



ESPAÑA

Con los datos de la memoria y con-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 479.033/2	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	28-3-79	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
891.419	29-3-78	Estados Unidos
10.209	8-2-79	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 211/68; A61K31/45	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N-IMINOMETIL PIPERIDINA.

71 SOLICITANTE (S)

MCNEILAB, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Camp Hill Road - Fort Washington, Pennsylvania, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Malcolm Scott y Chris Rasmussen, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La N-iminometilpiperidina no sustituida está descrita en la patente estadounidense nº 2.615.023, pero este compuesto no inhibe la secreción de ácidos gástricos incluso a dosis cuatro o más veces mayores que las dosis activas de los compuestos de esta invención. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que ciertas N-iminometilpiperidinas sustituidas son eficaces inhibidores de la secreción de ácidos gástricos.

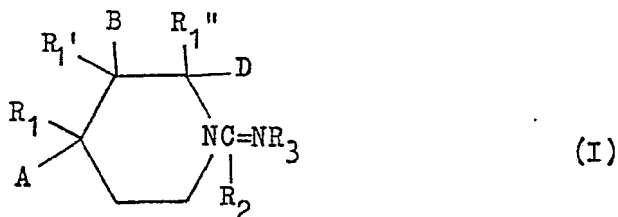
5

10

COMPENDIO DE LA INVENCIONDescripción de los compuestos

Esta invención se refiere a N-aminometilpiperidinas sustituidas de fórmula (I):

15



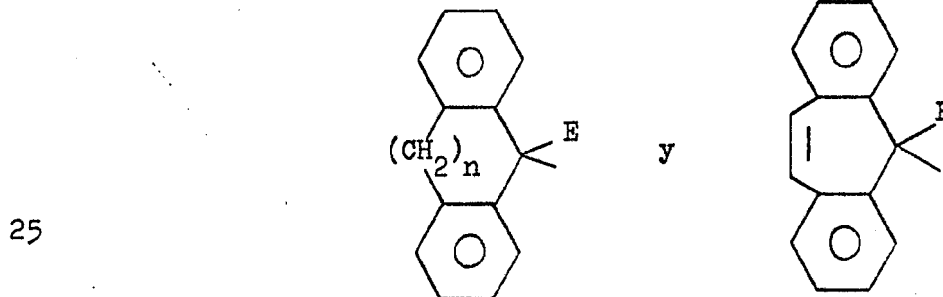
donde

20

R_1 tomado individualmente es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; fenilo; fenilo sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí y halógeno; fenil-(alquilo inferior C_1-C_4); 1-fenil-(alquilo in-

25

1 ferior C₇-C₉); fenil-(alquilo inferior C₁-C₄) y
1-fenil-(alquilo inferior C₇-C₉), donde el grupo
fenilo está sustituido con uno a tres radicales se-
leccionados cada uno de ellos entre el grupo forma-
5 do por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí,
halógeno y fenilo, con la condición de que no más
de un radical es fenilo; difenil-(alquilo inferior
C₁-C₄); difenil-(alquilo inferior C₁-C₄), donde por
lo menos uno de los grupos fenilo está sustituido con
10 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre
el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, halógeno, hidroxí y fenilo, con la condición
de que no más de un radical es fenilo; difenilhidro-
ximetilo; difenilhidroximetilo donde por lo menos uno
15 de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 radica-
les seleccionados cada uno de ellos entre el grupo
formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidro-
xi, halógeno y fenilo, con la condición de que no
más de un miembro es fenilo; y radicales de fórmu-
20 las:



1

donde n es 0, 1 o 2 y E es H u OH;

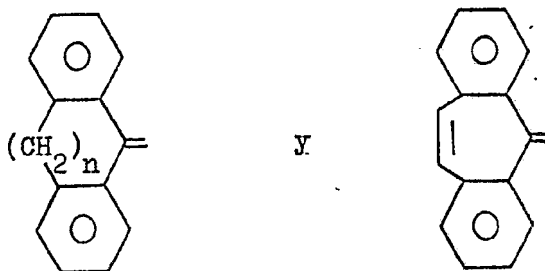
5

A tomado individualmente es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, acetilo y fenilo, con la condición de que cuando A es acetilo o fenilo, R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil y halógeno;

10

R₁ y A unidos representan un miembro seleccionado entre el grupo formado por benzhidrilideno y compuestos de fórmulas:

15



20

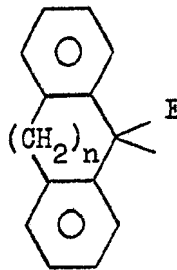
donde n es 0, 1 o 2;

25

R'₁ tomado individualmente es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; metilo; difenilmetilo; difenilmetilo donde por lo menos uno de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, ha-

1 lógeno y fenilo, con la condición de que no más de
un miembro es fenilo; difenilhidroximetilo; difenil-
hidroximetilo donde por lo menos uno de los grupos
fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales seleccio-
5 nados cada uno de ellos entre el grupo formado por
alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí
y fenilo, con la condición de que no más de un radi-
cal es fenilo; y un compuesto de fórmula:

10



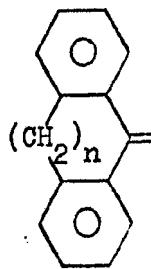
15

donde n es 0, 1 o 2 y E es H u OH;

B tomado individualmente es hidrógeno;

R'_1 y B unidos representan un miembro seleccionado entre
el grupo formado por benzhidrilideno y un radical
de fórmula:

20



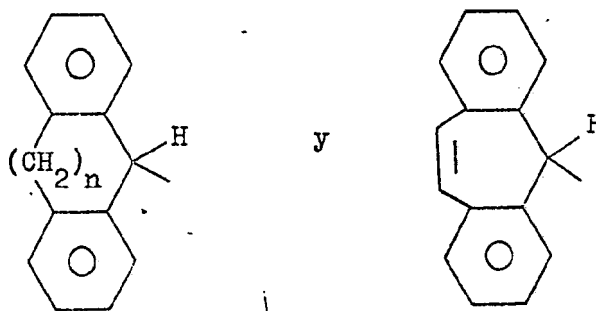
25

donde n es 0, 1 o 2;

R''_1 tomado individualmente es un miembro seleccionado

1
5
10
15
20
25

entre el grupo formado por hidrógeno; difenilmetilo; difenilmetilo donde por lo menos uno de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y fenilo, con la condición de que no más de un radical es fenilo; difenilhidroximetilo; difenilhidroximetilo donde por lo menos uno de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, halógeno y fenilo, con la condición de que no más de un radical es fenilo; y radicales de fórmulas:



donde n es 0, 1 o 2;

D tomado individualmente es hidrógeno;

R^u_1 y D unidos representan un radical benzhidrilideno,

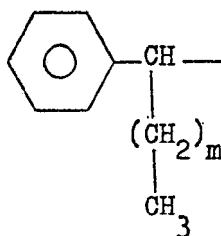
R_2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior C_1-C_4 y

R_3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por

1 hidrógeno, alquilo; cicloalquilo; fenil(alquilo infe-
rior); fenil-(alquilo inferior) donde el grupo fenilo
está sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados ca-
5 da uno de ellos, entre el grupo formado por alquilo in-
ferior, alcoxi inferior, hidroxí y halógeno; difenil-
(alquilo inferior C_1-C_4); difenil-(alquilo inferior
 C_1-C_4) donde por lo menos uno de los grupos fenilo es-
tá sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada
10 uno de ellos entre el grupo formado por alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, hidroxí, halógeno y fenilo, con
la condición de que no más de un radical es fenilo; al-
quenilo y alquinilo; con la condición de que por lo me-
nos uno de los radicales R_1 , R'_1 , R''_1 , es distinto de
hidrógeno, y la condición además de que cuando R''_1 es
15 distinto de hidrógeno, R_1 , y R'_1 y A son cada uno hidró-
geno; cuando R'_1 es hidrógeno solamente uno de R_1 y R''_1
es distinto de hidrógeno, cuando R'_1 es metilo R_1 es
distinto de hidrógeno; y cuando R'_1 es distinto de hi-
drógeno o metilo R_1 y R''_1 y A son cada uno de ellos
20 hidrógeno.

