



17
PATENTE DE INVENCION
=====

Case 5852/1+2.

335740

335740

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de tetrahydrofuranos"

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

El objeto de la presente invención es la obtención de tetrahydrofuranos que en la posición 2 contienen un resto arilo y un resto piperidilo.

5. El resto arilo es especialmente un resto arilo carbocíclico con dos núcleos, como má-

335740

-2-



ximo, ante todo un resto fenilo. Este puede estar sin sustituir o sustituido por uno, dos o más sustituyentes. Como sustituyentes entran aquí en consideración ante todo los restos de alquilo inferior, los radicales de alcoxi inferior, los átomos de halógeno y los radicales trifluormetilo.

5.

El resto piperidilo es un resto piperidilo básico. Por ejemplo es un resto 2-piperidilo o un resto 3-piperidilo, especialmente, sin embargo, un resto 4-piperidilo. Puede estar sin sustituir o

10.

sustituido. Los sustituyentes en el átomo de nitrógeno del resto piperidilo son aquellos que no influyen el carácter básico del resto piperidilo, por ej. los restos de hidrocarburo alifático inferiores, tales como los restos de alquilo o alqueno

15.

inferiores, los restos de hidrocarburo cicloalifáticos, tales como los restos de cicloalquilo- o

20.

-alqueno, los restos aralifáticos, tales como los restos de fenilo-alquilo inferior, los restos hidroxialquilo inferior o los restos de oxaalquilo y como sustituyentes de los átomos de carbono del resto de piperidilo son de mencionar ante todo los restos de alquilo inferior.

25.

Los nuevos compuestos pueden contener además ulteriores sustituyentes, ante todo en los átomos de carbono del anillo tetrahydrofuránico, por ej. restos de alquilo inferior.

30.

Restos de alquilo inferior son por ej. los restos de metilo, etilo, propilo o isopropilo, o los restos de butilo, pentilo o hexilo rectos o ra-

335740

-3-



mificados enlazados en posición arbitraria.

Los restos de alquenilo inferior son por ej, los restos de alilo o metalilo.

5. Restos de alcoxi inferior son preferentemente los radicales de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o amiloxi y como átomos de halógeno entran ante todo en consideración los átomos de fluor, cloro o bromo.

10. Como restos de fenil-alquilo inferior sean mencionados por ejemplo los restos de 1- ó 2-feniletilo o los restos de bencilo, que también pueden estar sustituidos por ej. como se ha indicado más arriba para los restos de arilo.

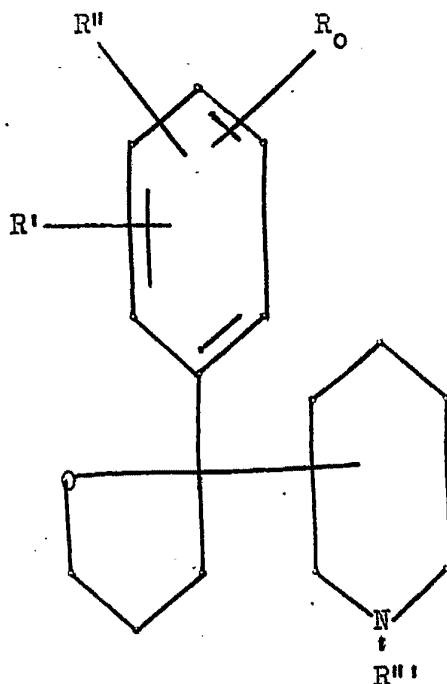
15. Los restos de cicloalquilo- ó -alquenilo son por ejemplo los restos de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en caso dado sustituido con alquilo inferior.

20. Los restos de oxaalquilo son ante todo los restos de oxaalquilo inferior, por ej. los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como por ej. los restos de metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo o etoxibutilo.

25. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan especialmente contra los protozoos, especialmente los plasmodios, tal y como se ha demostrado en los ensayos con animales, por ej. en el ratón infectado con Plasmodium berghei, así como contra Piroplasmos, tales como Babesias, Babesielas y Theilerios. Al mismo tiempo
30. son también eficaces contra aquellos Plasmodios que

- son resistentes a los medios antimalaria conocidos, tales como por ej. la cloroquina y primaquina. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como medios contra la malaria, babesiosis, theileriosis, anaplasmosis e infecciones similares, especialmente contra las formas resistentes de la malaria. Poseen además un efecto inhibidor de tumores, excitador central, hipocolesterinámico y diurético. Los nuevos compuestos son sin embargo también valiosos productos intermedios para la preparación de otros valiosos materiales, especialmente de compuestos farmacológicamente activos.
- 5.
- 10.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula



335740

-5-



5. en la cual los restos R_0 , R' y R'' , que pueden ser iguales o distintos, significan restos de alquilo, átomos de hidrógeno, radicales trifluormetilo y/o especialmente radicalés alcoxi inferior o átomos de halógeno, tales como átomos de cloro y R''' un resto de alquilo inferior, por ej. metilo, o especialmente un átomo de hidrógeno, ante todo aquellos compuestos de la fórmula de arriba en la cual uno o ambos restos R' y R_0 significan átomos de hidrógeno y R''' y R''' , así como en caso dado R_0 ó R' tienen los significados indicados. Son de mencionar especialmente aquellos compuestos de los mencionados grupos de compuestos en los cuales el resto piperidilo es un resto 3-piperidilo y ante todo aquellos compuestos en los cuales es un resto 4-piperidilo.
- 10.
- 15.

20. Especialmente valioso es el 2-fenil-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano así como ante todo el 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano, que por ej. en forma de su hidrocioruro en administración peroral o subcutánea al ratón en dosis de por ej. 2,5 hasta 50 mg/kg muestra un destacado efecto antimalaria.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

25. Preferentemente se procede reduciendo en un tetrahydrofurano, que en la posición 2 muestra un resto de arilo y un resto de piridilo, el resto piridilo al resto piperidilo.

30. La reducción del resto piridilo, que en caso dado está cuaternizado, se efectúa en la forma

335740

-6-



- en sí conocida para la reducción de núcleos piridínicos, por ej. mediante tratamiento con un agente de reducción. Como agente de reducción entra por ejemplo en consideración el hidrógeno nascente, tal y como por
5. ej. se forma al hacer reaccionar metales sobre disolvente que contienen radicales hidroxilo, por ej. sodio en alcohol o estaño y ácido clorhídrico. Ante todo se emplea sin embargo el hidrógeno catalíticamente activado, por ej. el hidrógeno en presencia de un
10. catalizador de hidrogenación, tal como paladio, por ej. carbón de paladio, platino o níquel, por ej. níquel Raney. La reducción de los anillos piridínicos cuaternizados se puede efectuar también ventajosamente en forma escalonada, por ej. reduciendo el
15. anillo piridínico primeramente al anillo dihidro- o tetrahidro-piridínico, por ej. con una ditionita, tal como ditionita sódica, ó con un hidruro de metal complejo, por ej. con un borohidruro de metal alcalino, tal como el borohidruro sódico y reduciendo entonces
20. el anillo di- ó tetrahidropiridínico, por ej. mediante hidrógeno catalíticamente activado, por ej. en presencia de uno de los mencionados catalizadores de hidrogenación, al anillo piperidínico.

Las reducciones mencionadas se efectúan

25. en forma en sí conocida, preferentemente en presencia de disolventes y/o diluyentes, a temperatura normal o más elevada o en caso dado a temperatura más reducida en un recipiente abierto o cerrado bajo presión.

Otro procedimiento para la obtención de los

30. nuevos compuestos consiste por ejemplo en condensar



335740

-7-

17 ENG

5. intramolecularmente un butano que en la posición 1 contiene un resto arílico y un resto piperídico y en una de las posiciones 1 y 4 muestra un radical hidroxilo y en la otra un resto X dissociable o un doble enlace que parte de ella.
10. Así se puede por ejemplo condensar intramolecularmente los 3-buten-1-oles o especialmente los 1-buten-4-oles que en la posición 1 muestran un resto arílico y un resto piperídilo, o condensar intramolecularmente los 1-X-4-butanoles o preferentemente los 4-X-1-butanoles que en la posición 1 muestran un resto de arilo y un resto de piperídilo y en los cuales X significa un resto dissociable, y durante lo cual se disocia HX.
15. La condensación de los butenoles mencionados se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico o ácido fosfórico.
20. Los restos dissociables X son, por ej. los radicales hidroxilo libres o capaces de reacción, esterificados o eterados, ó los radicales amonio. Los radicales hidroxilo esterificados, capaz de reacción, son por ej. los radicales hidroxilo que están esterificados con ácidos fuertes inorgánicos u orgánicos,
25. preferentemente con hidrácidos de halógeno, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido benceno- o toluenosulfónico. Los radicales hidroxilo eterados, capaces de reacción, son por ej. los radicales aral-
30. coxi capaces de reacción, los radicales ariloxi o

335740

-8-



17 ENE 1967

- alcoxi inferior, tales como los radicales sec.pentiloxi o terc.pentiloxi. Los radicales amónicos son ante todo los radicales amónicos cuaternarios, tales como los radicales tri-(R)-amónicos, en los cuales los restos R, que pueden ser iguales o distintos, significan restos de aralquilo o alquilo, especialmente los restos de fenil-alquilo inferior o de alquilo inferior.
5. La condensación intramolecular se efectúa en la forma usual. Si X es un radical hidroxil libre o esterificado, capaz de reacción, se efectúa la condensación preferentemente mediante calentamiento y/o mediante tratamiento con medios ácidos, tales como ácidos fuertes, por ej. ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o hidrácidos de halógeno, o con ácidos arilsulfónicos, tales como el ácido toluenosulfónico. En caso dado se puede efectuar la condensación también en fase gaseosa. Si X es un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, entonces se efectúa la condensación preferentemente en presencia
10. de medios básicos, tal como por ej. bases orgánicas terciarias, tales como piridina, quinoleína o trietilamina, o bases inorgánicas, tales como los carbonatos de metal alcalino. Si X es un radical amónico se efectúa la condensación ventajosamente en presencia
15. de bases fuertes, tales como hidruros, amidas, alcoholatos o hidrocarburos de metal alcalino o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido benzil-trimetilamónico.
- 20.
- 25.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste por ej. en reducir

30.

