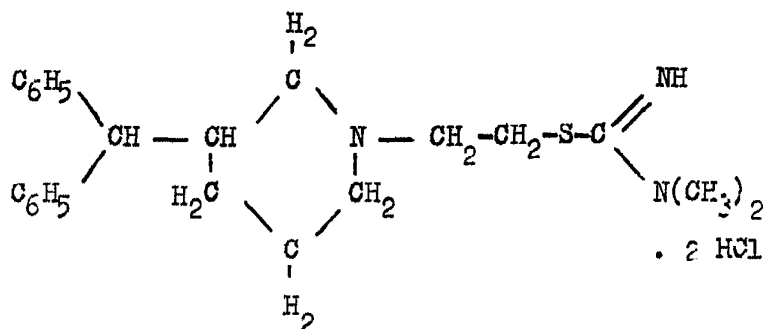
5. EJEMPLO 5 - La mezcla de 10 g de 3-benzhidril-piperidina, 8,62 g de bromuro 2-fenilmercapto-etílico y 15 g de carbonato sódico en 100 ml de bence no, conteniendo una gota de agua, se hierve al reflujo durante 6 horas, agitando, y después se filtra. El filtrado se concentra y los cristales que se forman al reposar en frío se filtran. La 3-benzhidril-1-(2-fenilmercapto-etil)-piperidina así obtenida de fórmula,



10. funde, después de recrystalizar en etanol, a 99-100°.

15. EJEMPLO 6 - A una solución de 3,5 g de hidrocioruro de 3-benzhidril-1-(2-cloroetil)-piperidina en 50 ml de etanol absoluto se agregan 1,14 g de N,N-dimetil-tioúrea en 30 ml de etanol absoluto; la mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo bajo agitación, se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en una mezcla de etanol y éter y se obtiene el dihidrocioruro de 3-benzhidril-1-(2-(N,N-dimetil-guanil-mercapto)-etil)-piperidina de fórmula

320319



que, después de secar en alto vacío, funde a 149-153°.

En forma análoga se obtiene el hidrocloreuro de 3-benzhidril-1-(2-(N,N-diethyl-guanil-mercapto)-etil)-piperidina, que funde a 58-59° (fusión clara a 119°).

5. EJEMPLO 7 - A una solución de 1,15 g de N-etil-tioúrea en 35 ml de etanol anhidro se agregan agitando 3,5 g de hidrocloreuro de 3-benzhidril-1-(2-cloroetil)-piperidina en 50 ml de etanol anhidro; la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 6 horas, se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla de etanol y éter y se obtiene el dihidrocloreuro de 3-benzhidril-1-(2-(N-etil-guanil-mercapto)-etil)-piperidina de fórmula

15.





320319



que funde a 90-100°.

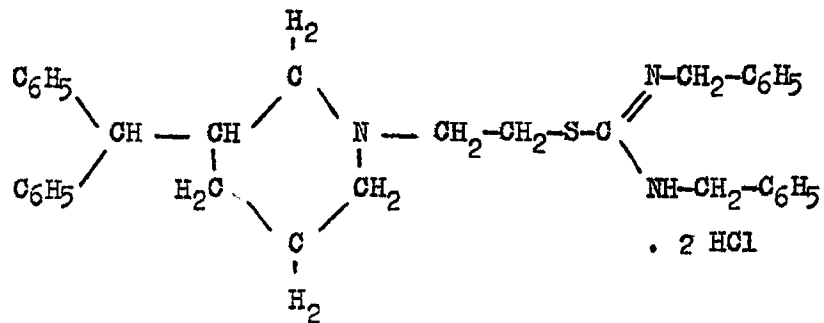
EJEMPLO 10 - Una mezcla de 2,82 g de N,N'-dibencil-  
tioúrea y 3,5 g de hidrocloreuro de 3-

5.

benzhdiril-1-(2-cloroetil)-piperidina en 275 ml de eta  
nol anhidro se hierve durante 6 horas agitando, bajo  
reflujo. Después de agitar durante la noche a tempera-  
tura ambiente se evapora la mezcla de reacción bajo

10.

presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol  
anhidro y se obtiene el dihidrocloreuro de 3-benzhdiril-  
1-[2-(N,N'-dibencilguanil-mercapto)-etil]-piperidina  
de fórmula



que funde a 150-155°.