En el sentido utilizado aquí, los términos alquilo
inferior y alcoxi inferior se refieren a hidrocarburos ali-
fáticos saturados, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8
átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propi-
25

1 lo, isopropilo, butilo, ter-butilo, pentilo y grupos alqui
lo inferior similares y, respectivamente, los correspon-
dientes grupos alcoxi inferior, v.g. metoxi, etoxi, propo-
xi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y similares. El término
5 "alquilo inferior C₁-C₄" incluye los grupos alquilo infe-
rior de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-bu-
tilo y similares. Los términos "fenil-(alquilo inferior
C₁-C₄)" y "difenil-(alquilo inferior C₁-C₄)" incluyen sola-
10 mente los compuestos donde el o los grupos fenilo están
unidos al átomo de carbono terminal de un grupo alquilo
inferior de cadena lineal, tales como 2-fenetilo, 4-fenil-
butilo, 4,4-difenilbutilo, 3,3-difenilpropilo y similares.
El término "1-fenil-(alquilo inferior C₇-C₉)" incluye gru-
15 pos de la siguiente fórmula general:



25 donde m es 5, 6 o 7. El término "alquilo" incluye los hi-
drocarburos alifáticos saturados, de cadena lineal o ra-
mificada, conteniendo hasta unos 16 átomos de carbono,
como, por ejemplo, los grupos alquilo inferior antes men-
cionados y además radicales como hexilo, heptilo, octilo,

1 nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo y similares. El tér-
mino "cicloalquilo", incluye los hidrocarburos alifáticos
monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, saturados e insa-
5 turados, conteniendo hasta unos 10 átomos de carbono, co-
mo, por ejemplo, ciclohexilo, adamantilo, 1-adamantilmeti-
lo, exo-norbornilo, endo-norbornilo, noradamantilo, anti-
7-norbornenilo y similares. Los términos "alqueno" y
"alquino" incluyen hidrocarburos de cadena lineal y ra-
10 mificada conteniendo de 2 a unos 18 átomos de carbono y
por lo menos un doble o triple enlace, respectivamente,
como, por ejemplo, alilo, metileno, 1-propargilo(1-propini-
lo), 2-pentenilo y similares. El término "halógeno" inclu-
ye los elementos flúor, cloro, bromo y yodo.

Métodos de preparación

15 Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados en
general haciendo reaccionar: a) una piperidina apropiada-
mente sustituida de Fórmula II con una amida activada apro-
piada (Fórmula III) o b) una amina primaria apropiada de
Fórmula VII con una N-acilpiperidina activada de Fórmula
20 VI, habiendo sido conseguida en cualquier caso esta acti-
vación mediante tratamiento de la amida respectiva con
un agente activante adecuado seleccionado, por ejemplo,
entre fosgeno, $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$, MeOSO_2F ,
25 POCl_3 , PCl_5 y similares.

En los términos "amida" y "N-acilpiperidina" en el sen

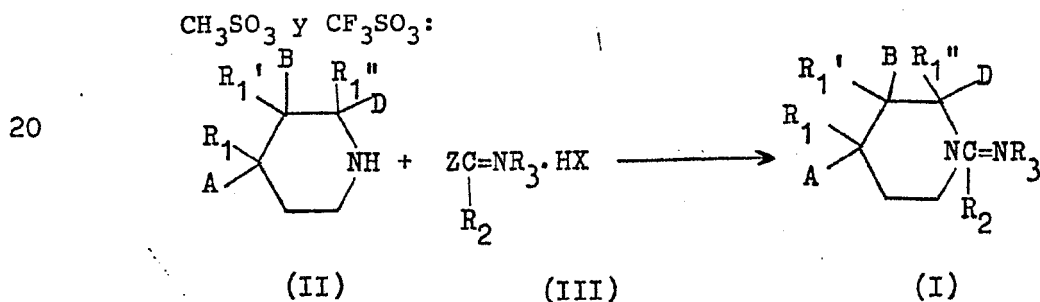
1 tido utilizado aquí están incluidos los correspondientes
derivados tío donde, el oxígeno carbonílico ha sido susti-
tuido por azufre. En el caso de los derivados tío, pueden
5 emplearse otros agentes activantes adecuados adicionales
como, por ejemplo haluros de alquilo inferior (siendo pre-
feridos los haluros de metilo), tosilato de metilo, éste-
res metílicos de ácido sulfónico (v.g. metanosulfonato de
metilo), trifluorometilsulfonato de metilo y similares.

10 El reactivo activado de Fórmula III puede ser una ba-
se libre o una sal de adición de ácido.

A continuación describimos las vías preparativas espe-
cíficas:

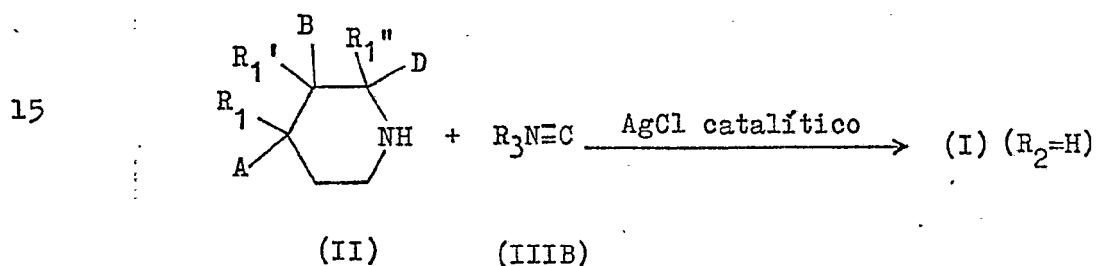
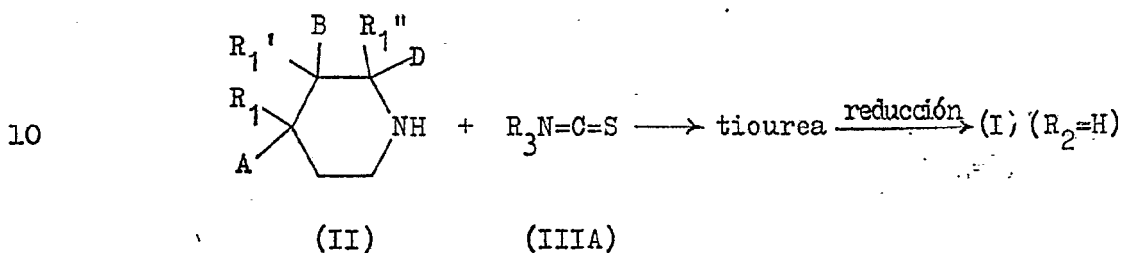
15 A) Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados
por reacción de la piperidina apropiadamente sustituida
de Fórmula II con un éster de imidato apropiado de Fór-
mula III. Se prefieren los ésteres metílico y etílico. La
piperidina sustituida y el éster de imidato (que puede
20 encontrarse en forma de base libre o de sal de adición de
ácido, mostrándose esta última) se agitan en un disolvente
orgánico adecuado como, por ejemplo, un halocarburo (v.g.
tetracloruro de carbono, cloroformo, 1,2-dicloroetano y
similares), un alcohol inferior (v.g. metanol, etanol, iso-
propanol y similares), un hidrocarburo aromático (v.g. ben-
ceno, xileno, tolueno y similares), dimetilsulfóxido y
25 similares. La temperatura de la reacción es preferiblemen-

1 te alrededor de 0° a 25°C y en algunos casos puede lle-
 gar a ser hasta de 50°C, pero en cualquier caso la tem-
 peratura de reacción no debe ser suficientemente alta pa-
 ra descomponer cantidades importantes del éster de imida-
 5 to. El producto resultante puede ser aislado y purificado
 por técnicas conocidas, por ejemplo por destilación del
 disolvente y recristalización del producto deseado en for-
 ma de base libre o de sal de adición de ácido. El esque-
 ma de reacción anterior puede ser ilustrado como sigue,
 10 donde A, B, D, R₁, R'₁, R''₁, R₂ y R₃ son los definidos
 anteriormente, Z está seleccionado entre el grupo formado
 por alcoxi inferior (preferiblemente metoxi y etoxi),
 (alquil inferior)-S- (preferiblemente metiltio), cloro y
 Cl₂(O)PO- y X es un radical seleccionado entre el grupo
 15 formado por haluro, BF₄, FSO₃ y CH₃OSO₃. Además, cuando
 Z es (alquil inferior)-S-, X también puede ser un radical
 seleccionado entre el grupo formado por (4-metilfenil)SO₃,