335740

-9-



5. en un tetrahidrofurano, que en la posición 2 muestra un resto de arilo y un resto de piperidilo, que en el núcleo piperidílico y/o en el N-sustituyente en caso dado existente, en por lo menos un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno lleva un radical oxo, los radicales oxo existentes a los radicales metileno.
10. Así se puede especialmente en los tetrahidrofuranos, que en la posición 2 poseen un resto de arilo y un resto de N-acilpiperidilo (en el cual el resto acílico es aquel de un ácido carboxílico) tal como un resto de N-alcanoilo ó N-fenilalcanoilo, N-hidroxi-alcanoilo o N-oxaalcanoilo, reducir el resto acílico.
15. La reducción se puede realizar en la forma usual, por ej. mediante reacción de un hidruro de di-metil ligero, especialmente de un hidruro de metal-alcalino-aluminio, tal como un hidruro de litio- ó sodio-aluminio, o de un hidruro de metal alcalino
20. térreo-aluminio- tal como un hidruro de magnesio-aluminio o hidruro de aluminio mismo. Si es necesario se pueden emplear los medios de reducción también junto con activadores, por ej. cloruro de aluminio. La reacción se puede efectuar por ejemplo también
25. electrolíticamente en cátodos con sobretensión elevada, tal como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como catolito, se emplea por ej. una mezcla de agua, ácido sulfúrico o un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido acético o propiónico.
30. Los ánodos pueden estar compuestos de platino, carbón

335740

-10-



- o plomo y como anolito se emplea preferentemente el ácido sulfúrico. Además se pueden obtener los nuevos compuestos que están insustituídos en el ácido de nitrógeno del piperidilo si en un tetrahidrofurano, que en la posición 2 muestra un resto de arilo y un resto de piperidilo, que en el átomo de nitrógeno como resto dissociable lleva un resto de acilo Y, se disocia el resto de acilo Y.
- 5.
- Y es especialmente un resto de acilo dissociable por reducción o hidrólisis. La hidrólisis o reducción de Y se efectúa en la forma usual.
- 10.
- Y es por ej. un resto α -aralcoxicarbonílico, tal como un resto carbobenzoxi, que por ejemplo se puede disociar por hidrogenólisis, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. Y puede ser sin embargo también un resto de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo que se puede disociar por reducción. Como medio de reducción entra ante todo en consideración, el hidrógeno nascente, tal y como por ej. se obtiene por reacción de metales o bien aleaciones de metales sobre medios cededores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua. Ante todo se emplea cinc o aleaciones de cinc en ácido acético. Además entran también en consideración los compuestos de cromo divalentes, tales como el cloruro cromoso o el acetato cromoso. Y puede ser también un radical arilsulfonilo, tal como el radical tolueno-sulfonilo que se puede disociar en la forma usual por reducción con hidrógeno nascente, por ej. mediante
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335740

-11-

07



sodio en amoniaco líquido.

5. Si Y es un resto de acilo dissociable por hidrólisis entonces es por ejemplo un resto de alcanilo, ante todo un resto de alcanilo inferior, tal como el resto acetilo, un resto benzoilo, fenilalcanilo o carbalcoxi, por ej. el resto terc-butiloxicarbonilo, o un resto aralcoxicarbonilo, por ej. un resto carbobenzoxi.

10. La disociación de Y se puede efectuar en la forma usual mediante hidrólisis, por ej. en presencia de medios ácidos, tal como por ej. ácidos minerales diluidos, tales como ácido sulfúrico o hidrácidos de halógeno.

15. En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de los productos finales, introducir ulteriores sustituyentes o disociar o transformar los sustituyentes existentes. Así se puede por ejemplo en los compuestos obtenidos con restos piperidilo N-insustituídos introducir los sustituyentes mencionados al principio.
- 20.

25. La sustitución del ácido de nitrógeno de la piperidina se efectúa en la forma usual, por ej. mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente. Esteres capaces de reacción son por ejemplo los ésteres con ácidos inorgánicos fuertes, tales como los hidrácidos de halógeno, por ej. el ácido bromhídrico, clorhídrico o yodhídrico, o el ácido sulfúrico, ó los ésteres con ácidos orgánicos fuertes, tales como los ácidos sulfónicos, por ej. los ácidos arilsulfónicos, tales como los
- 30.

335740

-12-



ácidos benceno- o toluenosulfónicos.

- La N-sustitución se puede efectuar también en forma reductiva, por ejemplo mediante reacción con un compuesto oxo correspondiente a un alcohol arriba mencionado y reducción simultánea. La reducción se efectúa en la forma usual por ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio, platino o de níquel, o mediante un transmisor de iones de hidruro, tal como el ácido fórmico.
- 5.
- 10.

- En los compuestos obtenidos, que en el átomo de nitrógeno de la piperidina llevan un resto α -aralquilo, por ej. un resto bencílico, se puede disociar éste en la forma usual mediante hidrogenólisis, por ej. mediante reducción con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino.
- 15.

- En los compuestos obtenidos, que en el átomo de nitrógeno de la pipericina llevan un resto insaturado, por ej. un resto insaturado de carácter alifático, tal como un resto alquenoilo o cicloalquenoilo, se puede transformar éste en la forma usual mediante reducción, por ej. mediante hidrógeno catalíticamente activado, en un resto saturado correspondiente. Esta reducción se puede efectuar en caso dado simultáneamente con una de las reducciones arriba descritas.
- 20.
- 25.

- Las mencionadas reacciones se efectúan en forma en sí conocida.
- 30.

335740

-13-



- Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma asimismo incluida dentro de la invención, de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en sí conocida, por ej. con álcalis o intercambiadores de iones. De estos últimos se pueden obtener sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplo: los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico; los ácidos carboxílicos o sulfónico alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico y pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; la metionina o el triptofano.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases obtenidas transformando las bases en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a la estrecha

30.

335740

-14-



relación existente entre las bases en forma libre y en forma de sus sales se han de entender en lo anterior y a continuación bajo bases libres según sentido y finalidad en caso dado también las sales correspondientes.

5.

Los materiales de partida de la presente invención y los productos finales se pueden presentar como racematos o como antípodas ópticos.

10.

Los productos de partida o bien los productos finales racémicos se pueden descomponer según métodos conocidos en los antípodas ópticos. Así se puede por ejemplo separar los productos finales obtenidos o los materiales de partida básicos separar como sigue en los antípodas ópticos: Las bases racémicas,

15.

disueltas en un disolvente inerte adecuado, se reaccionan con un ácido ópticamente activo y las sales obtenidas se separan, por ej. a base de su distinta solubilidad, en los diastereoisómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas de las nuevas bases mediante reacción con medios alcalinos. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son las formas D y L del ácido tartárico, del ácido di-*o*-toluilitartárico, del ácido málico, del ácido mandélico, del ácido canforsulfónico o quínico. La separación se puede

20.

efectuar por ejemplo también recristalizando el racemato puro obtenido en un disolvente ópticamente activo. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

25.

30.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales

335740

-15-



se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5. Así, se puede por ejemplo también partir de los tetrahidrofuranos que contienen en la posición 2 un resto arílico y un resto dihidro- o tetrahidro-piridilo, y reducir el resto dihidro- o tetrahidro-piridilo en la forma usual, por ej. según los métodos indicados, especialmente con hidrógeno catalíticamente activado, al resto piperidínico.

Los materiales de partida según la presente invención se pueden emplear también en forma de sus sales o formarse bajo las condiciones de reacción.
10. Así se pueden reaccionar por ejemplo los 4-X'-1-butanoles, que en la posición 1 tienen un resto de arilo o un resto de piperidilo, y en los cuales X' es un radical amino, ante todo un radical amino terciario, en presencia de bases con medios de alquilación, tales como ésteres capaces de reacción de alcoholes. Aquí se alquila el butanol mencionado y el producto intermedio obtenido cicliza a continuación según la presente invención al tetrahidrofurano.
15. Además se pueden por ejemplo preparar "in situ" los 1,4-butandioles, que en la posición 1 muestran un resto de arilo y un resto de piperidilo, preparando estos bajo aquellas condiciones de manera que a continuación ciclicen inmediatamente al correspondiente tetrahidrofurano, por ej. a temperaturas
- 20.
- 25.
- 30.