EJEMPLO 11 - La mezcla de 4 g de 1-(2-cloroetil-3-(di-  
-p-tolil)-piperidina, 0,865 g de tioúrea

15.

y 80 ml de etanol anhidro se hierve durante 8 horas,  
agitando, al reflujo. Después de agitar a temperatura  
ambiente durante la noche se evapora la mezcla bajo  
presión reducida, el residuo se recristaliza en una mez

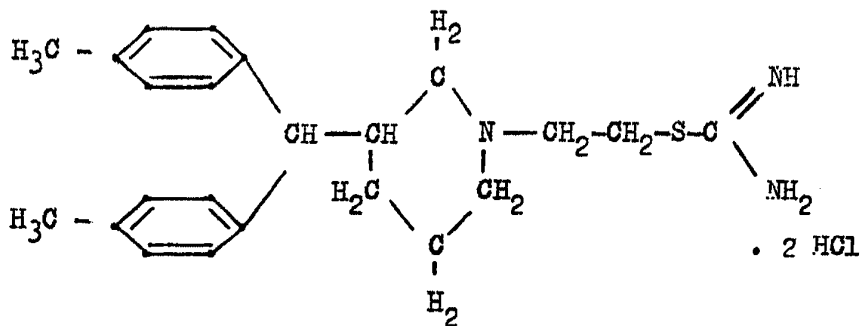
20.

cla de etanol y éter y se seca bajo alto vacío; se ob-  
tiene así el dihidrocloreuro de 1-(2-guanil-mercapto-

- 23 - 320319



-etil)-3-(di-p-tolilmetil)-piperidina de fórmula



El material de partida se obtiene como sigue:

- Una solución de 68 ml de una solución de 14,9 g de litio butílico en 100 ml de hexano y 50 ml de éter anhidro se enfría a  $-70^{\circ}$  y se mezcla con una solución de 15,8 g de 3-bromopiridina en 75 ml de éter anhidro, efectuándose la adición de la bromopiridina agitando y durante un período de 30 minutos. Se sigue agitando durante 15 minutos a  $-70^{\circ}$  y en el plazo de 2 horas se gotea una solución de 21 g de p,p'-dimetil-benzofenona en 200 ml de éter anhidro. Se sigue agitando durante otras 2 horas a  $-15^{\circ}$  y entonces se descompones la mezcla de reacción mediante adición de 100 ml de agua agitando continuamente. La fase acuosa se extrae con cloroformo, la fase cloroformica se seca, se evapora y el residuo se tritura con éter de petróleo. El di-p-tolil-3-piridil-metanol así obtenido funde, después de recristalizar en una mezcla de benceno y éter de petróleo a  $120-123^{\circ}$ . Una mezcla de 13,5 g de este producto y 4 g de óxido de platino en 200 ml de una solución 4,5 N
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

32031930



de ácido clorhídrico etanólico y 150 ml de etanol se hidrogena a una presión inicial de aprox.  $3\frac{1}{2}$  atmósferas. Después de 4 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Ahora se separa por filtración el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua caliente, la solución se pone básica con solución al 50% de sosa caústica y se extrae con éster acético. El extracto se evapora bajo presión reducida. El residuo representa la 3-di-(p-metil-fenil)-metil-piperidina que se puede seguir empleando sin ulterior limpieza.