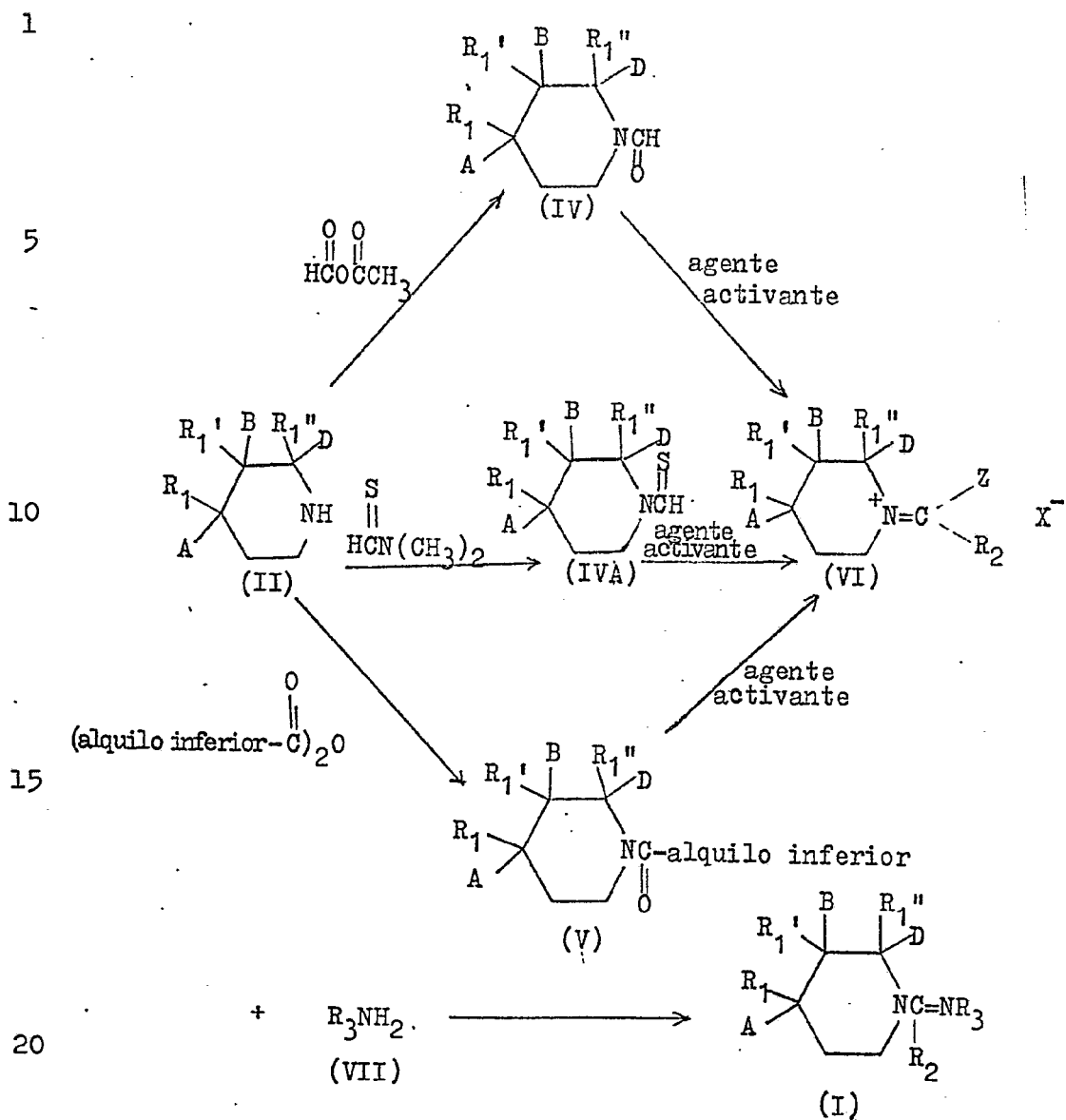
25 Los compuestos de Fórmula I donde R₂ es hidrógeno
 también pueden ser preparados por una vía análoga, emplean

1 do un compuesto apropiado de Fórmula IIIA o IIIB en lugar
del éster de imidato de Fórmula III. Si se utiliza el pri-
mero, la tiourea resultante se reduce después (por ejemplo
5 con níquel Raney) para formar el compuesto deseado. Si se
utiliza el último, se emplea cloruro de plata como cata-
lizador. Estos esquemas de reacción están ilustrados a
continuación:



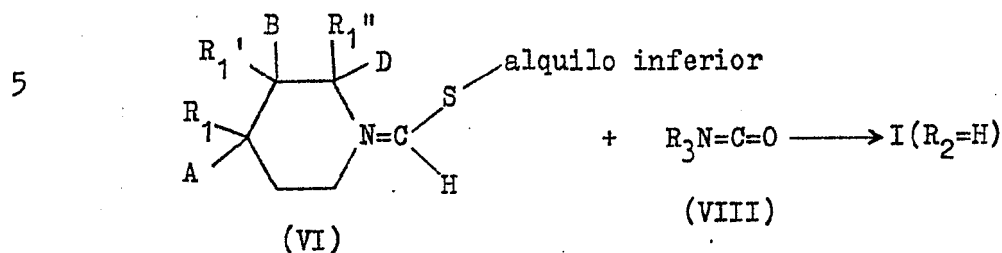
20 B) Los compuestos de Fórmula I también pueden ser
preparados por reacción de una piperidina adecuadamente
sustituída de Fórmula II con anhídrido acético-fórmico
o N,N-di(alquil inferior)tioformamida (para R₂ = H) o
un anhídrido de alquilo inferior C₁-C₄ (para R₂ = alquilo
inferior C₁-C₄), encontrándose el anhídrido preferiblemen-
25 te en exceso. La piperidina y el anhídrido o la tioforma-

1 mida se combinan con enfriamiento y se agitan durante
unas 18 horas. La mezcla de reacción resultante, disuel-
ta en un disolvente orgánico seleccionado entre los halo-
carburos e hidrocarburos alifáticos antes mencionados o
5 sin adición de disolvente, se trata después con una solu-
ción acuosa de una base débil (v.g. bicarbonato sódico)
hasta que la capa acuosa es neutra (cuando se utiliza el
anhídrido) o se lava con agua (cuando se utiliza la ami-
da). Se separa la capa orgánica y cualquier disolvente pre-
10 sente se elimina para obtener las amidas intermedias res-
pectivas IV, IVA y V. La amida intermedia se trata sola
o en presencia de un disolvente orgánico como, por ejemplo,
un halocarburo (CHCl_3 , CH_2Cl_2) o un hidrocarburo (benceno,
tolueno) a 25-100°C, con un agente activante adecuado, co-
15 mo los descritos previamente, durante 1 a 3 horas aproxi-
madamente, para producir el derivado activado VI, después
de lo cual se deja enfriar la mezcla de reacción. La adi-
ción de la amina primaria apropiada VII da lugar a la for-
mación del producto deseado de Fórmula I que puede ser
20 aislado y purificado por los métodos conocidos antes des-
critos. El esquema de reacción anterior está ilustrado a
continuación, donde R_1 , R'_1 , R''_1 , R_2 , R_3 , A, B, D, Z y
X son los definidos anteriormente:



Cuando Z es (alquil inferior)-S-, los compuestos de F6rmula (I) donde R_2 es H tambi6n pueden ser obtenidos por reacci6n del intermediario activado VI con el isocianato apropiado de F6rmula VIII, preferiblemente a la tempera-

1 tura de reflujo del disolvente (v.g. tolueno) durante
unos 9 días. Este esquema de reacción está ilustrado a
continuación:



10 Debido a que los compuestos I de esta invención con-
tienen un grupo amidino básico, pueden ser convertidos
en las correspondientes sales de adición de ácido.

15 Las sales de adición de ácido pueden ser preparadas
por reacción con un ácido apropiado, por ejemplo un ácido
inorgánico como un ácido halohídrico, es decir, clorhídri-
co, bromhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico o nítrico;
ácido fosfórico; un ácido orgánico como acético, propiío-
nico, glicólico, pamoico, pirúvico, oxálico, malónico,
succínico, maleico, pícrico, fumárico, málico, tartárico,
cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico,
20 etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, sa-
licílico, 2-naftalensulfónico o p-aminosalicílico. Las sa-
les de adición de ácidos no tóxicos, terapéuticamente
activas, de los compuestos I están incluidas dentro de los
límites de esta invención.

25 Los materiales de partida de Fórmulas II, III, IV,

1 IVA, V, VI, VII y VIII son conocidos o pueden ser prepara-
rados por métodos conocidos. Véase, en general, R.C.
Elderfield, Heterocyclic Compounds, vol. 1, capítulo 9,
págs. 617-77 (1950). Los métodos preparativos de los com-
5 puestos II están descritos, por ejemplo, en los artículos
de F. Ravenna, *Farmaco (Pavia) Ed.Sci.*, 14, 473-82 (1959)
y E. Sury y K. Hoffman, *Helv.Chim.Acta.*, 248, 2133 (1954).
Los métodos preparativos de los compuestos III y IV están
descritos, por ejemplo, en los artículos de R. Ohme y E.
10 Schmitz, *Angew.Chem.Intern.Ed.*, 6, 566 (1967), F. Snydam
y colaboradores, *J.Org.Chem.*, 34, 292 (1969) y K. Sechin-
ger, *Helv.Chim.Acta.*, 56, 776 (1973). Los métodos de prepa-
ración de los compuestos V y VI están descritos, por ejem-
plo, en C.A. Buehler y D.E. Pearson, *Survey of Organic*
15 *Syntheses*, capítulo 18, pág. 894 (1970).

Método de ensayo

Los compuestos de esta invención son útiles para inhi-
bir la secreción de ácidos gástricos, medida mediante el
siguiente ensayo. Unas hembras de rata Sprague-Dawley se
20 mantienen en ayunas durante 24 horas antes del ensayo pero
recibiendo agua a placer mientras se encuentran en jaulas
individuales. El día del ensayo, las ratas se pesan y se
seleccionan de manera que en cada ensayo el peso esté compren-
dido dentro de +20 gramos.