335740 -16-



5. elevadas y/o en presencia de medios ácidos. Así se pueden reducir por ej. las lactonas de los correspondientes ácidos 4-aril-4-piperidil-4-hidroxi-butírico bajo condiciones de ciclización, por ej. con hidrógeno nascente o con hidrógeno catalíticamente activado. Aquí cicliza entonces el diol que se forma durante la reducción según la presente invención al tetrahidrofurano. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que producen los compuestos preferentes arriba mencionados.
- 10.

- Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Especialmente se pueden obtener los tetrahidrofuranos, que en la posición 2 contienen un resto de arilo y un resto de piridilo, en forma análoga según el procedimiento más arriba descrito en segundo lugar si se parte de materiales de partida que en lugar del resto piperidilo contienen un resto piridilo (que en caso dado esté cuaternizado). Estos compuestos de piridilo y su preparación forman asimismo un objeto de la presente invención.
- 15.
- 20.

- Como se ha descubierto consiste un procedimiento especialmente ventajoso para su obtención en hacer reaccionar un 4-(terc.amino)-1-butano, que en la posición 1 posee un resto arilo y un resto piridilo, en presencia de una base fuerte con un medio de alquilación, por ej. con un éster capaz de reacción de un alcohol. Aquí se alquila el mencionado butanol y el producto obtenido se cicliza al tetrahi-
- 25.
- 30.

335740-17-

17 ENE 1967

drofurano.

- Asimismo forman un objeto de la invención los tetrahydrofuranos arriba definidos, empleados como materiales de partida, que en la posición 2 muestran un resto arilo y un resto N-acilpiperidilo. Estos se pueden obtener por ejemplo si en la condensación intramolecular arriba mencionada se parte de los correspondientes compuestos N-acilpiperidílicos o si se N-acilan los piperidil-tetrahydrofuranos N-insustituídos obtenidos, por ej. mediante reacción con un ácido carboxílico, preferentemente en forma de sus derivados de ácido funcionales capaces de reacción, tales como anhídridos o halogenuros, por ej. del cloruro.
- 5.
- 10.
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en forma de sus sales en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilén glicoles, vaselina, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida
- 20.
- 25.
30. como soluciones (por ej. como elixir o jarabe), sus-

335740

-18-



5. suspensions o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación, ó emulsión, facilitadores de la solución o sales para regular la presión osmótica ó tampones. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria por ej. en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplean por ej. los medios de carga y/o diluyentes o bien piensos usuales.

15. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados. El tetrahydrofurano empleado en las reacciones de Grignard como disolvente es tetrahydrofurano absoluto.

20. Ejemplo 1 -

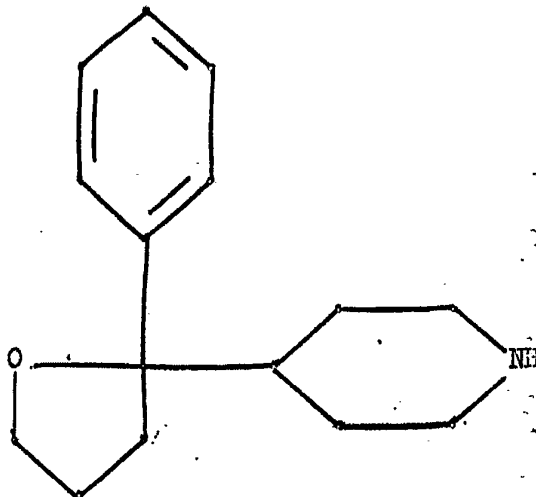
- 22,5 g (0,1 Mol) de 2-fenil-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano se disuelven en 200 ml de ácido acético glacial, se mezcla con 0,5 g de óxido de platino y agitando se hidrogena a una temperatura de 50°. Después de recibir la cantidad calculada de hidrógeno (6,72 l) se separa por filtración del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla con 50 ml de solución 10N de sosa caústica. La base precipitada se recibe en éter. Después de secar la solución etérea y evaporar
- 25.
- 30.

335740



-19-

el éter se destila el residuo obtenido en alto vacío. Se obtiene así el 2-fenil-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



P.e. 120-122° (0,03 Torr).

5. Disolviendo 18 g de esta base en 200 ml de éster acético y mezclando con 38 ml de solución 2,5N de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del 2-fenil-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano cuyo p.f. es de 174-176°.
10. El 2-fenil-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue:
Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propílico en tetrahydrofurano se prepara en la forma usual el correspondiente reactivo de Grignard y éste se mezcla con 45,8 g de 4-benzoil-piridina en 125 ml de tetrahydrofurano. Mediante descomposición del pro-
- 15.

ducto de adición con cloruro amónico en agua y extrayendo con éter se obtiene como residuo el 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(4-piridil)-1-butanol.

- 54,1 g de este compuesto se disuelven en
5. 200 ml de xileno y se calienta al reflujo durante 3 horas con 11,0 g de amida sódica pulverizada. Se enfría y se agregan goteando 30 g (0,21 Moles) de yoduro metílico en 100 ml de xileno a una temperatura interior de 20-25° bajo ligera refrigeración y
10. a continuación se calienta lentamente, en el plazo de una hora, a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Se mezcla enfriando bien con 100 ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un
15. total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica. El aceite formado se recoge en éter y la solución etérea se seca. El residuo obtenido después de evaporar el éter da después de destilar dos veces el 2-fenil-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano del p.e. 139-141° (0,03 Torr).
- 20.

Ejemplo 2 -

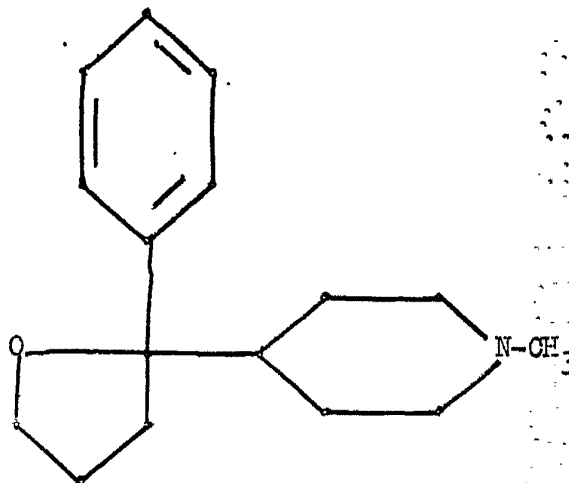
- 14,7 g de 2-fenil-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano se hierven con 100 ml de ácido fórmico
25. al 80% y 20 ml de formaldehído acuoso al 40% durante 15 horas bajo reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en 100 ml de agua, la solución se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica y la solución acuosa se extrae con éter. La destilación
30. del residuo obtenido por secado de la solución etérea

335740

-21-



y evaporación del éter dá el 2-fenil-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



cuyo p.e. es de 122-123° (0,02 Torr).

5. Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del 2-fenil-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahydrofurano.

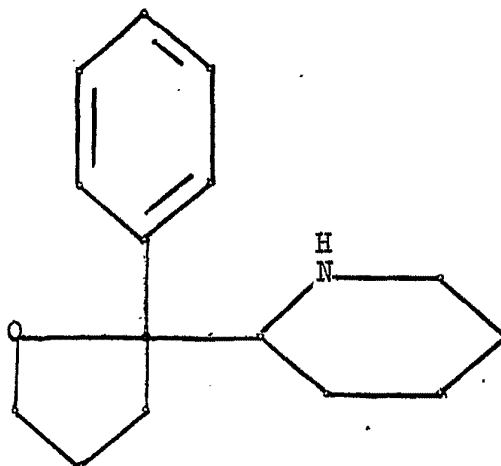
Ejemplo 3 -

10. 22,5 g de 2-fenil-2-(2-piridil)-tetrahydrofurano se hidrogenan a 50° en 200 ml de ácido acético glacial con ayuda de 0,6 g de óxido de platino. Después de la recepción de 6,70 l de hidrógeno se para la hidrogenación. Se separa por filtración del catalizador, se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 100 ml de agua, se precipita con 150 ml de solución 10N de sosa caústica, se eterifica y la solución etérea se lava con agua. La destilación del residuo obtenido mediante secado de la solución etérea
- 15.

335740 -22-



y evaporación del éster dá el 2-fenil-2-(2-piperidil)-
tetrahidrofurano de fórmula



cuyo p.e. es de 88-91° (0,01 Torr).

5. Disolviendo 15 g de esta base en éster acético y mezclando con 33 ml de solución 2,6N de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloreto del 2-fenil-2-(2-piperidil)-tetrahidrofurano cuyo p.f. es de 240-245°.

10. El 2-fenil-2-(2-piridil)-tetrahidrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

15. Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propílico en tetrahidrofurano se prepara el reactivo de Grignard correspondiente en la forma usual y éste se mezcla con 45,8 g de 2-benzoil-piridina en 125 ml de tetrahidrofurano. Mediante descomposición del producto de

335740 -23-



adición con cloruro amónico en agua y extracción con éter se obtiene como residuo el 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(2-piridil)-1-butanol.

