

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 446.090	(17) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 16-3-76	

PATENTE DE INVENCION

(39) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
3103/73	2 de marzo de 1973	Suiza
1778/74	8 de febrero de 1974	

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TETRA- HIDROPIRIDINA Y PIPERIDINA

(71) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea

(72) INVENTOR (ES)
Dr. KARL SCHENKER y Dr. RAYMOND BERNASCONI

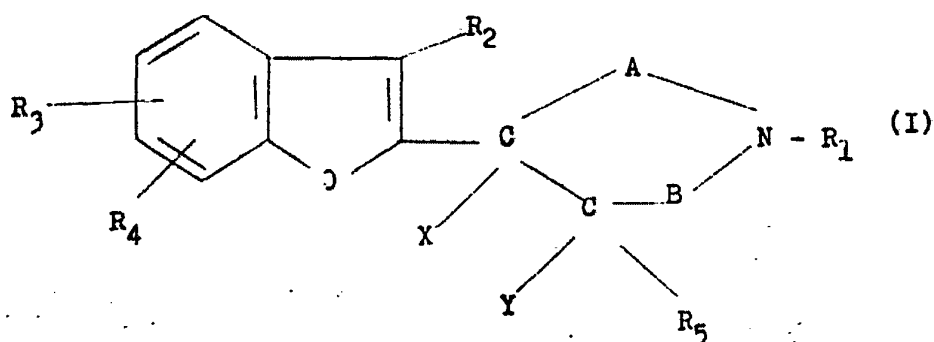
(73) TITULAR (ES)
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

(74) REPRESENTANTE

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetrahidropiridina y piperidina con valiosas propiedades farmacológicas.

5 Los derivados de tetrahidropiridina y piperidina obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general I



en la que R_1 significa un resto hidrocarburo alifático con 1 - 12 ó un resto hidrocarburo cicloalifático con 3 - 12 átomos de carbono, cuyos restos están sustituidos por grupos hidroxilo o un resto oxo y/o pueden estar interrumpidos por oxígeno, ó un resto fenil-(alquilo inferior), en cuyo anillo bencénico como mínimo tres átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por sustituyentes del grupo compuesto de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior, del grupo metilendioxi y del grupo trifluorometilo y cuya cadena alquilo inferior, en sus átomos de carbono no enlazados directamente con el átomo de nitrógeno del anillo, pueden estar sustituidos por un resto oxo ó un grupo hidroxilo, o un resto cinamilo, en caso dado correspondientemente sustituido en el anillo bencénico, pero que no puede

10

15

20

ser un grupo metilo en el caso de que A signifique el resto etileno y B significa el resto metileno y al mismo tiempo R_2 , R_3 , y R_4 , y R_5 significan en cada caso hidrógeno, R_2 significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_3 y R_4 , independientes entre sí significan hidrógeno, grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, grupos benciloxi ó hidroxilo, y R_3 también puede significar un grupo trifluormetilo, un grupo 1-hidroxialquilo inferior, ó alqu-1-enilo inferior, un grupo 1-hidroxicicloalquilo, 1-cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono, ó R_3 y R_4 juntos el resto trimetileno o tetrametileno ó, correspondientemente un anillo bencénico condensado, el resto 1,3-butadienileno, R_5 significa hidrógeno o un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono, y A y B significan restos hidrocarburo bivalentes, alifáticos, saturados o uno de estos símbolos también el enlace directo, mostrando A y B juntos siempre 3 miembros de cadena y junto con R_5 en total como máximo 9 átomos de carbono, X e Y, en cada caso, significan hidrógeno o juntos un enlace adicional.

Asimismo son objeto de la invención la obtención de las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos.