25 Se realiza la cirugía bajo ligera anestesia con éter.

1 Tan pronto como la rata está anestesiada, se le extirpan los dientes y se realiza una incisión en la línea central del abdomen de aproximadamente 1,5" (37 mm) de longitud y se exponen el estómago y el duodeno. Si en este momento el estómago está lleno de alimento o materia fecal, se desecha la rata. Si el estado del estómago es aceptable, se realiza un punto de cordón de bolsa en la porción fúndica del estómago con una sutura, teniendo cuidado de no pinchar ningún vaso sanguíneo de la zona. Después se hace un pequeño corte en el estómago en el centro del cordón de bolsa y se introduce en el estómago una cánula, constituida por un pequeño tubo vinílico con un reborde en un extremo y el punto en forma de cordón de bolsa se cierra fuertemente alrededor del reborde. El compuesto a ensayar se administra por vía intraduodenal (i.d.) inmediatamente después de la cirugía o por vía oral (p.o.) una hora antes de la cirugía, a dosis que oscilan en general entre 0,25 y 160 mg/kg aproximadamente, en un volumen de 0,5 ml/100 g de rata. Las ratas de control reciben el vehículo experimental, metilcelulosa acuosa al 0,5 %.

20 Después de la operación quirúrgica y (en el caso de la administración i.d.) después de la administración del compuesto a ensayar, la pared abdominal y la piel se cierran simultáneamente con 3 o 4 clips quirúrgicos de 18 mm y se coloca sobre la cánula un tubo colector. A continua-

1 ción cada rata se introduce en una jaula en la que se ha
realizado una ranura longitudinal para permitir que la cánula
cuelgue libremente y dejar que la rata se mueva sin
estorbos. Después de dejar que la rata se estabilice duran-
5 te 30 minutos, se tira el tubo colector de la cánula y se
sustituye por un tubo limpio para recibir el jugo gástrico.
El jugo se recoge al cabo de 1 hora. Al final del estudio
se retira la cánula y se sacrifica la rata.

10 La muestra de jugo gástrico recogida se vuelca en un
tubo de centrífuga y se centrifuga para compactar el sedi-
mento. Se lee el volumen y se toma una parte alícuota de
1 ml del líquido que sobrenada, se introduce en un vaso
de precipitados que contiene 10 ml de agua destilada y se
15 valora hasta pH 7 empleando hidróxido sódico 0,01N. Se de-
terminan los valores del Volumen, Acido Valorable y Produc-
ción Total de Acido, donde el Volumen es igual al número
total de mililitros de jugo gástrico menos el sedimento;
el Acido Valorable (meq/l) es igual a la cantidad de hidró-
xido sódico 0,01N necesario para valorar el ácido hasta
20 pH 7 y la Producción de Acido Total es igual al ácido valo-
rable multiplicado por el volumen. Los resultados están re-
gistrados como la dosis DE₅₀ (mg/kg requeridos para produ-
cir una inhibición del 50 % por término medio en la Produc-
ción Total de Acido frente a los controles en todos los ani-
25 males ensayados con un compuesto particular) y como porcen-

1 taje de inhibición. Los compuestos de la invención presen-
tan todos ellos una notable inhibición tanto por vía i.d.
como p.o. a menos de 80 mg/kg y los compuestos preferidos
tienen una DE₅₀ p.o. inferior a 20 mg/kg. Por el contra-
5 rio, la N-iminometilpiperidina de la técnica anterior no
ejerce inhibición de ningún tipo a una dosis de 100 mg/kg
p.o. o a una dosis de 80 mg/kg i.d.

Es sabido que una secreción excesiva de ácido clorhí-
10 drico gástrico conduce a una actividad péptica innecesaria
y pone en peligro el revestimiento de mucosa del estó-
mago. El uso de agentes antisecretores gástricos es por lo
tanto conveniente como ayuda en la prevención y mejora de
los trastornos ocasionados por elevadas concentraciones de
ácido en el estómago.

15 Descripción de las realizaciones preferidas

Los compuestos preferidos de la invención son los de
Fórmula I donde:

20 R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por fenilo; fenilo sustituido con 1 a 3 radicales seleccio-
nados cada uno de ellos entre el grupo formado por alqui-
lo inferior, alcoxi inferior, halógeno y fenilo, con la con-
dición de que no más de un radical es fenilo; fenil-(alqui-
lo inferior C₁-C₄); fenil-(alquilo inferior C₁-C₄) donde
25 el grupo fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales seleccio-
nados cada uno de ellos entre el grupo formado por alquilo

1 inferior, alcoxi inferior y halógeno; difenil-(alquilo
inferior C_1-C_4) y difenil-(alquilo inferior C_1-C_4) donde
por lo menos uno de los grupos fenilo está sustituido con
1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre el
5 grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, haló-
geno y fenilo, con la condición de que no más de un miem-
bro es fenilo;

R_2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno y metilo;

10 R_3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; fenil(alquilo infe-
rior); fenil(alquilo inferior) donde el grupo fenilo está
sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de
ellos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi
15 inferior y halógeno; alquenilo y alquinilo y

R'_1 , R''_1 , A, B y D son todos ellos hidrógeno.

Son compuestos más preferidos de esta invención los de
Fórmula I donde:

20 R_1 es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por difenilmetilo y difenilmetilo donde por lo menos uno
de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 radicales
seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por
alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R_2 es hidrógeno;

25 R_3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado

1 por hidrógeno; alquilo; fenil(alquilo inferior); fenil-
(alquilo inferior) donde el grupo fenilo está sustituido
con 1 a 3 radicales seleccionados cada uno de ellos entre
el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior y
5 halógeno; alqueno y alquino y

R'₁, R''₁, A, B y D son hidrógeno.

Los compuestos más preferidos de esta invención son
los de Fórmula I donde R₁ es un miembro seleccionado entre
el grupo formado por difenilmetilo y difenilmetilo donde
10 uno de los grupos fenilo está sustituido en la posición
para con un radical seleccionado entre el grupo formado
por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; R₂ es
hidrógeno; R₃ es un miembro seleccionado entre el grupo
formado por hidrógeno, alquilo de cadena lineal y fenil-
15 (alquilo inferior) y R'₁, R''₁, A, B y D son todos ellos hi-
drógeno.

Descripción del método de tratamiento y de las composicio-
nes farmacéuticas

A la vista de la actividad antisecretora de los com-
20 puestos de esta invención, se proporciona también aquí un
método de inhibición de la secreción de ácido gástrico
que consiste en administrar internamente a un sujeto que
padece de hiperacidez gástrica (hombre o animal) una canti-
dad inhibidora efectiva de la secreción de ácido gástrico
25 de una N-iminometilpiperidina sustituida de Fórmula I, en

1 forma de base o de sal de adición de ácido, preferiblemen-
te en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
Si se emplea la forma de sal de adición de ácido, esta sal,
5 naturalmente, debe ser no tóxica y farmacéuticamente acep-
table. Las composiciones farmacéuticas que contienen un
compuesto I de la invención también se consideran como otro
aspecto de esta invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta
invención, se combina como ingrediente activo una N-imino-
10 metilpiperidina sustituida de Fórmula I o una sal de adi-
ción de ácido, con un vehículo farmacéutico en mezcla ínti-
ma, siguiendo las técnicas convencionales de formulación
farmacéutica, vehículo que puede adoptar diversas formas
que dependen de la forma de preparación deseada para la ad-
15 ministración, es decir, oral o parenteral. En la prepara-
ción de las composiciones en forma de dosis oral, puede
emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habitua-
les como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes,
agentes aromatizantes, preservativos, agentes colorantes y
20 similares, en el caso de los preparados orales líquidos
como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o
vehículos como almidones, azúcares, diluyentes, agentes
granulantes, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes
y similares, en el caso de los preparados orales sólidos
25 como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su

1 facilidad de administración, las tabletas y cápsulas re-
representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa,
en cuyo caso evidentemente se emplean vehículos farmacéuti-
cos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser recubier-
5 tas con azúcar o entéricamente mediante las técnicas habi-
tuales. Para los preparados parenterales, el vehículo esta-
rá constituido habitualmente por agua estéril, aunque pue-
den incluirse otros ingredientes, por ejemplo para aumentar
la solubilidad o con fines preservativos. También pueden
10 prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden
emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes suspen-
sores y similares. Las composiciones farmacéuticas de esta
invención contienen, por dosis unitaria, v.g. tableta, cáp-
sula, polvo, inyección, cucharadita, etc, alrededor de 10 a
15 500 mg de ingrediente activo y preferiblemente alrededor
de 15 a 250 mg.