- 54,1 g de este compuesto se disuelven en
8. 200 ml de xileno y con 11,0 g de amida sódica pulverizada se calienta durante 3 horas al reflujo. Se enfría y se gotean 30 g (0,21 Moles) de yoduro metílico en 100 ml de xileno a una temperatura interior de 20-25°, enfriando ligeramente, y a continuación se calienta lentamente, en el plazo de 1 hora a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Enfriando bien se mezcla con 100 ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica. El aceite formado se recoge en éter y la solución etérea se seca. El residuo obtenido después de evaporar el éter dá después de destilar dos veces
10. el 2-fenil-2-(2-piridil)-tetrahydrofurano que sinteriza a 57° y funde a 65°.
- 15.
- 20.

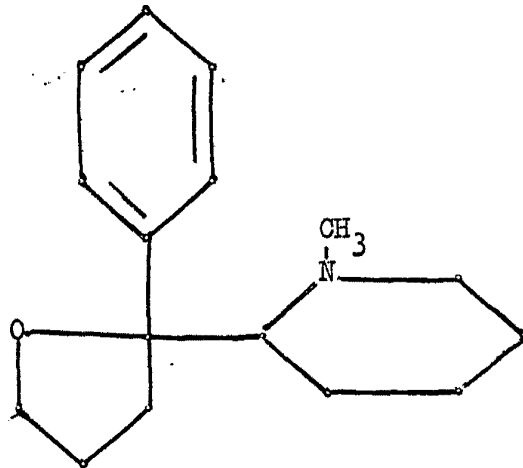
Ejemplo 4 -

- 16,2 g de 2-fenil-2-(2-piperidil)-tetrahydrofurano se mezclan con 100 ml de ácido fórmico al 85% y 20 ml de solución acuosa al 40% de formaldehído y se calienta durante 15 horas bajo reflujo, Se evapora en vacío, se agregan 100 ml de agua y éter y se mezcla con solución 10N de sosa cáustica hasta obtener una reacción fuertemente alcalina. La solución acuosa se extrae con éter y la solución etérea
- 25.
- 30.



335740 -24-

se lava con agua. La destilación del residuo obtenido por secado de la solución etérea y evaporación del éter dá el 2-fenil-2-(1-metil-2-piperidil)-tetrahydrofurano de Fórmula



5. cuyo p.e. es de 121-123° (0,04 Torr).

Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del 2-fenil-2-(1-metil-2-piperidil)-tetrahydrofurano.

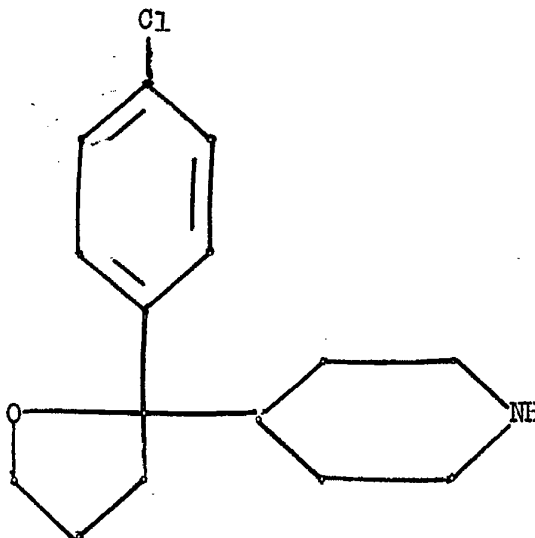
10. Ejemplo 5 -

33,9 g de 2-(p-clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano se hidrogenan en 300 ml de ácido acético glacial con 0,65 g de óxido de platino. Después de la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno se separa del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla con solución 10N de sosa cáustica. La base precipitada se recoge en éter. La destilación

15.4



335740
del residuo obtenido mediante secado de la solución
etérea y evaporación del éter dá el 2-(p-clorofenil)-2-
(4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



cuyo p.e. es de 134,135^o (0,02 Torr).

5. Disolviendo 15 g de esta base en 100 ml de éster acético y mezclando con 21 ml de solución 2,6N de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloreuro del 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano que sinteriza a partir de 214^o y funde a 220^o.
- 10.

El 2-(p-clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano, empleado como material de partida, se puede obtener como sigue:

15. Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro } -dimetilamino-propílico en tetrahydrofurano se prepara en la forma usual el reactivo de Grignard correspondiente y éste se mezcla con 54,5 g

335740

-26-

17 ENE. 1961



- de 4-(p-clorobenzoil)-piridina en 125 ml de tetra-
hidrofurano. Mediante descomposición del producto
de adición con cloruro amónico en agua y extracción
con éter se obtiene como residuo el 4-(dimetilamino)-
1-(p-clorofenil)-1-(4-piridil)-1-butanol. El hidro-
cloruro del 4-(dimetilamino)-1-(p-clorofenil)-1-(4-
piridil)-1-butanol sinteriza a partir de 181° y funde
a 188°.
- 5.
10. 60,9 g de 4-(dimetilamino)-1-(p-clorofenil)-
1-(4-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de xi-
leno y con 11,0 g de amida sódica pulverizada se ca-
lienta durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría y se
gotean 30 g (0,21 Moles) de yoduro metílico en 100 ml
de xileno a una temperatura interior de 20-25° bajo
ligero enfriamiento y a continuación se calienta len-
tamente, en el plazo de una hora a temperatura de re-
flujo y se mantiene durante 2 horas a esta tempera-
tura. Enfriando bien se mezcla con 100 ml de agua,
se diluye con éter, la fase orgánica se lava con
agua y se extrae con un total de 300 ml de solución
2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhí-
drico se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa
cáustica. El aceite formado se recoge en éter y la
solución etérea se seca. Después de evaporar el éter
se obtiene destilando dos veces el residuo el 2-(p-
clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano cuyo p.e.
es de 122-126° (0,01 Torr).
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 6 -

30. 33,9 g de 2-(p-clorofenil)-2-(4-piridil)-
tetrahydrofurano se disuelven en 200 ml de etanol y

335740



-27-

con 20 g de níquel Raney, se hidrogena en un auto-clave a 40-60° y 60-90 atmósferas. La elaboración análoga al ejemplo 5 suministra el 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 5.

5.

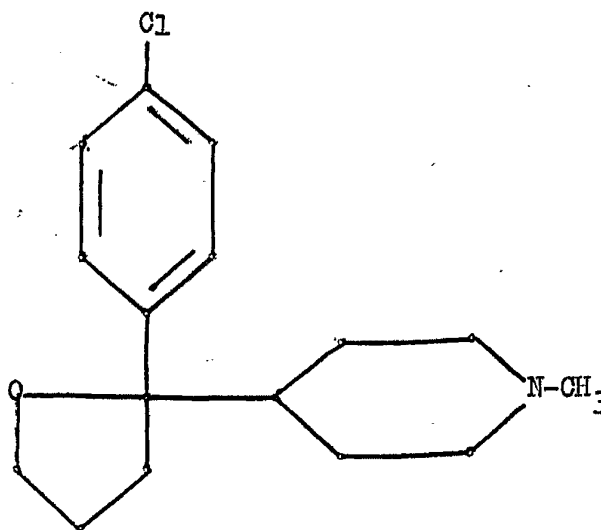
Ejemplo 7 -

9,75 g de 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano se mezclan con 25 ml de solución acuosa al 40% de formaldehído y 75 ml de ácido fórmico al 85% y durante la noche se hierve bajo reflujo.

10.

Se evapora en vacío hasta secar, se mezcla con agua y solución. 10N en exceso de sosa cáustica y se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua. La destilación del residuo obtenido mediante secado de la solución etérea y evaporación del éter dá el 2-(p-clorofenil)-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula

15.



335740

-28-



cuyo p.e. es de 100 - 105^o (0,01 Torr).

Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloruro del 2-(p-clorofenil)-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahydrofurano.

5.

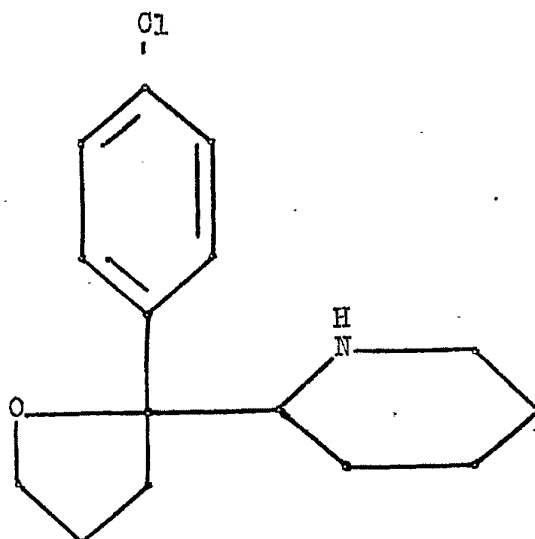
Ejemplo 8 -

52,0 g de 2-(p-clorofenil)-2-(2-piridil)-tetrahydrofurano se disuelven en 400 ml de ácido acético glacial. Se agregan 0,8 g de óxido de platino y se hidrogena en un aparato agitado. Después de haber recibido 13,4 l de hidrógeno se separa la solución del catalizador y se evapora en vacío. Se disuelve en 100 ml de agua, se agregan 150 ml de solución 10 de sosa cáustica y se extrae con éter.

10.

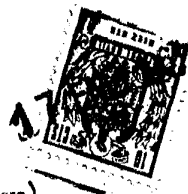
15.