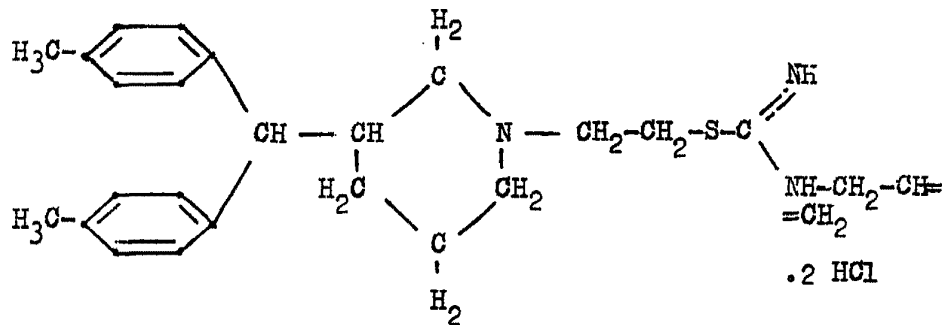
Una mezcla de 12,9 g de este producto y 1,7 g de p-formaldehído en 40 ml de ácido acético glacial se mezcla agitando a  $10-15^{\circ}$ , gota a gota, con una solución de 2,7 g de cianuro sódico en 8 ml de agua. Se agita durante una hora a  $10-15^{\circ}$ , se aumenta entonces la temperatura a  $40-45^{\circ}$  y se sigue agitando durante 5 horas. Ahora se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con benceno. La solución bencénica secada se evapora, el residuo se disuelve en cloruro metilénico, se lava dos veces con amoníaco acuoso diluido, se seca y se evapora. El residuo se destila bajo presión reducida. Se obtiene así la 1-cianometil-3-di-(p-tolil-metil)-piperidina que se seca bajo presión reducida.

La 1-(2-cloroetil)-3-(di-p-tolil-metil)-piperidina se obtiene mediante tratamiento de la 3-(di-p-tolil-metil)-piperidina con 2-bromoetanol en presencia de carbonato sódico y benceno, conteniendo una pequeña cantidad de agua, y transformación del radical hidroxilo en la



1-(2-hidroxi-etil)-3-(di-p-tolil-metil)-piperidina en un átomo de cloro mediante tratamiento con cloruro tiorfílico.

5. Sustituyendo la tiorrea en el ejemplo de arriba por 1,37 g de N-alil-tiorrea se obtiene el dihidrocloruro de 1-[2-(N-alil-guanil-mercaptop)-etil]-3-(di-p-tolil-metil)-piperidina de fórmula

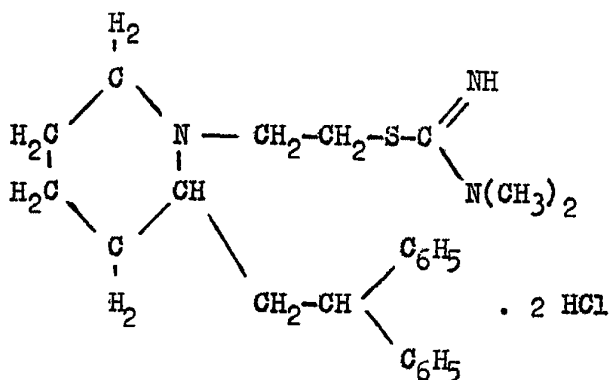
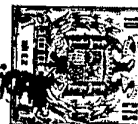


10. EJEMPLO 12 - Una mezcla de 3,5 g de hidrocloreuro de 1-(2-cloroetil)-2-(2,2-difenil-etil)-piperidina y 2,94 g de N,N-dimetil-tiorrea en 80 ml de etanol absoluto se hierve durante 6 horas al reflujo bajo agitación y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se tritura con éter y se obtiene el dihidrocloruro de 1-[2-(N,N'-dimetil-guanil-mercaptop)-etil]-2-(2,2-difenilmetil)-piperidina de fórmula
- 15.

320319

- 26 -

3 DIC.



que funde a  $60^\circ$ .

El material de partida se obtiene como sigue:

5. Una mezcla de 212 ml de una solución al 15,1 % de litio butílico en hexano y 200 ml de éter se agita a  $-65^\circ$  bajo una atmósfera de nitrógeno. En el plazo de 30 minutos se agrega una solución de 46 g de 2-picolina en 300 ml de éter. Se agita a  $-65^\circ$  durante otra hora y entonces se agrega en el plazo de 2 horas una solución de 92 g de benzofenona en 300 ml de éter a  $-65^\circ$ .
10. Se deja ahora subir la temperatura hasta  $0^\circ$ , se mantiene durante 2 horas a esta temperatura y se deja entonces subir hasta temperatura ambiente. Después de agregar 200 ml de agua se separa por filtración el material sólido, la fase orgánica se separa y la solución acuosa
15. se extrae con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se combina con el material arriba mencionado y se recristaliza en isopropanol en lo que

320319



- 27 -

se obtiene la 2-(2,2-difenil-2-hidroxi-etil)-piridina del p.f. 152-154°.