En los compuestos de fórmula general I significa R_1 , como resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, en caso dado sustituido según la definición o interrumpido por oxígeno, por ejemplo, un grupo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, 1-metilhexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, alilo, crotilo, 2-metilalilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ci-

clopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexi-
lo, cicloheptilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-nor-
bornanilmetilo, biciclo[2,2,2]oct-2-ilmetilo, 1-adamantil-
metilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, 2-norbornen-4-ilmetilo, 2-
5 hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-
butilo, 2,3-dihidroxipropilo, acetono, 3-oxobutilo, 2-hi-
droxiciclohexilo, 2-oxociclohexilo, 2-metoxietilo, 2-etoxi-
etilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxietilo,
2,3-dimetoxipropilo, 3,3-dietoxipropilo, 2-(2-etoxietoxi)-etilo,
10 2-ciclohexiloxietilo, 2-(1-adamaniloxi)-etilo, furfurilo,
tetrahidrofurfurilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-meti-
lo ó 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etilo, o en caso dado un
grupo metilo, Como grupo fenil-(alquilo inferior) sustitui-
do según la definición es R_1 preferentemente uno de estos
15 con 1 - 3 átomos de carbono en la cadena alquilo inferior.
Los grupos alquilo y alcoxi como sustituyentes de los restos
fenilo contienen 1 - 7, preferentemente 1 - 4 átomos de car-
bono y son, en primer lugar, grupos metilo o bien metoxi.
Como ejemplos de restos fenil-(alquilo inferior) y cinamilo,
20 en caso dado sustituidos según la definición, sean menciona-
dos el grupo bencilo, el grupo p-fluor-, o-, m- ó p-cloro-,
p-bromo-, 3,4-dicloro-, p-metil-, p-isopropil-, o- ó p-meto-
xi-, p-etoxi-, p-isopropoxi-, 3,4-dimetoxi-, 3,4,5-trimeto-
xi-, 3,4-metilendioxi- y p-trifluormetilbencilico, así como
25 el grupo fenetilo, α -metilfenetilo, 2-fenilpropilo, β -hi-
droxifenetilo, 3-hidroxi-3-fenilpropilo, fenacilo, 2-benzoil-
etilo o cinamilo, que pueden estar sustituidos, por ejemplo,
análogos a los grupos bencilo antes mencionados.

El grupo alquilo inferior R_2 es especialmente uno con
30 1 - 4 átomos de carbono y, ante todo, el grupo metilo.

El sustituyente R_3 es, como halógeno, fluor, bromo y, especialmente cloro, como grupo alquilo inferior o alcoxi inferior uno con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etilo, isopropilo, terc.butilo, 5 etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi, ante todo, sin embargo, un grupo metilo o metoxi. Como grupo l-hidro- xialquilo inferior o grupo alqu-l-enilo inferior contiene R_3 preferentemente 1 - 5 o bien 2 - 5 átomos de carbono y es, por ejemplo, el grupo hidroximetilo, l-hidroxietilo, l-hidro- 10 xipropilo, l-hidroxi-l-metiletilo, l-hidroxibutilo, l-hidro- xi-l-metilpropilo, ó l-hidroxi-l-etilbutilo, o bien el grupo vinilo, prop-l-enilo, isopropenilo, but-l-enilo, l-metilprop- l-enilo ó l-etilprop-l-enilo. Como grupo l-hidroxicicloal- 15 quilo, cicloalqu-l-enilo ó cicloalquilo con 5-8 átomos de carbono R_3 es, por ejemplo, el grupo l-hidroxicicloheptilo, l-hidroxiciclooctilo, ciclohept-l-enilo, ciclooct-l-enilo, cicloheptilo ó ciclooctilo, preferentemente, sin embargo, el grupo l-hidroxiciclopentilo, ciclopent-l-enilo ó ciclo- pentilo y, ante todo, el grupo l-hidroxiciclohexilo, ciclo- 20 hex-l-enilo ó ciclohexilo.

Como átomos de halógeno o grupos de alquilo o alcoxi inferior R_4 entran en consideración, por ejemplo, los res- tos mencionados más arriba como correspondientes sustituyen- tes de R_3 .

25 Un resto trimetileno o tetrametileno $R_3 + R_4$ está pre- ferentemente en la posición 5,6, mientras un núcleo bencé- nico condensado R_3+R_4 se puede encontrar en la posición 5,6 ó 6,7, especialmente, sin embargo, en la posición 4,5.