La solución etérea se lava con agua. La destilación del residuo obtenido por secado de la solución etérea y evaporación del éter da el 2-(p-clorofenil)-2-(2-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



335740

-29-



cuyo p.e. es de 117-118° (0,01 Torr).

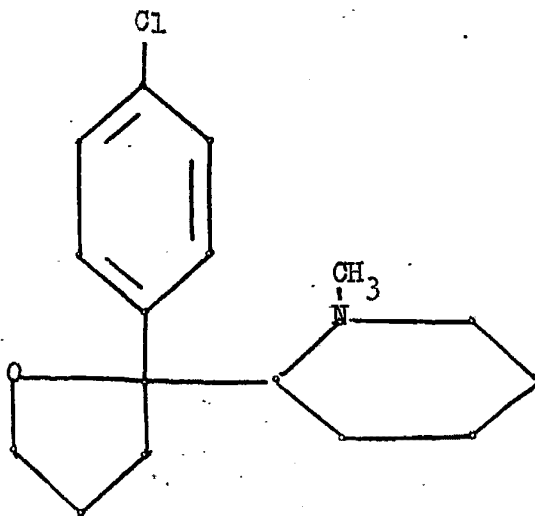
5. Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloreto del 2-(p-clorofenil)-2-(2-piperidilo)-tetrahydrofurano del p.f. 282-285°.

El 2-(p-clorofenil)-2-(2-piridil)-tetrahydrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

10. Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propilo en tetrahydrofurano se prepara en la forma usual el correspondiente reactivo de Grignard y éste se mezcla con 54,4 g de 2-(p-clorobenzoil)-piridina en 125 ml de tetrahydrofurano. Mediante descomposición del producto de
15. adición con cloruro amónico en agua y extracción con éster se obtiene como residuo el 4-(dimetilamino)-1-(p-clorofenil)-1-(2-piridil)-1-butanol. El hidrocloreto del 4-(dimetilamino)-1-(p-clorofenil)-1-(2-piridil)-1-butanol sinteriza a partir de 180° y funde a
20. 186°.

25. 60,9 g (0,2 Moles) de 4-(dimetilamino)-1-(p-clorofenil)-1-(2-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de xileno y con 11,0 g de amida sódica pulverizada se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría y se gotean 30 g (0,21 Moles) de yoduro metílico en 100 ml de xileno a una temperatura interior de 20-25° bajo ligero enfriamiento y a continuación se calienta lentamente, en el plazo de una hora, a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2 horas
30. a esta temperatura. Se mezcla enfriando bien con 100

5. ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica. El aceite formado se recoge en éter y la solución etérea se seca. El residuo obtenido después de evaporar el éter dá después de destilar dos veces el 2-(p-clorofenil)-2-(2-piridil)-tetrahydrofurano cuyo p.e. es de 125-128° (0,01 Torr).
10. Ejemplo 9 -
29,75 g de 2-(p-clorofenil)-2-(2-piperidil)-tetrahydrofurano se hierven con 150 ml de ácido fórmico al 85% y 50 ml de solución acuosa al 40% de formaldehido durante 15 horas bajo reflujo. Se evapora en vacío hasta secar, se recoge en 100 ml de agua, se mezcla con solución 10N en exceso de sosa cáustica y se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua. La destilación del residuo obtenido por secado de la solución etérea y evaporación del éter dá el
20. 2-(p-clorofenil)-2-(1-metil-2-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



355740

-31-



cuyo p.e. es de 117° (0,01 Torr).

5. Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del 2-(p-clorofenil)-2-(1-metil-2-piperidil)-tetrahidrofurano.

Ejemplo 10 -

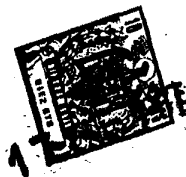
10. 17,42 g de 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(1-metil-4-piperidil)-1-butanol se calientan en 80 ml de xileno con 3,5 g de amida sódica durante 2 horas bajo reflujo. A temperatura ambiente se agrega gota a gota una solución de 8,99 g (0,063 Moles) de yoduro metílico en 25 ml de xileno, se calienta lentamente a temperatura de reflujo y se mantiene durante 3 horas a esta temperatura. Se enfría, se agregan gota a gota 50 ml de agua, se diluye con éter, se separan las capas, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un total de 100 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. De la solución ácido clorhídrica se libera la base con 40 ml de solución 10N de sosa cáustica y ésta se recibe en éter. Destilando dos veces el residuo obtenido mediante secado de la solución etérea y evaporación del éter se obtiene el 2-fenil-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahidrofurano, que es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 2.

25. El 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(1-metil-4-piperidil)-1-butanol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

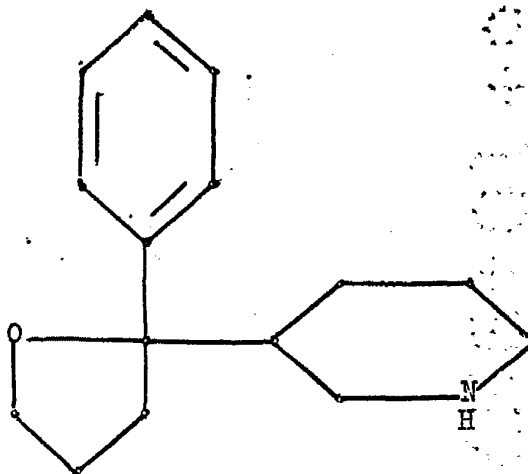
30. 27,0 g (0,1 Mol) de 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(4-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de ácido acético glacial y con 400 ml de óxido de pla-

- tino se hidrogena a 45° hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se evapora en vacío, en residuo se recoge en agua, se precipita con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica y se extrae con éter. La destilación del residuo obtenido mediante secado de la solución etérea y evaporación del éter da el 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(4-piperidil)-1-butanol cuyo p.e. es de 136° (0,02 Torr). El dihidrocloruro de este compuesto funde a 193-195°.
- 5.
10. 27,6 g de 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(4-piperidil)-1-butanol se calientan con 150 ml de ácido fórmico al 85% y 50 ml de solución al 40% de formaldehído durante 12 horas bajo reflujo.
15. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta secar, el residuo se recoge en agua, se alcaliniza con solución 10N de sosa cáustica y se extrae con éter. La destilación del residuo obtenido por secado de la solución etérea y evaporación del éter da el 4-(dimetilamino)-1-fenil-1-(1-metil-4-piperidil)-1-butanol, cuyo p.e. es de 123° (0,01 Torr).
20. Ejemplo 11 -
25. 22,5 g (0,1 Mol) de 2-fenil-2-(3-piridil)-tetrahydrofurano se disuelven en 200 ml de ácido acético glacial, se mezcla con 0,5 g de óxido de platino y agitando se hidrogena a una temperatura de 50°. Después de la recepción de la cantidad calculada de hidrógeno (6,76 l) se filtra el catalizador, el disolvente se evapora en vacío, se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla con 50 ml de solución 10N de sosa cáustica. La base precipitada se recoge en éter. Des-
- 30.

335740 -33-



pués de secar la solución etérea y evaporar el éter se destila el residuo en alto vacío. Se obtiene así el 2-fenil-2-(3-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



5. cuyo p.e. es de 98^a (0,01 Torr).

Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloruro del 2-fenil-2-(3-piperidil)-tetrahydrofurano.

10. El 2-fenil-2-(3-piridil)-tetrahydrofurano empleado como material de partida se puede obtener análogamente al material de partida del ejemplo 1 partiendo de 3-benzoil-piridina en lugar de 4-benzoil-piridina.

15. En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 se puede obtener mediante alquilación del 2-fenil-2-(3-piperidil)-tetrahydrofurano con ácido fórmico y formaldehído el 2-fenil-2-(1-metil-3-

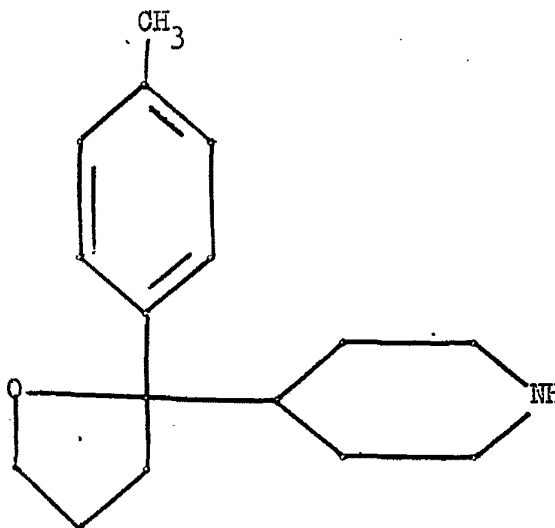
335740 -34-



piperidil)-tetrahidrofurano.

Ejemplo 12 -

5. 36,5 g (0,1 Mol) de 2-(p-tolil)-2-(4-piridil)-tetrahidrofurano se disuelven en 300 ml de ácido acético glacial, y con 0,6 g de óxido de platino se hidrogena a una temperatura de 38-40°. Después de recibirse la cantidad de hidrógeno calculada (3 Moles) se filtra del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 150 ml de agua y
10. se mezcla con 150 ml de solución 10N de sosa caústica. La base precipitada se recoge en éter y la solución etérica se lava con agua. El residuo que se obtiene después de secar la solución etérea y evaporar el éter se destila en alto vacío. Se obtiene así el
15. 2-(p-tolil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano de fórmula



335740 -35-

cuyo p.e. es de 122° (0,03 Torr)



5. Disolviendo 20 g de esta base en 75 ml de éster acético y mezclando con 35 ml de solución 2,4N de ácido clorhídrico etanólica y otros 150 ml de éster acético se obtiene el hidrocloreto del 2-(p-tolil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano cuyo p.f. es de 218-221°.