5. Una solución de 5 g de 2-(2,2-difenil-2-hidroxi-etil)-piridina en 50 ml de ácido bromhídrico al 48 % se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas y después se calienta en el baño de vapor durante una hora. El ácido en exceso se evapora bajo presión reducida y el residuo se pone básico con amoniaco acuoso. Se agita con cloruro metilénico, la solución cloruro metilénica se seca, se evapora y se somete a una destilación de recorrido corto, con lo que se obtiene la 2-(2,2-difenil-vinil)-piridina del p.f. 118,5-119°.
10. Una solución de 26 g de este producto en 150 ml de ácido acético glacial se hidrogena en presencia de 8,5 g de catalizador al 10% de paladio-carbón animal a una presión inicial de 3½ atmósferas. Terminada la recepción de hidrógeno se separa del catalizador por filtración y el filtrado se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recibe en agua, la solución acuosa se pone básica con amoniaco acuoso al 50% y se agita con éster acético. El extracto secado se evapora y el residuo se destila bajo presión reducida. Se obtiene la 2-(2,2-difenil-etil)-piperidina (P.e. 0,3 138-142°).
15. La 1-(2-cloro-etil)-2-(2,2-difenil-etil)-piperidina se obtiene mediante tratamiento de 2-(2,2-difenil-etil)-piperidina con 2-bromo-etanol en presencia de carbonato sódico y benceno, conteniendo una pequeña cantidad de agua, y transformación del radical hidroxi en la 2-(2,2-difenil-etil)-1-(2-hidroxi-etil)-piperidina
- 20.
- 25.
- 30.

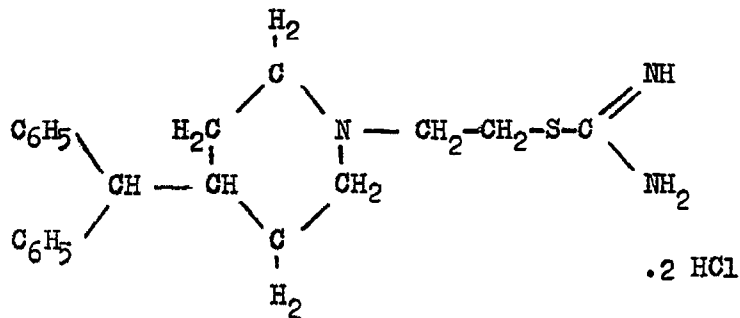
3 DIC. 1968



en un átomo de cloro mediante tratamiento con cloruro tiónflico.

EJEMPLO 13 - La mezcla de 4 g de hidrocioruro de 4-benzhidril-1-(2-cloro-etil)-4-piperidina

- 5. y 0,95 g de tiorrea en 80 ml de etanol absoluto se agita durante 8 horas bajo reflujo y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida, el residuo se tritura con éter y el material higroscópico cristalino se seca en alto
- 10. vacío; se obtiene así el dihidrocioruro de 4-benzhidril-1-(2-guanilmercapto-etil)-piperidina de fórmula

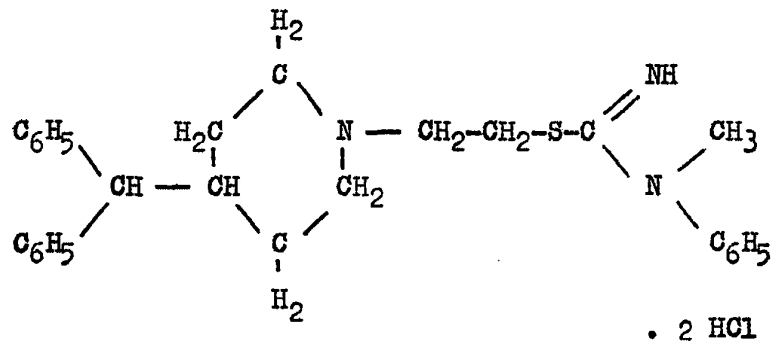


El material de partida se obtiene por reacción de 4-benzhidril-piperidina con 2-bromo-etanol en presencia de carbonato sódico y benceno, conteniendo una pequeña cantidad de agua, y transformación del radical hidroxilo, en la 4-benzhidril-1-(2-hidroxi-etil)-piperidina obtenida, en un átomo de cloro mediante tratamiento con cloruro tiónflico.