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

EJEMPLO 1

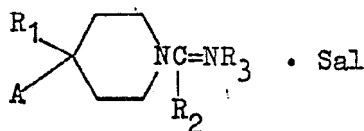
20 Hidrato de hidrocioruro de 4-difenilmetil-1-iminometilpi-
peridina

Se agita magnéticamente durante la noche, bajo un tubo
de cloruro cálcico, una suspensión de 27,39 g (0,25 moles)
de hidrocioruro de formimidato de etilo [preparado por el
25 método de Ohme y colaboradores, Angew.Chem.Intl.Ed., 6, 566

1 (1967)] y 52,71 g (0,20 moles) de difenil-4-piperidilme-
 5 tano en 80 ml de etanol absoluto recién abierto. Se filtra
 la suspensión y al filtrado se agrega éter dietílico. El
 filtrado se evapora a sequedad y el aceite resultante se
 10 cristaliza en isopropanol. Después se suspende el sólido
 en acetato de etilo a ebullición para obtener una forma
 de punto de fusión más alto. Mediante dos recrystalizacio-
 nes en etanol-éter se obtiene el hidrato de hidrocioruro
 de 4-difenilmetil-1-iminometilpiperidina en forma pura;
 p.f. 220-221°C.

EJEMPLO 2

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero susti-
 tuyendo el hidrocioruro de formimidato de etilo y el di-
 fenil-4-piperidilmetano allí utilizados por cantidades
 equivalentes de los materiales de partida apropiados, se
 preparan los siguientes compuestos:



20

<u>R₁</u>	<u>Sal</u>	<u>A</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>P.f. (°C)</u>
difenilmetilo	HCl	H	C ₂ H ₅	H	271,5-277,5
α-(4-metoxifenil) bencilo	fumarato	H	H	H	189,5-192,5
(1,4-bifenil)-α- hidroxibencilo	HCl	H	H	H	216-218

25

	R_1	Sal	A	R_2	R_3	P.f. (°C)
1	fenilo	HCl	H	H	H	204-205
	bencilo	HCl	H	H	H	199-201,5
5	fenilo	HCl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	172-175
	α -(4-clorofenil)bencilo	fumarato	H	H	H	192,5-194,5

EJEMPLO 3

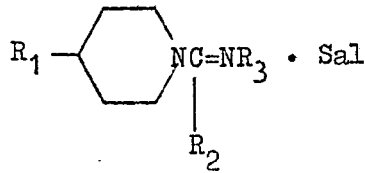
Hemihidrato de oxalato de 4-(difenilmetil)-1-N-etilimino-
metil-piperidina

10 Una mezcla de 8,00 g (0,029 moles) de N-formil-4-dif
 fenilmetilpiperidina y 3,61 g (2,67 mm, 0,029 moles) de
 sulfato de dimetilo se calienta en un baño de vapor duran-
 te 2 horas para formar un jarabe espeso transparente. A es-
 ta mezcla se añaden después 1,38 g (2,00 ml, 0,031 moles)
 15 de etilamina en 15 ml de cloruro de metileno. La solución
 resultante se agita durante hora y media a 25°, se evapora,
 se suspende en éter y se trata con 28 ml de una solución
 de hidróxido sódico 3N. La capa etérea se seca sobre carbo-
 nato potásico, se filtra a través de un auxiliar de filtra-
 20 ción de tierra de diatomeas y se evapora para dar 8,77 g
 de un líquido amarillo. Tratando este producto en isopro-
 panol con 3,26 g de dihidrato de ácido oxálico se obtienen
 5,0 g de un sólido blanco, p.f. 165-175°C. Por recirstali-
 zación en isopropanol se obtiene hemihidrato de oxalato de
 25 4-(difenilmetil)-1-N-etiliminometilpiperidina en forma de

1 sólido blanco; p.f. 185-187°C.

EJEMPLO 4

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero sustituyendo la N-formil-4-difenilmetilpiperidina y la etilamina allí utilizadas por cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes productos:



10

15

20

25

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Sal</u>	<u>P.f. (°C)</u>
difenilmetilo	H	-CH ₂ CH=CH ₂	ciclohexano-sulfamato	179,5-181
"	H	isopropilo	fumarato	175-178
"	H	n-butilo	"	193,5-195
"	H	n-hexilo	"	179-181,5
"	H	n-heptilo	"	175-178
"	H	n-octilo	"	157-159
"	H	ter-octilo	"	227-229
"	H	n-nonilo	"	142-144,5
"	H	n-decilo	succinato	106-109
"	H	n-dodecilo	hidrato fumarato	143-145,5
"	H	1-adamantilo	fumarato	275-276
"	H	bencilo	ciclohexano-sulfamato	164,5-166,5

	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Sal</u>	<u>P.f. (°C)</u>
1	difenilmetilo	H	fenetilo	ciclohexano-sul- famato	141-144
	"	H	p-clorobencilo	2-naftalensulfo- mato	222-224
5	"	H	p-metoxiben- cilo	"	110,5-112,5
	α -(4-metoxifenil) bencilo	H	n-octilo	(E)-2-butenodioato	154,5-156
	α -(4-metilfenil) bencilo	H	n-octilo	"	161-163,5
10	difenilmetilo	H	4-metilbencilo	perclorato	242-244
	"	H	fenilo	4-toluensulfonato	265-286

EJEMPLO 4A

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de
1,90 g (0,0045 moles) de 4-[(4-metoxifenil)fenilmetil]-1-
15 [(octilimino)metil]piperidina y 42 ml de ácido bromhídrico
al 47-49 %, se enfría y la fase acuosa se separa por decan-
tación de un aceite espeso. El aceite se disuelve en cloru-
ro de metileno, se neutraliza con solución acuosa de bicar-
bonato sódico, se seca y evapora. El residuo, 4-[(4-hidroxifenil)fenilmetil]-1-
20 [(octilimino)metil]piperidina, se con-
vierte en su sal de ácido 2-naftalensulfónico, p.f. 177,5-
180°C.

1

EJEMPLO 5

Hidrato de fumarato de 4-(difenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina

5

10

15

20

Se disuelve fluoborato de trietiloxonio [preparado a partir de 104,6 g (0,737 moles) de eterato de trifluoruro de boro y 56,04 g (47,37 ml, 0,606 moles) de epiclorhidrina] en 800 ml de cloruro de metileno anhidro y la solución resultante se trata con 81,0 g (0,516 moles) de N-(n-octil)-formamida y se agita durante la noche a 25°. Se agregan 130 g (0,518 moles) de 4-difenilmetilpiperidina y la mezcla se agita durante 4 horas. Se separa por filtración una pequeña cantidad de un sólido blanco, se basifica el filtrado con solución de hidróxido sódico 3N, se separa, se seca sobre carbonato potásico y se evapora para dar un aceite amarillo. Este material se disuelve en isopropanol y se trata con 60 g de ácido fumárico calentando. Por adición de un volumen igual de acetona seguida de éter se forma un sólido que da dos cosechas de material, p.f. 152-157°C. Se combinan y recristalizan en etanol-agua para dar dos masas de hidrato de fumarato de 4-(difenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina, p.f. 157-159°C.

EJEMPLO 6

4-(Difenilmetil)-1-piperidincarbotoialdehido

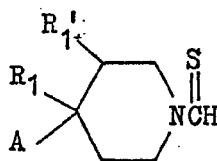
25

Una solución de 20,0 g (0,08 moles) de 4-difenilmetilpiperidina, 14,2 g (0,16 moles) de N,N-dimetiltioformamida

1 y 50 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 12 horas,
se enfría y se lava con agua. Se separa la capa orgánica,
se seca y se destila para formar un aceite que se trata con
éter dietílico para dar un sólido. Por recristalización de
5 este material se obtiene un sólido cristalino blanco, 4-(dife-
nilmetil)-1-piperidincarbotoialdehído, p.f. 152-154°C.

EJEMPLO 7

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero sustituyendo
la 4-difenilmetilpiperidina allí utilizada por una cantidad
equivalente de una piperidina apropiada, se preparan los
siguientes compuestos:



15

<u>R₁</u>	<u>A</u>	<u>R'₁</u>	<u>P.f. (°C)</u>
9-fluorenilo	H	H	142-146
H	H	Ph ₂ CH	115-120
b e n z h i d r i l e n o	H	H	131-134
Difenilhidroximetilo	H	H	200-203

20

EJEMPLO 8

Fumarato de 4-(difenilmetil)-1-N-(n-dodeciliminometil)pi-
peridina

25

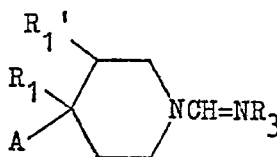
Una solución de 5,54 g (0,019 moles) de 4-(difenil-
metil)-1-piperidincarbotoialdehído en 20 ml de cloroformo .

1 se trata con 2,65 g (1,16 ml, 0,019 moles) de yoduro de
 metilo y se calienta a reflujo durante una hora. La solu-
 5 ción resultante se trata con 3,49 g (0,019 moles) de n-do-
 decilamina, se calienta a reflujo durante hora y media, se
 5 enfría, se trata con hidróxido sódico acuoso y se separa la
 capa orgánica. Después de secar, se evapora para obtener
 un aceite que se convierte en el fumarato de 4-(difenilme-
 til)-1-N-(n-dodeciliminometil)piperidina, p.f. 143-145,5°C.