10. El 2-(p-tolil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

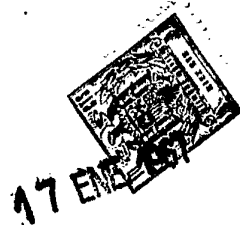
15. Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propílico en tetrahydrofurano se prepara en la forma usual el reactivo de Grignard correspondiente y éste se mezcla con 49,30 g de 4-(p-metilbenzoil)-piridina (preparada de bromuro de magnesio p-tolílico y 4-cianpiridina) en 125 ml de tetrahydrofurano. Mediante descomposición del producto de adición con cloruro amónico en agua y extrayendo con éter se obtiene como residuo

20. el 4-(dimetilamino)-1-(p-tolil)-1-(4-piridil)-1-butanol. El cloruro del 4-(dimetilamino)-1-(p-tolil)-1-(4-piridil)-1-butanol funde a 161-163°.

25. 56,9 g (0,2 Moles) de 4-(dimetilamino)-1-(p-tolil)-1-(4-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de xileno y con 11,0 g de amida sódica pulverizada se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría y se gotean 30 g (0,21 Moles) de ioduro metílico en 100 ml de xileno a una temperatura interior de 20-25° bajo ligera refrigeración y a continuación

30. se calienta lentamente, en el plazo de 1 hora a tem-

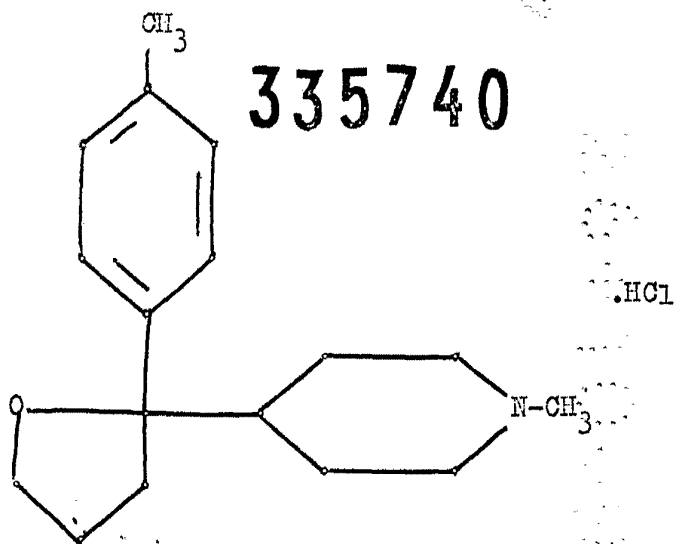
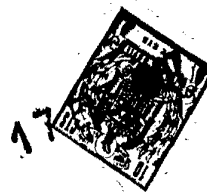
335740 -36-



- peratura de reflujo y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Enfriando bien se mezcla con 100 ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un total de 300 ml de solución 2N de ácido acético y después con un total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 150 ml de solución 10N de sosa caústica. El aceite formado se recoge en éter y la solución etérea se seca. El residuo que se obtiene después de evaporar el éter dá, después de destilar dos veces, el 2-(p-tolil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano cuyo p.e. es de 125-126° (0,02 Torr).
- 5.
- 10.

Ejemplo 13 -

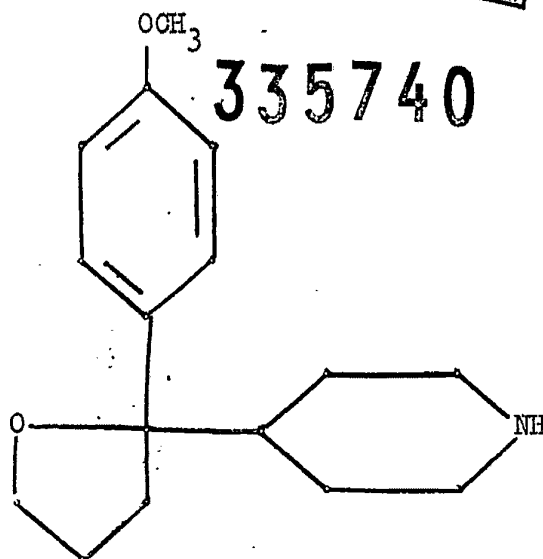
15. 13,8 g de 2-(p-tolil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano se mezclan con 50 ml de formaldehido acuoso (al 40%) y 100 ml de ácido fórmico (al 85%) y se calienta durante 15 horas a 125°. Se evapora en vacío, el residuo se recoge en 100 ml de agua, se mezcla con 50 ml de solución 10N de sosa caústica, el aceite precipitado se recoge en éter y la solución etérea se lava con agua. Después de secar la solución etérea y evaporar el éter se recoge el residuo obtenido en éster acético y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico. Se obtiene así el hidrocioruro del 2-(p-tolil)-2-(1-metil-4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula .
- 20.
- 25.



cuyo p.f. es de 214-217°.

Ejemplo 14 -

5. 34,05 g de 2-(p-metoxifenil)-2-(4-piridil)-tetrahidrofurano se hidrogenan en 300 ml de ácido acético glacial con 0,65 g de óxido de platino. Después de recibir la cantidad teórica de hidrógeno se separa del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica. La base precipitada se recoge en éter. La destilación del residuo obtenido después de secar la solución etérea y evaporar el éter da el 2-(p-metoxifenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano de fórmula
- 10.



cuyo p.e. es de 148-153° (0,08 Torr).

Disolviendo 19 g de esta base en 100 ml de éster acético y mezclando con 33 ml de solución 2,24N de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del 2-(p-metoxifenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano, que funde a 195-200°.

5.

El 2-(p-metoxifenil)-2-(4-piridil)-tetrahidrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

10.

Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propílico en tetrahidrofurano se prepara en la forma usual el reactivo de Grignard correspondiente y éste se mezcla con 53,30 g de 4-(p-metoxibenzoil)-piridina (obtenida de bromuro de magnesio p-metoxifenílico y 4-clanpiridina) en 125 ml de tetrahidrofurano. Descomponiendo el producto de adición con cloruro amónico en

15.



335740 -39-

agua y extracción con éter se obtiene como residuo el 4-(dimetilamino)-1-(p-metoxifenil)-1-(4-piridil)-1-butanol.

- 5. 60,0 g de 4-(dimetilamino)-1-(p-metoxifenil)-1-(4-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de xileno y se calienta con 11,0 g de amida sódica pulverizada durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría y se gotean 30 g (0,21 Mol) de ioduro metílico en 100 ml de xileno a una temperatura interior de
- 10. 20-25° bajo ligero enfriamiento y a continuación se calienta lentamente, en el plazo de una hora, a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Enfriando bien se mezcla con 100 ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava
- 15. con agua y se extrae con un total de 300 ml de solución 2N de ácido acético y después con un total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 150 ml de solución 10N de sosa cáustica. El aceite formado se recoge en
- 20. éter y la solución etérea se seca. Después de evaporar el éter se obtiene del residuo, después de destilar dos veces, el 2-(p-metoxifenil)-2-(4-piridil)-tetra-

Ejemplo 15 -

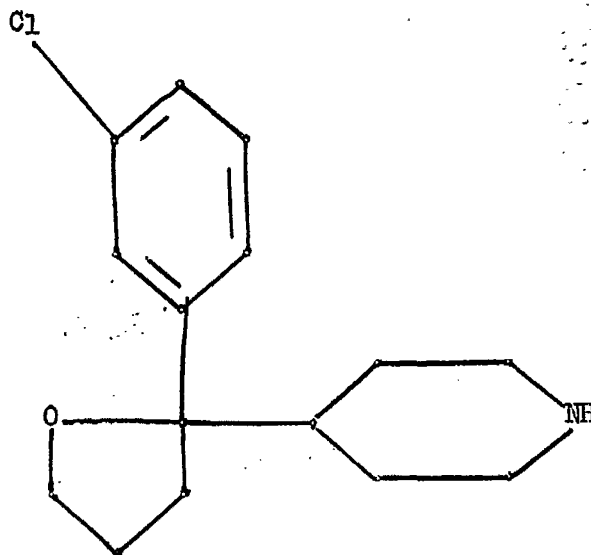
- 25. 30,55 g de 2-(m-clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahidrofurano se hidrogenan en 300 ml de ácido acético glacial con 0,65 g de óxido de platino. Después de hacerse más lenta la recepción de hidrógeno, después de unas 6 horas, se vuelven a agregar 0,6 g
- 30. de óxido de platino. Después de recibirse la cantidad

335740 -40-

17 EN

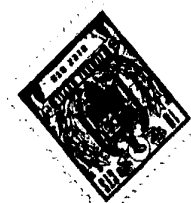


5. teórica de hidrógeno se separa del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla con 100 ml de solución 10N de sosa cáustica. La base precipitada se recoge en éter. La destilación del residuo obtenido mediante secado de la solución etérea y evaporación del éter da el 2-(m-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



- cuyo p.e. es de 135-139° (0,04 Torr).
10. Disolviendo 29 g de esta base en 100 ml de éster acético y mezclando con 59 ml de solución 2,5N de ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocloreuro del 2-(m-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahydrofurano, que funde a 224-227°.
15. El 2-(m-clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahydrofurano empleado como material de partida se puede obtener como sigue.