R_5 es, como grupo alquilo inferior, por ejemplo un grupo 30 etilo, propilo o n-butilo ó, especialmente, un grupo me-

tilo.

Los restos hidrocarburo alifáticos, bivalentes, saturados A y B son restos de metileno, etileno y trimetileno y los restos de alquilo inferior correspondientes que conjuntamente y con R_5 o, como cada uno de los símbolos A y B puede significar el enlace directo y R_5 hidrógeno, también tener individualmente como máximo 9 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, restos etilideno, propilideno, dimetilmetileno, propileno, 1-etil-etileno, 1,1-dimetiletileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1-etiltrimetileno, 1,1-dimetiltrimetileno ó 2,2-dimetiltrimetileno. En caso de que A sea el enlace directo o un resto con uno o tres miembros de cadena, tal como el grupo metileno o bien el grupo trimetileno, y B en forma correspondiente un resto con dos o tres miembros de cadena o bien el enlace directo, los símbolos X e Y significan preferentemente átomos de hidrógeno, pero también asimismo un enlace adicional.

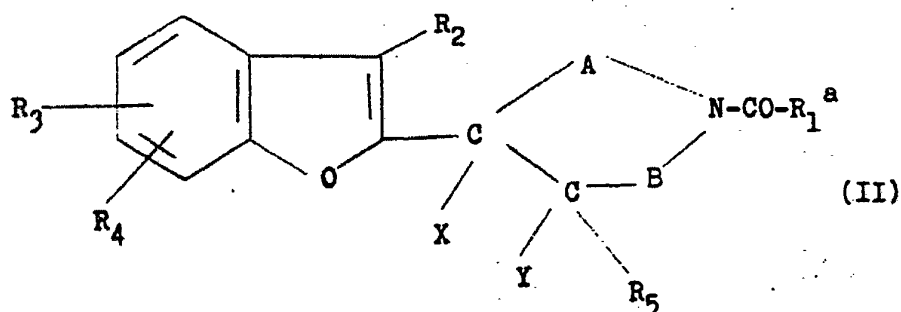
Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Inhiben en la rata y en otros animales de ensayo, después de administración oral y subcutánea en un margen de dosificación de 2 a 100 mg/kg, la monoaminoxidasis, especialmente en forma selectiva su forma A, tal y como se desprende de los resultados de la determinación isotópica de la actividad enzimática. Al mismo tiempo inhiben en la rata, en aplicación oral o subcutánea de 2 a 100 mg/kg, la recepción de noradrenalina en el corazón e inhiben también la recepción de serotonina en las sinaptosomas del cerebro central de ratas. Además inhiben la recepción de serotonina en las plaquetas de sangre humana in vitro en

dependencia de la concentración. Además, en administración intraperitoneal a ratas en dosis de 2 a 40 mg/kg antagonizan el efecto de la tetrabenazina. Junto con un índice terapéutico favorable caracterizan las propiedades arriba mencionadas los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente compatibles con sales, inorgánicas y orgánicas, como antidepresivos que se pueden administrar, por ejemplo, oral o parenteralmente, para el tratamiento de las depresiones del ánimo.

De especial importancia son aquellos compuestos de fórmula general I que como R_3 contienen hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior, el grupo trifluormetilo o un grupo 1-hidroxicicloalquilo, cicloalqu-1-enilo, ó cicloalquilo, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono, preferentemente en la posición 5, y como R_4 contienen hidrógeno o un grupo alquilo inferior, este último preferentemente junto con un grupo alquilo R_3 en la posición 6, ó como R_3+R_4 contienen un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 ó un resto trimetileno en la posición 5,6, como R_5 contienen hidrógeno ó un grupo metilo, como R_1 , A y B contienen el resto indicado bajo la fórmula I, y como X e Y contienen un enlace adicional o, preferentemente cuando A no es un resto con 2 miembros de cadena, hidrógeno. Especialmente importantes son los compuestos con hidrógeno como R_2 , hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi como R_3 , preferentemente en la posición 5, hidrógeno ó, ante todo junto con un grupo metilo R_3 , el grupo metilo como R_4 , hidrógeno como R_5 , el grupo metileno como A y el grupo etileno como B ó preferentemente el grupo etileno A y el grupo metileno como B, un resto definido bajo la fórmula