EJEMPLO 9

10 Siguiendo el procedimiento anterior, pero sustituyen-
 do el 4-(difenilmetil)-1-piperidincarbotoialdehido y la
 n-dodecilamina allí utilizados por cantidades equivalentes
 de los materiales de partida apropiados, se preparan los
 siguientes compuestos:

15



20

R_1	A	R'_1	R_3	Sal	P.f. (°C)
difenilmetilo	H	H	$-(\text{CH}_2)_8 \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3 \end{array}$	hidrato fumarato	(sinteriza a 125°) 131-135
difenilmetilo	H	H	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	HCl	117-119
9H-fluoren-9-ilo	H	H	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	HCl	174-177
H	H	difenilme- tilo	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	hidrato fumarato	(sinteriza a 68,5°) 70-72

25

	<u>R₁</u>	<u>A</u>	<u>R'₁</u>	<u>R₃</u>	<u>Sal</u>	<u>P.f. (°C)</u>
1	benzhidrilideno-		H	n-C ₈ H ₁₇	fumarato	167-170
	difenilhidroxi- metilo	H	H	n-C ₈ H ₁₇	fumarato	(sinteriza a 145°) 155-161
5	H	H	difenilme- tilo	H	fumarato	185,5-187,5

EJEMPLO 10

Otras vías de preparación de la 4-(difenilmetil)-1-[(octil-
imino)metil]piperidina

10 1) Se calienta con agitación a 60°, durante 2 días,
una mezcla de 2,90 g (0,01 moles) de 4-(difenilmetil)-1-pi-
peridincarbotoialdehído, 129 g (0,01 moles) de n-octilami-
na, 0,60 g (0,01 moles) de ácido acético glacial y 20 ml de
15 dar un aceite que se identifica como 4-(difenilmetil)-1-[(oc-
tilimino)metil]piperidina por cromatografía en fase de vapor.

20 2) Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla
de 2,0 g (0,0068 moles) de 4-(difenilmetil)-1-piperidincar-
botoialdehído, 0,9 g (0,069 moles) de n-octilamina, 2,16 g
(0,010 moles) de óxido mercuríco y 15 ml de isopropanol,
se filtra y se concentra. El residuo se trata con ácido fu-
25 márico para dar hidrato (1:1) de (E)-2-butenodioato de 4-
(difenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina que se iden-
tifica por comparación con una muestra auténtica por cro-
matografía en capa fina.

1 3) Se calienta a reflujo durante 9 días una solución
de 1,0 g (0,0034 moles) de 4-(difenilmetil)-1-piperidincarb-
otioaldehído, 0,59 g (0,0038 moles) de isocianato de n-octi-
lo y 6 ml de tolueno. La cromatografía en fase de vapor jun-
5 to con el espectro de masas indican que la 4-(difenilmetil)-
1-[(octilimino)metil]piperidina se encuentra en la mezcla
de reacción en una proporción del 17 %.

 4) Se calienta a reflujo durante la noche una solución
de 1,0 g (0,0034 moles) de 4-(difenilmetil)-1-piperidincarb-
10 otioaldehído, 0,45 g (0,034 moles) de n-octilamina y 6,0 ml
de isopropanol. La cromatografía en fase de vapor de la mez-
cla de reacción indica la presencia de 4-(difenilmetil)-1-
[(octilimino)metil]piperidina.

 5) Se disuelven 6,0 g (0,035 moles) de isotiocianato
15 de n-octilo en 25 ml de tolueno, se tratan con 8,80 g (0,035
moles) de 4-difenilmetilpiperidina y se agita a 25° duran-
te 12 horas. La mezcla se enfría, se filtra y evapora. Por
cromatografía del residuo a través de gel de sílice, emplean-
do cloroformo como eluyente, se obtiene un aceite pardo de
20 4-(difenilmetil)-N-octil-1-piperidincarbotoamida. Una mez-
cla de 1,0 g (0,0024 moles) de este material, 3 g de níquel
Raney y 15 ml de isopropanol se calienta a reflujo durante
3 horas, se enfría y se filtra. Por evaporación del filtra-
do se obtiene un aceite que se convierte en un fumarato
25 identificado como hidrato (1:1) de (E)-2-butenodioato de

1 4-(difenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina por cromatografía en capa fina.

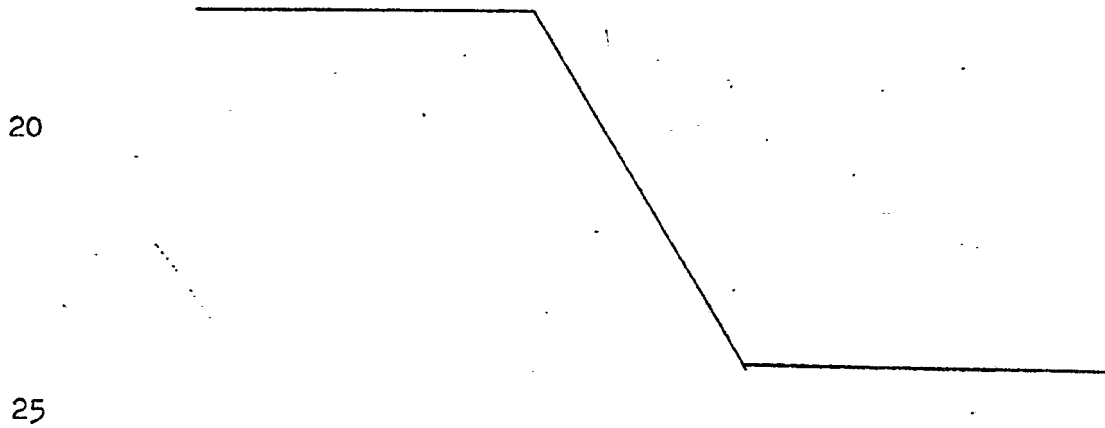
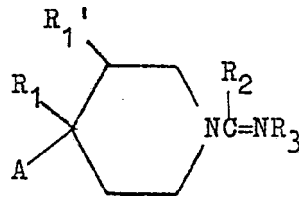
5 6) Una solución de 40,0 g (0,143 moles) de N-formil-4-difenilmetilpiperidina en 50 ml de cloruro de metileno se trata con fosgeno hasta que cesa el desprendimiento de gas. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, se separa el exceso de fosgeno a presión reducida, se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de cloruro de metileno y se introducen 24,8 ml (0,145 moles) de n-octilamina en 25 ml de
10 cloruro de metileno, a una velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Se agregan lentamente 28 ml de trietilamina, se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos y después se vierte en agua. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución de hidróxido sódico al 20 %, se seca
15 y se evapora hasta formar un aceite que se convierte en el hidrato (1:1) de (E)-2-butenodioato de 4-(difenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina, identificado por cromatografía en capa fina.

20 7) Una mezcla de 5,60 g (0,022 moles) de 4-difenilmetilpiperidina, 3,50 g (0,022 moles) de n-octilisonitrilo, 0,26 g (0,002 moles) de cloruro de plata y 10 ml de tolueno se agita durante 48 horas a 25°, se filtra, se evapora y el residuo se disuelve en cloruro de metileno. Por extracción con hidróxido sódico al 10 %, secado y filtración de
25 la capa orgánica, seguido de evaporación, se obtiene 4-(di-



1 fenilmetil)-1-[(octilimino)metil]piperidina, aislada en
forma de fumarato, que se identifica por cromatografía en
capa fina.

EJEMPLO 11

5 Siguiendo el procedimiento de ensayo anteriormente
descrito, se determina la actividad antisecretora de los
siguientes compuestos. Los valores de la DE_{50} en la adminis-
tración por vía oral y el porcentaje de inhibición en la
administración por vía intraduodenal a 20 mg/kg están ta-
10 bulados a continuación ($R'_1 = H$ salvo indicación en con-
trario):



R ₁	A	R ₂	R ₃	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)	Porcentaje de inhibición a 20 mg/kg, i.d.
difenilmetilo	H	H	H	0,7	100
"	"	"	etilo	4,3	100
"	"	"	-CH ₂ CH=CH ₂	10,2	100
"	"	"	-CH ₂ C≡CH	6,07	100
"	"	"	isopropilo	9,8	96
"	"	"	n-butilo	8,6	100
"	"	"	n-hexilo	8,7	96
"	"	"	n-heptilo	11,6	72
"	"	"	n-octilo	9,8	64
"	"	"	ter-octilo	35	28*
"	"	"	n-nonilo	19,6	93
"	"	"	n-decilo	8,2	79
"	"	"	n-dodecilo	53	80
"	"	"	1-adamantilo	37,0	0**
"	"	"	-(CH ₂) ₈ CH=CH(CH ₂) ₇ CH ₃	66	78,9
"	"	"	bencilo	3,3	100

R ₁	A	R ₂	R ₃	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)	Porcentaje de inhibición a 20 mg/kg, i.d.
difenilmetilo	H	H	fenetilo	3,7	100
"	"	"	p-clorobencilo	20,7	94
"	"	etilo	H	>40	75
"	"	H	p-metoxibencilo	<40	63
-(p-metoxifenil)bencilo	"	"	H	12,1	100
"	"	"	n-octilo	16,9	62
-(4-clorofenil)bencilo	"	"	H	2,32	100
-(1,4-bifenil)- bencilo	"	"	H	>80	72
fenilo	H	H	H	~40	77
9-fluorenilo	"	"	n-octilo	15,9	48
bencilo	"	"	H	114	98
-(4-metilfenil)bencilo	"	"	n-octilo	-	73
difenilmetilo	"	metilo	n-octilo	14	98
"	"	H	-(CH ₂) ₄ - 	8,1	82
fenilo		"	H	-	71

R ₁	A	R ₂	R ₃	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)	Porcentaje de inhibición a 20 mg/kg, i.d.
	benzhidrilideno	H	n-octilo	0,625	68,2
H	H	"	n-octilo	18,3	92,2 ⁺
"	"	"	H	7 ⁺⁺	68 ⁺
α-(4-hidroxifenil)- bencilo	"	"	n-octilo	2 ⁺⁺	-
α-(fenil)-α-hidroxi- bencilo	"	"	"	5 ⁺⁺	-
H	"	"	H	inactivo a 80	-

* inhibición del 98 % a 80 mg/kg i.d.