335740 -41-



- Mediante reacción de 7,2 g de magnesio y 36,6 g de cloruro γ -dimetilamino-propílico en tetracloruro se prepara en la forma usual el correspondiente reactivo de Grignard y éste se mezcla con
5. 54,4 g de 4-(m-clorobenzoil)-piridina (obtenida de bromuro de magnesio m-clorofenílico y 4-cianpiridina) en 125 ml de tetrahidrofurano. Mediante descomposición del producto de adición con cloruro amónico en agua y extracción con éter se obtiene como residuo el
10. 4-(dimetilamino)-1-(m-clorofenil)-1-(4-piridil)-1-butanol.
- 60,96 g de 4-(dimetilamino)-1-(m-clorofenil)-1-(4-piridil)-1-butanol se disuelven en 200 ml de xileno y se calienta con 11,0 g de amida sódica pulverizada durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría y se gotean 30 g (0,21 Moles) de yoduro metílico en
15. 100 ml de xileno a una temperatura interior de 20-25° bajo ligero enfriamiento y a continuación se calienta lentamente, en el plazo de una hora, a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Enfriando bien se mezcla con 100 ml de agua, se diluye con éter, la fase orgánica se lava con agua y se extrae con un total de 300 ml de solución 2N de ácido acético y después con un
20. total de 300 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. El extracto ácido clorhídrico se mezcla con 150 ml de solución 10N de sosa cáustica. El aceite formado se recibe en éter y la solución etérea se seca. El residuo que se obtiene después de evaporar el éter
25. dá después de destilar dos veces el 2-(m-clorofenil)-
- 30.

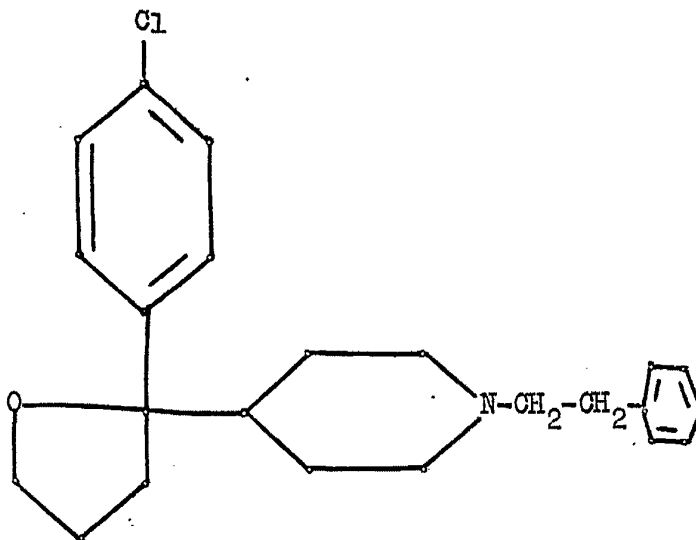
335740 -42-



2-(4-piridil)-tetrahidrofurano cuyo p.e. es de 165° (0,08 Torr).

Ejemplo 16 -

5. 30,07 g (0,068 Moles) de bromuro de 1-(β-feniletíl)-4-2-(p-clorofenil)-tetrahidro-2-furil-piridina se disuelven en 300 ml de ácido acético glacial, se mezcla con 500 mg de óxido de platino y a 43-45° se hidrogena. Después de recibirse la cantidad de hidrógeno calculada se filtra del catalizador, el disolvente se evapora en vacío, el residuo cristalino se suspende en agua y nuevamente se aísla mediante aspiración. Se obtiene así el hidrobromuro de difícil solución en agua del 2-(p-clorofenil)-2-1-(β-feniletíl)-4-piperidil-tetrahidrofurano de fórmula
- 10.
- 15.



cuyo p.f. es de 240-245°. Este compuesto se suspende en 300 ml de agua, se agita con 50 ml de solución 10N

- de sosa cáustica y con éter hasta que se obtenga una solución etérea clara. Esta se extrae con un total de 400 ml de solución 1N de ácido clorhídrico con lo cual cristaliza el hidrocioruro del 2-(p-clorofenil)-2- β -(β -feniletil)-4-piperidil-tetrahidrofurano. Este se suspende y aspira en acetona para su ulterior limpieza; p.f. 233-237°. El bromuro de la 1-(β -feniletil)-4- β -(p-clorofenil)-tetrahidro-2-furil-piridina empleado como material de partida se puede preparar de la manera siguiente:
10. 25,97 g (0,1 Mol) de 2-(p-clorofenil)-2-(4-piridil)-tetrahidrofurano se disuelven en 100 ml de tolueno. A esta solución se gotean 19,43 g (0,105 Moles) de bromuro β -feniletílico, se calienta durante 2 horas a 60°, después durante 4 horas en un baño de 120°. Después de enfriar se separa el tolueno de la resina viscosa formada y esta última se recoge en 100 ml de alcohol, se filtra y en vacío se evapora hasta secar. Como residuo se obtiene el bromuro de la
15. 1-(β -feniletil)-4- β -(p-clorofenil)-tetrahidro-2-furil-piridina, que se puede seguir empleando sin ulterior limpieza.
- 20.

Ejemplo 17 -

- 12,2 g de 2-(p-clorofenil)-2-(1-acetil-4-piperidil)-tetrahidrofurano se disuelven en 50 ml de dioxano y se gotea a una suspensión de 5,5 g de hidruro de litio-aluminio en 75 ml de dioxano. La temperatura interior se aumenta primeramente a 55°, después lentamente a 90° y entonces se agita durante 12 horas en el baño de aceite de 110°. Después de en-
- 25.
- 30.

335740

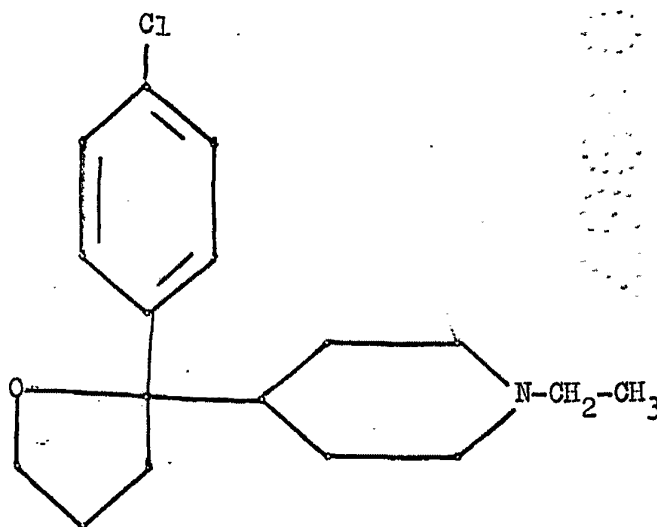
-44-



17 ENL

5.

friar se agregan agitando primeramente 5,5 ml de agua, después 5,5 ml de sosa cáustica al 15% y después 16,5 ml de agua, se aspira, se lava con dioxano y la solución dioxánica se evapora hasta secar. El residuo dá después de destilar en alto vacío el 2-(p-clorofenil)-2-(1-etil-4-piperidil)-tetrahydrofurano de fórmula



cuyo p.e. es de 100-105° (0,01 Torr).

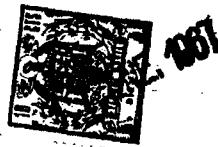
10.

Disolviendo 7,7 g de esta base en 50 ml de éster acético y mezclando con 11 ml de solución 2,6N de ácido clorhídrico etanólico hasta obtener una reacción acida y tratando con una cantidad triple de éter se obtiene el hidrocloreuro del 2-(p-clorofenil)-2-(1-etil-4-piperidil)-tetrahydrofurano cuyo p.f. es de 207-209°.

15.