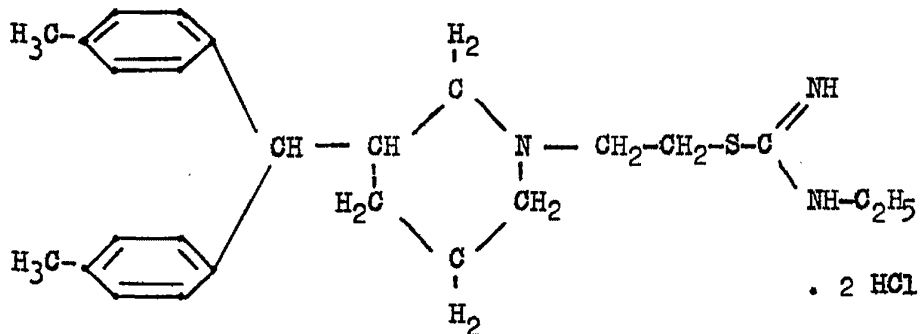
15.



3 DIC. 1947



EJEMPLO 15 - Una mezcla de 4 g de hidrocloreto de 2-(2-cloro-etil)-3-(di-p-tolil-metil)-piperidina y 1,52 g de N-etil-tioúrea en 80 ml de etanol anhidro se hierve durante 8 horas al reflujo agitando, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en una mezcla de etanol y éter y se seca en alto vacío; se obtiene así el dihidrocloreto de 1-[2-(N-etil-guanil-mercapto)-etil]-3-(di-p-tolil-metil)-piperidina, higroscópico, de fórmula



320319

- 31 -



Los compuestos de los ejemplos de arriba para los cuales no se indican ni punto de fusión, ni punto de ebullición, o son muy higroscópicos o no se pueden destilar; sin embargo son de análisis correcto.

5. EJEMPLO 16 - Cápsulas conteniendo cada una 0,01 g de material activo se preparan como sigue:

Componentes (para 500 cápsulas)

Hidrocloruro de 3-benzhidril-1-(2-guanil-mercapto-etil)-piperidina	5 g
Lactosa	85 g

10. Los componentes se mezclan entre sí en una mezcladora adecuada, se pasan a través de un tamiz nº 40 y nuevamente se mezcla; porciones de cada vez 0,16 g de esta mezcla obtenida se llenan en cápsulas del nº 4.

Tabletas conteniendo cada una 0,025 g de material activo se preparan como sigue:

Componentes (para 160.000 tabletas)

Hidrocloruro de 3-benzhidril-1-(2-guanil-mercapto-etil)-piperidina	4000 g
Lactosa	28289 g
Fécula de maíz	3410 g
Azúcar en polvo	2800 g
Silicato coloidal	1000 g
Acido estearínico (polvo)	400 g
Estearato de calcio	100 g
Colorante FD&C amarillo Nº 5	1 g
Agua purificada	q.s.

15. El hidrocloruro de 3-benzhidril-1-(2-guanilmercapto-etil)-piperidina, la lactosa, 2500 g de fécula de



DIC. 1965

maiz, el azúcar en polvo y el silicato coloidal se tamizan a través de un tamiz nº 16 en una mezcladora y a velocidad baja se mezcla durante 20 minutos. El resto de la fécula de maiz se suspende en una solución fría del colorante en 1000 ml de agua purificada y agregando lentamente 4000 ml de agua hirviendo se forma una pasta. La mezcla en polvo se granula con esta pasta, agregándose, si es necesario, más agua.

La masa húmeda obtenida se impulsa a través de un molino provisto de un tamiz nº 4A y a 38° se seca hasta tener un grado de humedad de 2-3%. El granulado se desmenuza en un molino, se pasa a través de un tamiz nº 16 y se trata con el ácido estearínico y el estearato de calcio los cuales, ambos, se pasaron anteriormente a través de un tamiz nº 20. Después de mezclar durante 20 minutos se prensa el granulado a tabletas, peso 0,25 g.