I como R_1 y un enlace adicional o preferentemente hidrógeno como X e Y. Dentro de los grupos antes mencionados son importantes los compuestos de fórmula general I que como R_1 llevan un grupo alquilo con 4 átomos de carbono como máximo, ante todo el grupo metilo, además el grupo alilo, 3-oxobutilo ó 3-hidroxiutilo y, ante todo, el grupo 2-propinilo ó ciclopropilmetilo, debiéndose tener en consideración las condiciones indicadas para la presencia de un grupo metilo R_1 .

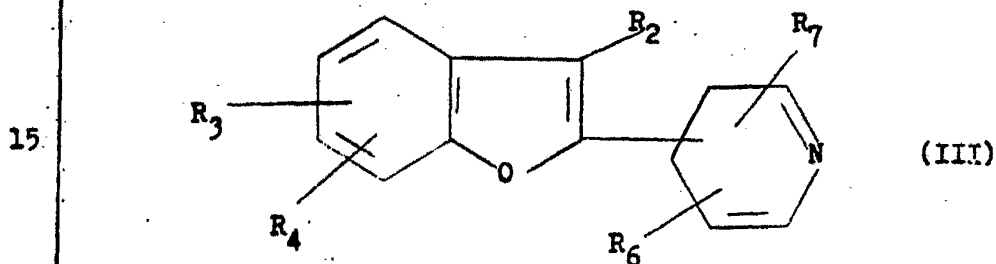
Los nuevos derivados de tetrahidropiridina y piperidina de fórmula general I y sus sales de adición de ácido se obtienen, según la presente invención, si en forma en sí conocida, en un compuesto de fórmula general II



donde R_1^a significa un resto reducido en un grupo metileno correspondiente a la definición dada para R_1 , ó, en caso de que como mínimo uno de los símbolos R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no signifique hidrógeno y/o A no signifique el grupo etileno y simultáneamente B no signifique el grupo metileno, también puede significar un grupo alcóxicarbonilo inferior, el grupo carbonilo o bien alcóxicarbonilo se reduce, y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en

una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

La reducción de los grupos amida de los compuestos de fórmula general II se efectúa, por ejemplo, mediante hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente etérico, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, dibutiléter o dietilenglicoldietiléter o sus mezclas, a temperaturas entre unos 20 y 100°C, o bien la temperatura de ebullición del medio de reacción empleado, en caso de que ésta se encuentre por debajo de los 100°C. El diborano se puede o bien preparar independientemente e introducirle o ser formado in situ de borohidruro sódico u eterato de trifluoruro de boro. La obtención de los productos de partida de fórmula general II se logra en varias etapas de los compuestos de fórmula general III



donde R_6 y R_7 significan hidrógeno o alquilo inferior y R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados bajo la fórmula I.

De estos últimos compuestos ya han sido descritos la 4-(2-benzofuranil)-piridina insustituída, así como la 2-(2-benzofuranil)-6-metilpiridina y ulteriores análogos metilsustituídos en el anillo piridínico o sustituidos en el anillo bencénico por cloro o metilo, y sus hidrocloruros en la pa-