El 2-(p-clorofenil)-2-(1-acetil-4-piperidil)-tetrahydrofurano empleado como material de

335740 -45-



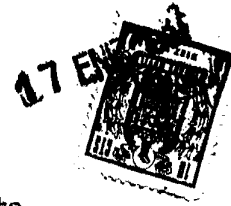
- partida se puede obtener como sigue.
- 14,42 g de 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetra-
hidrofurano se calientan en 100 ml de anhídrido
de ácido acético durante 5 horas en el baño de
aceite a 50°. Se evapora en vacío hasta secar, se
agita con 100 ml de agua y éter, el éter se extrae
dos veces con solución 2N de ácido clorhídrico, el
éter se seca y se evapora. Se obtiene así el...
2-(p-clorofenil)-2-[1-acetil-4-piperidil]-tetra-
hidrofurano como aceite viscoso que se puede seguir
elaborando sin ulterior limpieza.
- 5.
- 10.
- Ejemplo 18 -
- 53,16 g (0,2 Moles) de 2-(p-clorofenil)-
2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano se disuelven en
200 ml de etanol absoluto y se mezcla con una solu-
ción de 30 g (0,2 Moles) de ácido D-tartárico en 200
ml de etanol absoluto. El tartrato cristaliza casi
cuantitativamente. Este se recristaliza dos veces
de 1 litro de etanol y 200 ml de agua, después una
vez de 900 ml de etanol y 220 ml de agua. De este
tartrato se recupera mediante agitación con solución
2N de sosa cáustica y éter la base libre. Su $[\alpha]_D$
(en cloroformo, al 2%) asciende a $+4^\circ \pm 0,5^\circ$. 18,35 g
de esta base se disuelven en 75 ml de etanol y se
vierte a una solución de 10,35 g de ácido D-tartárico
en 75 ml de etanol y 75 ml de agua. El tartrato así
obtenido se recristaliza nuevamente en etanol/agua.
La base liberada de nuevo posee ahora un $[\alpha]_D$ (en
cloroformo, al 2%) de $+10^\circ \pm 0,5^\circ$. Después de volver
a transformar con ácido D-tartárico en el tartrato
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- y recristalizar en etanol/agua posee el tartrato un p.f. de 241-245°. El (+)-2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano preparado de él posee un $[\alpha]_D$ (en cloroformo al 2%) de $+15^\circ \pm 0,5^\circ$.
5. Disolviendo esta base en éster acético y mezclando con ácido clorhídrico etanólico se obtiene el hidrocioruro del (+)-2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano, $[\alpha]_D$ (en cloroformo, al 2%), $+15^\circ \pm 0,5^\circ$.
10. Las lejías madre de la 1ª hasta 3ª cristalización se reúnen, se evaporan en vacío y del residuo se aísla la base con solución 2N de sosa caustica y éter. ($[\alpha]_D$ en cloroformo, al 2% = $-4^\circ \pm 0,5^\circ$). La base se disuelve en etanol y se mezcla con ácido
15. D-tartárico en etanol-agua 1:1. Después de haber cristalizado aproximadamente 1/4 de la cantidad calculada se aspira, la lejía madre se evapora hasta secar y el residuo se hace recristalizar nuevamente en etanol-agua 2:1 pero sin embargo de manera que después
20. de haber cristalizado aproximadamente 1/4 la lejía madre se vuelva a evaporar hasta secar y del residuo se libera la base. Repitiendo el procedimiento se obtiene el (-)-2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano, $[\alpha]_D$ (cloroformo al 2%) $-15^\circ \pm 0,5^\circ$.
25. Ejemplo 19 -

Tabletas conteniendo 100 mg de hidrocioruro del 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano se pueden preparar por ej. con la composición siguiente:

335740 -47-



por tableta

	Hidrocloruro del 2-(p-cloro- fenil)-2-(4-piperidil)-tetra- hidrofurano	100 mg
5.	Lactosa	50 mg
	Fécula de trigo	50 mg
	Acido silícico coloidal	13 mg
	Fécula de maranta	24 mg
	Talco	12 mg
10.	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		250 mg

Preparación:

15. El hidrocloruro del 2-(p-clorofenil)-2-(4-piperidil)-tetrahidrofurano se mezcla con la lactosa, con una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo

20. hasta que se ha formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de aprox. 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se pasa nuevamente a través de un tamiz.

25. Después se agregan y mezclan la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg de peso.

N O T A

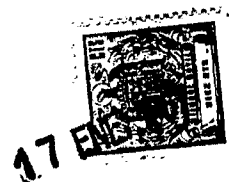
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones

- anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 702/66 de 19 de enero de 1.966 y 17635/66 de 9 de diciembre de 1966 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TETRAHIDROFURANOS; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1ª - Procedimiento para la obtención de
10. tetrahidrofuranos que contienen en la posición 2 un resto de arilo y un resto de piperidilo, caracterizado porque en un tetrahidrofurano, que en la posición 2 contiene un resto arílico y un resto piridílico, el resto piridilo se reduce al resto piperidilo, ó
15. un butano, que en la posición 1 contiene un resto arílico y un resto piperidílico y en una de las posiciones 1 y 4 muestra un radical hidroxilo y en el otro un resto X dissociable ó un doble enlace que parte de él, se condensa intramolecularmente, o en un
20. tetrahidrofurano que en la posición 2 lleva un resto arílico y un resto piperidílico, que en el núcleo piperidilo y/o en el N-sustituyente en caso dado existente en por lo menos un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno lleva un radical oxo, los radicales oxo existentes se reducen a radicales meti-
- 25.
- 30.

335740-49-



- leno, o en un tetrahidrofurano, que en la posición 2 muestre un resto arilo y un resto piperidilo, que en el átomo de nitrógeno como resto dissociable lleva un resto acilo Y, se disocia el resto acilo Y y, si se desea, dentro del margen de los productos finales se introducen ulteriores sustituyentes o los sustituyentes existentes se disocian o transforman y/o los racematos obtenidos se separan en los antípodas ópticos y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.
5. 2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción del resto piridilo se efectúa con hidrógeno nascente.
10. 3ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción del resto piridilo se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.
15. 4ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 3ª, caracterizado porque se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel.
20. 5ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción de un resto piridílico cuaternizado se efectúa por etapas.
25. 6ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 3-buten-1-ol, que en la posición 1 muestra un resto arílico y un resto piperidílico se condensa intramolecularmente.
30. 7ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 1-buten-4-ol, que



- en la posición 1 muestra un resto arílico y un resto piperídílico, se condensa intramolecularmente.
5. 8ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 6ª y 7ª, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de ácidos fuertes.
- 9ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 6ª y 7ª, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de ácido sulfúrico o fosfórico.
10. 10ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 1-X-4-butanol, que en la posición 1 muestra un resto arílico y un resto piperídílico y en el cual X significa un resto disociable, se condensa intramolecularmente.
15. 11ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 4-X-1-butanol, que en la posición 1 muestra un resto arílico y un resto piperídílico y en el cual X significa un resto disociable, se condensa intramolecularmente.
20. 12ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 10ª y 11ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales X significa un radical hidroxilo libre o eterado capaz de reacción.
25. 13ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 10ª y 11ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales X significa un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción.
30. 14ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 10ª y 11ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales X significa un radical

335740^{pl-}

amónico.



- 15^a e Procedimiento, según la reivindicación 12^a, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de ácidos fuertes.
5. 16^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 13^a y 14^a, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de medios básicos.
10. 17^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en un tetrahidrofurano que en la posición 2 posee un resto de arilo y un resto N-acilpiperidilo, en el cual el resto acilo es aquél de un ácido carboxílico, se reduce el resto acílico.
15. 18^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a y 17^a, caracterizado porque el radical oxo adyacente al átomo de nitrógeno se reduce con hidruro de litio-aluminio.
20. 19^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y significa un resto de acilo disociable mediante reducción.
25. 20^a - Procedimiento, según la reivindicación 19^a, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y significa un resto aralcoxicarbonilo.
30. 21^a - Procedimiento, según la reivindicación 19^a, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y significa un resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.
- 22^a - Procedimiento, según la reivindicación

335740

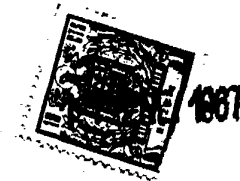
-52-



- ción 1ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales Y significa un resto acílico dissociable mediante hidrólisis.
5. 23ª - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos con restos de piperidilo N-insustituídos se introducen sustituyentes.
10. 24ª - Procedimiento, según la reivindicación 23ª, caracterizado porque la sustitución se efectúa mediante reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente.
15. 25ª - Procedimiento, según la reivindicación 23ª, caracterizado porque la sustitución se efectúa en forma reductiva.
20. 26ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en el átomo piperidina-nitrógeno llevan un resto α -aralquilo, éste se disocia en la forma usual mediante hidrogenólisis.
25. 27ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que en átomo piperidina-nitrógeno llevan un resto insaturado, éste se transforma mediante reducción en un resto saturado correspondiente.
30. 28ª - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

335740

-53-



5. 29^a - Procedimiento, según la reivindicación 28^a, caracterizado porque se parte de tetrahidrofurano que en la posición 2 contienen un resto arílico y un resto dihidro- ó tetrahidro-piridílico, y se reduce el resto dihidro- ó tetrahidropiridílico al resto piperidínico.
10. 30^a - Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1-29, caracterizado porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
15. 31^a - Procedimiento, según la reivindicación 30^a, caracterizado porque los 4-X'-1-butanoles, que en la posición 1 poseen un resto arilo y un resto piperidilo y en los cuales X' significa un radical amino, se hacen reaccionar en presencia de bases con agentes de alquilación.
20. 32^a - Procedimiento, según la reivindicación 30^a, caracterizado porque un 1,4-butandiol, que en la posición 1 muestra un resto arilo y un resto piperidilo, se forma in situ.
25. 33^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 30^a y 32, caracterizado porque una lactona de un ácido 4-hidroxi-butírico, que en la posición 4 muestra un resto arilo y un resto piperidilo, se reduce bajo condiciones de ciclización.
- 34^a - Procedimiento para la obtención de tetrahidrofuranos" tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

335740-54-



Esta Memoria consta de cincuenta y cuatro
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 ENE. 1967

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

SÓMEZ ACEBO Y MOJER
R. R. Hernández / Hernández Rala