** inhibición del 52 % a 80 mg/kg i.d.

*** compuesto de la técnica anterior.

+

R' 1 = difenilmetilo

++

compuesto administrado intraperitonealmente.

1

EJEMPLO 12

Hidrato de (E)-2-butenodioato de N-[4-(difenilmetil)-1-piperidinil]metilen-bencenobutanamina

5

10

15

20

Una mezcla de 4,40 g (0,016 moles) de N-formil-4-(difenilmetil)piperidina y 1,47 ml (2,00 g, 0,015 moles) de sulfato de dimetilo se calienta en un baño de vapor durante 3 horas a 100°C, en condiciones anhidras, hasta alcanzar la homogeneidad. La mezcla se enfría, se disuelve en 30 ml de cloruro de metileno y se trata con 2,50 ml (2,36 g, 0,016 moles) de fenilbutilamina. La solución resultante se agita durante 3 horas y se trata con 6 ml de una solución de hidróxido sódico 3N, agitando fuertemente a 0°. Se separa la capa orgánica, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se evapora para dar un aceite. Este producto se disuelve en isopropanol, se trata con 1,84 g de ácido fumárico y se enfría. Se separa por filtración un sólido cristalino blanco que se recrystaliza en etanol para dar hidrato de (E)-2-butenodioato de N-[4-(difenilmetil)-1-piperidinil]metilen-bencenobutanamina en forma de sólido cristalino blanco, p.f. 207-208,5°C.

EJEMPLO 13

Monoperclorato de 4-(difenilmetil)-1-[1-(octilimino)etil]piperidina

25

Una mezcla del fluoborato del éster etílico del ácido N-octilacetimídico [obtenido a partir de 5,68 g (0,04 mo-

1 les) de eterato de trifluoruro de boro, 2,77 g (0,03 moles)
de epiclohidrina y 5,80 g (0,034 moles) de N-octilacetami-
da] y 50 ml de éter se trata con 4 ml (2,92 g, 0,029 moles)
de trietilamina. Por filtración y evaporación del filtrado
5 se obtiene un residuo líquido que se disuelve en 120 ml
de tolueno seco. A esta solución se agregan 6,00 g (0,024
moles) de ácido acético glacial y la solución resultante se
agita a 50°C sobre tamices moleculares 4A y en atmósfera
de nitrógeno, durante 4 días. Se enfría la mezcla de reac-
10 ción y se neutraliza sacudiéndola con una solución de hi-
dróxido sódico 3N. Se separa la capa orgánica, se seca so-
bre carbonato potásico, se filtra y se evapora para dar un
aceite que se destila. El residuo del calderín se disuelve en
éter y se agregan ácido perclórico y metanol. Enfriando la
15 solución se obtiene una fracción sólida. Por filtración se
obtiene un sólido cristalino que se recristaliza tres ve-
ces en metanol para dar monoperclorato de 4-(difenilmetil)-
1-[1-(octilimino)etil]piperidina en forma de sólido crista-
lino blanco, p.f. 119-121,5°C.

20

EJEMPLO 14

α -(4-Metilfenil)- α -fenil-4-piridinmetanol

25

Una solución de 0,05 moles de bromuro de 4-metilfe-
nilmagnesio en 500 ml de éter anhidro se trata con 4-ben-
zoilpiridina en 500 ml de éter anhidro. Después de agitar
la mezcla resultante durante hora y media a 25°, se agrega

1 una solución acuosa de cloruro sódico que produce la for-
mación de un sólido que se filtra. Por recristalización
de este material en etanol al 95 % se obtiene el α -(4-me-
tilfenil)- α -fenil-4-piridinmetanol deseado, p.f. 192-
5 195°C. Los correspondientes 4-clorofenil-derivado (p.f.
198-202°C) y 4-metoxifenil-derivado (p.f. 204-206°C) tam-
bién se preparan por el mismo método, empleando cantida-
des equivalentes de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 15

10 α -(4-Metilfenil)- α -fenil-4-piperidina

Una solución de 25,0 g (0,09 moles) de α -(4-metil-
fenil)- α -fenil-4-piridinmetanol, 55 ml de ácido yodhídri-
co al 47-51 % y 180 ml de ácido acético se calienta a re-
flujo durante la noche, se enfría y se vierte en solución
15 acuosa de bisulfito sódico. Esta solución se basifica con
hidróxido sódico y se extrae con cloruro de metileno. De
la capa orgánica se separa un aceite que se reduce a 40
psi (2,8 kg/cm²) sobre óxido de platino a 60-65°C en áci-
do acético, siguiendo el método de la patente estadouniden-
20 se n° 3.267.108. Se separa el exceso de ácido y el residuo
se basifica para formar α -(4-metilfenil)- α -fenil-4-piperi-
dina que se caracteriza en forma de fumarato, p.f. 157,5-
161,5°C (Hoover). También se preparan por el mismo méto-
do, utilizando cantidades equivalentes de los materiales
25 de partida apropiados, los correspondientes 4-clorofenil-

1 derivado (p.f. 175-178°C; fumarato) y 4-metoxifenil-deri-
vado (p.f. 94-98°C; base libre):

EJEMPLO 16

α -(1,4'-Bifenil)il- α -fenil-4-piridinmetanol

5 Una solución de 111,0 g (0,50 moles) de bromuro de
4-bifenilo en 200 ml de tetrahidrofurano (THF) seco se
agrega lentamente sobre una mezcla de 12,10 g (0,5 átomos-
gramo) de magnesio, 2 ml de dibromuro de etileno y 200 ml
de tetrahidrofurano, a velocidad suficiente para mantener
10 el reflujo. Después de la adición, la mezcla se calienta
a reflujo durante media hora, se enfría y se trata a lo lar-
go de media hora con una solución de 82,3 g (0,45 moles)
de 4-benzoilpiridina en 600 ml de tetrahidrofurano. La sus-
pensión resultante se agita durante media hora a 25°C y
15 se trata con 1000 ml de una solución de cloruro amónico
al 20 %. La capa orgánica se separa, se filtra, se seca
el filtrado, se filtra y se evapora. El residuo se tritu-
ra con éter y se filtra. Este sólido se recristaliza en
etanol, cloroformo y finalmente tolueno para obtener α -(1,4'-
20 bifenil)il- α -fenil-4-piridinmetanol en forma de sólido blan-
co, p.f. después de secar a vacío a 70°C: 173,5-175,5°C.

EJEMPLO 17

α -(1,4'-Bifenil)il- α -fenil-4-piperidinmetanol

25 Una solución de 10,00 g (0,030 moles) de α -(1,4'-
bifenil)il- α -fenil-4-piridina y 160 ml de ácido acético

1 se hidrogena en presencia de 1,0 g de óxido de platino a
25-35 psi (1,7-2,4 kg/cm²) a 70-90°, en un sacudidor Parr.
Cuando cesa la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtra
a través de dicalite y se evapora a un residuo sólido. Es-
5 te residuo se suspende en agua, se basifica con NaOH 3N y
se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se seca so-
bre carbonato potásico, se filtra a través de dicalite y
se evapora. El residuo se disuelve en tolueno y se enfría.
El sólido resultante se separa por filtración y se recrista-
liza en tolueno para dar α -(1,4'-bifenil)il- α -fenil-4-pi-
10 peridinmetanol en forma de sólido blanco, p.f. 185-186,5°C.

EJEMPLO 18

9-(4'-Piperidinil)-9-fluorenol

Una solución de 13,0 g (0,05 moles) de 9-(4'-piridil)-
15 9-fluorenol en 200 ml de ácido acético glacial se hidrogena
sobre 0,8 g de óxido de platino a 40 psi (2,8 kg/cm²).
Se filtra la mezcla, se destila y el residuo se basifica
para obtener 9-(4'-piperidinil)-9-fluorenol.