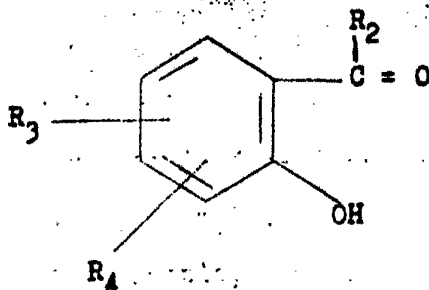
20

tente suiza nº 451 963 (véase también la patente francesa nº 5337 M, y la patente US 3.470.192. El procedimiento de obtención indicado en la patente suiza parte de salicilalde-
hido, en caso dado sustituido, que primeramente, según un
5 procedimiento conocido [J.Org.Chem-21, 1039-1041 (1956)] se condensa con 4-picolina, 2-picolina o dimetilpiridinas adecuadas en anhídrido acético al éster del ácido acético del o-[2-(4- ó 2-piridil)-vinil]-fenol correspondiente sus-
tituido,. Mediante adición de bromo se obtienen de éste los
10 correspondientes compuestos de o-[1,2-dibromo-2-(4- ó 2-piridil)-etilo] que, bien directamente mediante un hidróxido alcalino o alcoholato alcalino en solución alcohólica se cicliza a los correspondientes compuestos de fórmula general III, o primeramente se transforman con acetato sódico en
15 ácido acético en los correspondientes compuestos de o-[2-bromo-2-(4- ó 2-piridil)-vinilo] que en forma análoga se pueden ciclizar a los compuestos de fórmula general III.

Según una segunda secuencia de reacción descrita en la patente suiza nº 501 610 se transforma el aldehído sali-
20 cílico, en caso dado sustituido, primeramente en su éster metílico, este se reduce al alcohol correspondiente, éste último se transforma a través del cloruro en el (o-metoxifenil)-acetonitrilo, en caso dado sustituido, éste se condensa con isonicotinato ó picolinato de etilo, en caso dado me-
25 til-sustituido, al correspondiente (o-metoxifenil)-acetonitrilo C-acilado y finalmente se cicliza un compuesto de metal alcalino de este nitrilo, por reacción con ácido bromhídrico concentrado a la correspondiente 4- ó 2-(2-benzofur-
ranil)-piridina, en caso dado sustituida. En esta secuencia
30 de reacción se pueden emplear también otros isonicotinatos

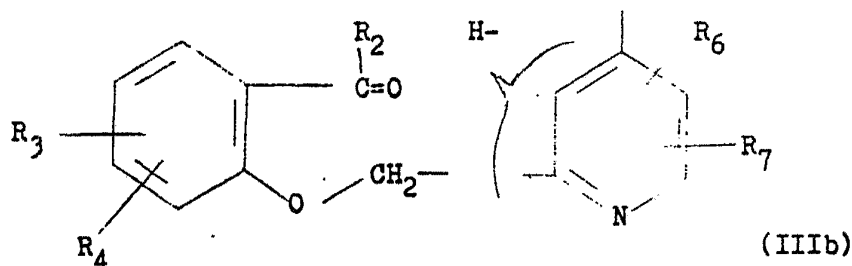
y picolinatos sustituidos por grupos alquilo inferior, así como también nicotinas de alquilo inferior en caso dado sustituidos por grupos de alquilo inferior.

5 Se ha hallado ahora una ulterior secuencia de reacción que conduce a aquellos compuestos de partida de fórmula general VI, en donde el resto 2-benzofuranilo está enlazado con la posición 4 ó 2 del anillo piridínico que, en los casos más importantes también parte del aldehído salicílico en caso dado sustituido, pero que, sin embargo, es más fácil de reali-
10 zar, así como más breve, que las secuencias de reacción arriba mencionadas. El nuevo procedimiento se caracteriza por- que un compuesto de fórmula general IIIa



(IIIa)

15 donde R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado bajo la fórmula I, pero donde R₂ significa preferentemente hidrógeno, se hace reaccionar en presencia de un aceptor de ácido con una 4-(halógenometil)- ó 2-(halógenometil)-piridina, en caso dado sustituida por grupos alquilo inferior, especialmente con 4- ó 2-(clorometil)-piridina ó 2- ó 4-(bromometil)-
20 piridina, a un éter de fórmula general IIIb