#### N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas 4 de diciembre de 1964 nº 416.144 y 16 de agosto de 1965 nº 480.136; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

320319

- 33 -



N-MERCAPTOALQUIL-ALQUILENIMINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- "Procedimiento para la obtención de N-mercaptoalquil-alquileniminas" que contienen un radical aromático ligado al resto alquileneno a través de un radical alifático, caracterizado porque en una N-(R<sub>0</sub>-alquil)-alquilenimina, que contiene un radical aromático ligado al radical alquileneno por un resto alifático, y en la cual R<sub>0</sub> significa un resto transformable en un radical mercapto, el resto R<sub>0</sub> se sustituye por un radical mercapto libre o sustituido, ó un compuesto con un radical mercapto libre se adosa a una N-alqueni-alquilenimina que contiene un radical aromático ligado al radical alquileneno a través de un resto alifático, ó una alquilenimina N-insustituída, que contiene un radical aromático ligado al radical alquileneno a través de un resto alifático, se hace reaccionar con un mercapto-alcohol esterificado capaz de reacción en el O, ó en una N-mercaptoalquil-alquilenimina, que contiene un radical aromático ligado al radical alquileneno a través de un resto alifático, y en el radical alquilenimino y/o en la cadena alquílica contiene por lo menos una agrupación carbamílica o etenilénica, una agrupación carbamilo o etenileno se transforma por reducción en una agrupación metileneimino, o bien etileno, y, si se desea, los productos obtenidos se transforman entre sí,

- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el radical R<sub>0</sub> en el material de partida significa un radical hidroxil esterificado capaz de reacción.



- 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque  $R_0$  significa un átomo de halógeno.
- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque un radical hidroxil esterificado  $R_0$  significa un radical sulfonilo alifático o aromático.
5. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el material de partida se hace reaccionar con ácido sulfhídrico, con un tioalcohol, un tiofenol, un ácido tiocarbámico, un ácido ditiocarbámico, un éster de un ácido tiocarbámico o un ácido ditiocarbámico, una tiourea o una sal metálica de los mismos.
10. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un mercaptoalcohol esterificado capaz de reacción en O significa un halógeno- ó sulfonilo-alcano que contiene un radical mercapto sustituido, que está separado por lo menos por 2 átomos de carbono del radical hidroxil esterificado capaz de reacción.
15. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el grupo carbonilo en una agrupación carbamilo se reduce a un radical metilo mediante tratamiento con hidruro complejo de metal ligero.
20. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque como hidruro complejo de metal ligero se emplea hidruro de litio-aluminio.
25. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque una agrupación etenileno en el material de partida se reduce mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado.
30. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª,



caracterizado porque el hidrógeno se activa con un catalizador de paladio.

5. 11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10ª, caracterizado porque en un compuesto obtenido, que tenga un radical mercapto libre, éste se sustituye mediante tratamiento con un alcohol alifático o aralifático, esterificado, capaz de reacción, con un compuesto diazónico aromático, con un hidrocarburo inferior alifático o aralifático con un doble enlace olefínico, con un
10. halógeno cianoso, con un isocianato, con un isotiocianato, con un halogenuro del ácido carbámico, con un halogenuro del ácido tiocarbámico o con una cianamida.

15. 12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-11ª, caracterizado porque un compuesto amidinomercapto obtenido se hidroliza y se obtiene un compuesto mercapto insustituído.

20. 13ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-11ª, caracterizado porque a un compuesto cianmercapto obtenido se adosa agua, ácido sulfhídrico, un alcohol o un mercaptan.

14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13ª, caracterizado porque el adosamiento del reactivo se efectúa bajo condiciones ácidas.

25. 15ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-11ª, caracterizado porque un halogenuro alifático o aralifático se adosa a un compuesto carbamilmercapto o tiocarbamilmercapto obtenido.

30. 16ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-15ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el producto que se forma en cualquier etapa del

320319



procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.

5. 17ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-16ª, caracterizado porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus derivados.

18ª.- "Procedimiento para la obtención de N-mercaptoalquil-alquileniminas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 3 DIC. 1935

Madrid

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEDO Y MODESTO  
p. p. Firmados: E. Hernández Ruiz