EJEMPLO 19

4-Fluorenilidenpiperidina

Una suspensión de 13,0 g (0,05 moles) de 9-(4'-piperidinil)-
9-fluorenol en 70 ml de ácido sulfúrico al 48 %
se calienta en un baño de vapor durante 7 horas y se vierte
sobre hielo. Se filtra el sólido resultante, se basifica
25 ca con una solución de hidróxido sódico y se extrae con

1 cloruro de metileno. Se separa la capa orgánica, se seca
sobre carbonato potásico, se filtra y se evapora para dar
4-fluorenilidenpiperidina.

EJEMPLO 20

5 9-(4'-Piridil)fluoreno

Una solución de 1,35 g (0,005 moles) de α,α -difenil-4-
piridinmetanol en 18,5 ml de ácido fórmico al 97 % se tra-
ta gota a gota con 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. La
mezcla de reacción se calienta durante 10 minutos, se en-
fría y se basifica con una solución de hidróxido sódico 6N,
10 separándose un sólido. Este material se filtra y recrista-
liza en metanol para dar 9-(4'-piridil)fluoreno, p.f. 141-
143°C (Hoover).

EJEMPLO 21

15 Fumarato de 9-(4'-piperidil)fluoreno

Una solución de 54,75 g (0,225 moles) de 9-(4'-piri-
dil)fluoreno en 600 ml de ácido acético se hidrogena sobre
5,0 g de óxido de platino a 40 psi (2,8 kg/cm²) y 25°C.
Se filtra la mezcla, se evapora y se basifica, dando 9-
20 (4'-piperidil)fluoreno que se cristaliza en forma de fuma-
rato, p.f. 228-230°C (desc.).

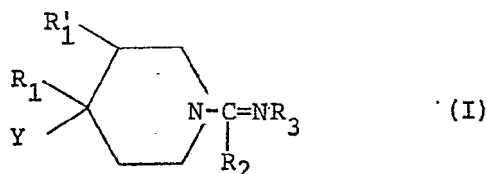
25



1 En resúmen, la Patente de Invención que se solicita de
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de
N-iminometilpiperidina sustituida de fórmula (I)



10 y sus correspondientes sales de adición de ácidos, donde R₁
considerado individualmente es un miembro seleccionado del
grupo formado por hidrógeno; fenilo; 9-fluorenilo; fenilo
sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados del grupo forma
do por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; fenil-
15 alquilo inferior; fenilalquilo inferior en que dicho fenilo
está sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados del grupo
formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y
fenilo, con la condición de que no puede haber más de un fe-
nilo como sustituyente; difenilalquilo inferior; difenil-
20 alquilo inferior donde al menos uno de dichos fenilos está sus-
tituido con 1 a 3 miembros seleccionados del grupo formado por
alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y fenilo con la
condición de que no puede haber más de un fenilo como susti-
tuyente; difenilhidroximetilo; difenilhidroximetilo donde
25 uno de dichos fenilos está sustituido con 1 a 3 miembros se-

1 leccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y fenilo con la condición de que no puede haber más de un grupo fenilo como sustituyente;

5 Y considerado individualmente es un miembro seleccionado del grupo formado por hidrógeno y acetilo, con la condición de que cuando Y es acetilo, R_1 es un miembro seleccionado del grupo formado por fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

10 R_1 e Y considerados juntos representan un miembro seleccionado del grupo formado por bencidriliteno y 9-fluoreniliteno;

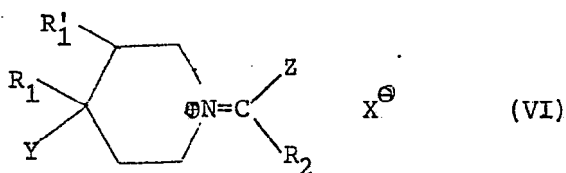
15 R_1' es un miembro seleccionado del grupo formado por hidrógeno; bencidrilo; bencidrilo donde al menos uno de los grupos fenilo está sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y fenilo, con la condición de que no puede haber más de un grupo fenilo como sustituyente; y 9-fluorenilo; con la condición de que cuando R_1' es distinto de hidrógeno, R_1 e Y son
20 cada uno hidrógeno;

R_2 es un miembro seleccionado del grupo formado por hidrógeno, y alquilo inferior; y

25 R_3 es un miembro seleccionado del grupo formado por hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; fenilalquilo inferior; fenilalquilo inferior en que dicho fenilo está sustituido con 1 a 3

1 miembros seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; alqueno y alquino; con la condición de que al menos uno de dichos R_1 , R_2 y R_3 es distinto de hidrógeno;

5 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R_1 , R_1' e Y son los definidos anteriormente; Z es alcoxi inferior (preferiblemente metoxi y etoxi), alquil-inferior-tio (preferiblemente metiltio), cloro ó Cl_2OPO ; y X es haluro, BF_4 , FSO_3 ó CH_3OSO_3 y, adicionalmente, cuando Z es alquil-inferior-tio, X puede ser también (4-metilfenil) SO_3 , CH_3SO_3 ó CF_3SO_3 ,

15

con un compuesto de fórmula:



20 donde R_3 es el definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 4-(difenilmetil)-1-[(isopropilimino)metil]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos, el compuesto de fórmula (VI) es el producto de reacción de

25 N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo y el

1 compuesto de fórmula (VII) es isopropilamina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 1-[N-(bencil)iminometil]-4-difenil
metilpiperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
5 el compuesto de fórmula (VI) es el producto de reacción de
N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo y
el compuesto de fórmula (VII) es bencilamina.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 1-[N-(fenetil)iminometil]-4-difenil
10 metilpiperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
el compuesto de fórmula (VI) es el producto de reacción de
N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo y
el compuesto de fórmula VII es fenetilamina.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
15 el compuesto obtenido es 1-[N-(n-decil)iminometil]-4-difenil
metilpiperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción de
N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo y
el compuesto de fórmula VII es n-decilamina.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 4-(difenilmetil)-1-[(octilimino)me
til]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción de
N-formil-4-difenilmetil piperidina con fosgeno y el compuesto
25 de fórmula VII es octilamina.

1 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 4-(difenilmetil)-1-[(2-propinilimi-
no)metil]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tó-
xicos, el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción
5 de 4-(difenilmetil)-1-piperidinocarbotioaldehído con yoduro
de metilo y el compuesto de fórmula VII es 2-propinilamina.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 4-benzhidriliden-1-[(octilimino)me-
til]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
10 donde el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción
de 4-benzhidriliden-1-piperidincarbotioaldehído con yoduro
de metilo y el compuesto de fórmula VII es n-octilamina.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 4-(difenilmetil)-1-[(hexilimino)me-
15 til]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción de
N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo y
el compuesto de fórmula VII es hexilamina.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
20 el compuesto obtenido es 1-[(4-clorobencilimino)metil]-4-
(difenilmetil)piperidina y sus sales de adición de ácidos no
tóxicos, el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción
de N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dimetilo
y el compuesto de fórmula VII es 4-clorobencilamina.

25 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde

1 el compuesto obtenido es 4-[1-(4-metoxifenil)bencil]-1-
[(octilimino)metil]piperidina y sus sales de adición de áci
dos no tóxicos, donde el compuesto de fórmula VI es el pro
ducto de reacción de N-formil-4-[1-(4-metoxifenil)bencil]pi
5 peridina con sulfato de dimetilo y el compuesto de fórmula
VII es octilamina.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es 4-(9-fluorenil)-1-[(octilimino)me
til]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
10 el compuesto de fórmula VII es el producto de reacción de
4-(9-fluorenil)-1-piperidincarbotoaldehido con yoduro de me
tilo y el compuesto de fórmula VII es octilamina.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es N-[4-(difenilmetil)-1-piperidinil]me
15 tilenbencenobutanamida y sus sales de adición de ácidos no
tóxicos, el compuesto de fórmula VI es el producto de reac
ción de N-formil-4-difenilmetilpiperidina con sulfato de dime
tilo y el compuesto de fórmula VII es fenilbutilamina.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
20 el compuesto obtenido es 3-(difenilmetil)-1-[(octilimino)me
til]piperidina y sus sales de adición de ácidos no tóxicos,
el compuesto de fórmula VI es el producto de reacción de
3-(difenilmetil)-1-piperidincarbotoaldehido con yoduro de me
tilo y el compuesto de fórmula VII es octilamina.

25 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde

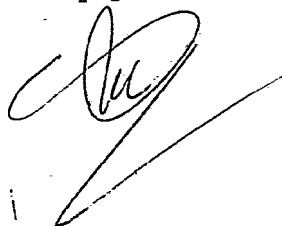
1 el compuesto obtenido es (E)-2-butenodioato de 4-(hidroxidi
fenilmetil)-1-[(octilimino)metil] piperidina, el compuesto de
fórmula VI es el producto de reacción de 4-(hidroxidifenilme
5 til)-1-piperidincarbotoaldehído con yoduro de metilo y el
compuesto de fórmula VII es octilamina.

16. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N-IMINOMETIL
PIPERIDINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva que consta de cincuenta páginas me
canografiadas.

Madrid, 28 de Marzo de 1.979
BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25