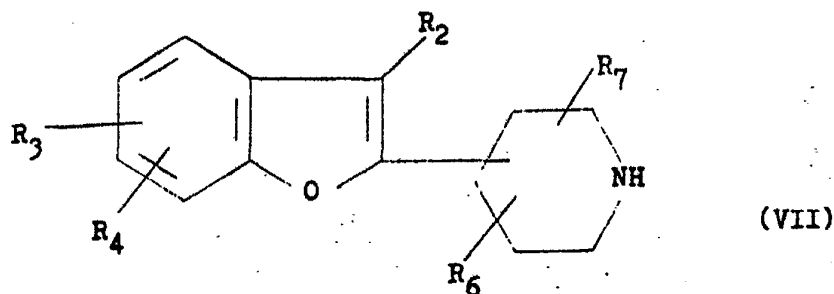


donde R₆ y R₇ significan hidrógeno o alquilo inferior y R₂,
R₃ y R₄, tienen el significado indicado bajo la fórmula I,
y ciclizando este éter por calentamiento en presencia o bajo
5 ausencia de un agente de condensación. Los compuestos de
fórmula general III así obtenidos son, con excepción de los
representantes descritos en la patente suiza arriba indica-
da, sustancias nuevas.

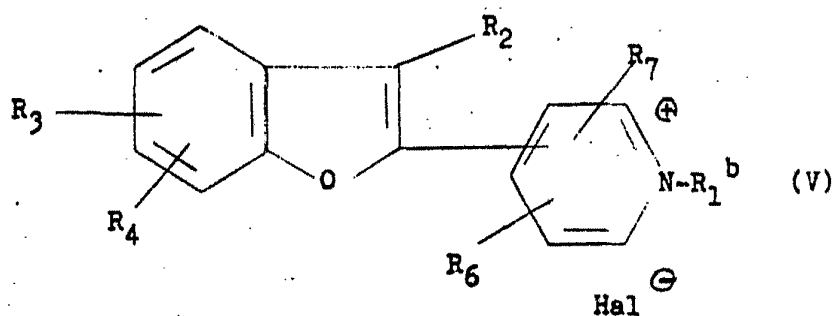
La reacción de los compuestos de fórmula general III
10 con 4- ó 2-(clorometil)- ó 4- ó 2-(bromometil)-piridinas se
puede realizar, por ejemplo, en un disolvente orgánico iner-
te, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia
de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, carbonato só-
dico o potásico, a temperaturas entre unos 50 y 150°, prefe-
15 rentemente a unos 70 - 100° y, en caso dado acelerar median-
te adición de una reducida cantidad de ioduro potásico o só-
dico. El ulterior cierre de anillo se completa, por ejemplo,
por calentamiento de los compuestos aislados, pero no neces-
sariamente purificados, de fórmula general IIIb a tempera-
20 turas entre unos 240 y 320°. El cierre de anillo se puede
realizar, en caso dado, también en el mismo proceso de tra-
bajo como la formación del éter y bajo las condiciones de

reacción de todas maneras necesarias para éste o, en caso necesario, mediante calentamiento durante un tiempo más largo y/o a temperaturas más elevadas dentro del margen indicado, pudiendo un exceso de agente aceptor de ácido actuar como agente de condensación.

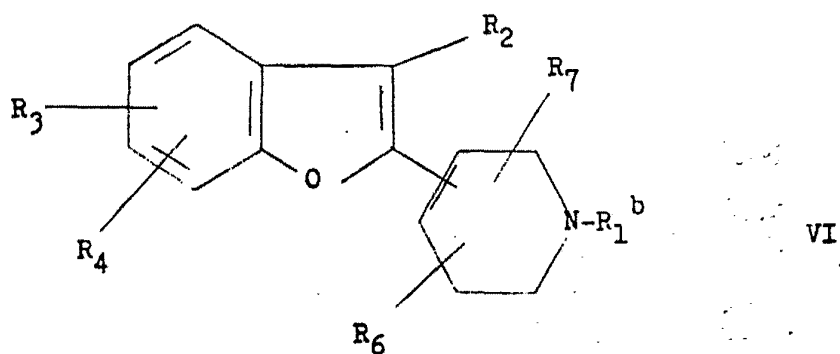
Los compuestos obtenidos de fórmula general IV, se hidrogenan bien directamente a compuestos de fórmula general VII



donde R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados en la fórmula I ó bien en la fórmula III, ó bien primeramente se hacen reaccionar con haluros de metilo o de bencilo a compuestos de fórmula general V



5 donde R_1^b significa el grupo metilo o bencilo y Hal significa un átomo de halógeno, especialmente bromo o iodo, mientras R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados en la fórmula I ó bien en la fórmula III. Los compuestos de fórmula general V se reducen mediante hidruro de sodio ó potasio-boro parcialmente a compuestos de fórmula general VI



10 donde R_1^b tiene el significado indicado bajo la fórmula V y R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados en la fórmula I, ó bien en la fórmula III. Los compuestos de fórmula general VI, donde R_1^b representa un grupo bencilo se pueden transformar por hidrogenación bajo disociación hidrogenolítica simultánea del grupo bencilo directamente en los

15 compuestos de fórmula general VII. En la hidrogenación análoga de los compuestos de fórmula general VI, donde R_1^b representa un grupo metilo, se obtienen los compuestos correspondientes con un grupo metilo en el átomo de nitrógeno del anillo, de los cuales por disociación del grupo metilo en

20 forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción de los compuestos correspondientes con cloroformiato de alquilo infe-

rior ó con bromociano y ulterior disociación hidrolítica del grupo alcoxi inferior-carbonilo o bien ciano presente en lugar del grupo metilo, se preparan los compuestos de fórmula general VII deseados.

5 La reducción parcial de los compuestos de fórmula V se efectúa preferentemente con ayuda de borohidruro sódico o potásico en medio orgánico-acuoso agregando, por ejemplo, a la solución presentada del compuesto de fórmula general V en un disolvente orgánico, miscible con agua, por ejemplo, 10 en un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, o a sus mezclas con agua, lentamente una solución acuosa de borohidruro sódico y dejando que la reacción continúe aún durante cierto tiempo, manteniéndose una temperatura de reacción entre unos 5 y 60°C, preferentemente de temperatura ambiente 15 a 35°C.

 La hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmulas generales IV y VI se pueden realizar empleando los catalizadores de hidrogenación usuales, por ejemplo, catalizadores de metal noble, tales como paladio sobre carbón o óxi- 20 do de platino, de catalizadores de rodio, tales como de rodio sobre carbón o sobre óxido de aluminio, o de catalizadores de esqueleto de aleación, tales como níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte, tal como metanol, etanol o dioxano, a temperatura ambiente y presión normal o tempera- 25 turas moderadamente elevadas hasta unos 100°C y presiones más elevadas hasta unos 100 bar. La hidrogenación de los derivados de tetrahidropiridina de fórmula general VI se desarrolla por lo general bajo condiciones más benignas que la hidrogenación de los compuestos de fórmula IV.

30 Los productos de partida de fórmula general II se ob-

tienen finalmente por reacción de compuestos de la fórmula general VI arriba indicada con derivados reactivos funcionales de ácidos carboxílicos de fórmula general VIII



5 donde R_1^a tiene el significado indicado bajo la fórmula II, especialmente con sus haluros, tales como cloruros o bromuros, o con sus anhídridos o ésteres de alquilo inferior, o con anhídrido de ácido fórmico-ácido acético, formiato de alquilo inferior o cloroformiato de alquilo inferior. Las
10 reacciones, en las cuales se libera un ácido, se efectúan preferentemente en presencia de un aceptor de ácido, tal como por ejemplo carbonato potásico o piridina y todas las reacciones se efectúan preferentemente en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, dioxano, a temperatura
15 ambiente o a temperatura moderadamente elevada. También se pueden dejar actuar los cloruros y, ante todo, los bromuros de los ácidos carboxílicos de fórmula general VIII, así como cloroformiato de alquilo inferior sobre los compuestos de fórmula general VI, ó los derivados de los compuestos
20 de fórmula general VII, mencionados mas arriba y en cuyo átomo de nitrógeno de anillo se encuentra un grupo metilo, ó sobre la 1-metil-4-(2-benzofuranil)-piperidina bajo calor, con lo que, bajo liberación de bromuro o bien cloruro de metilo o bien de bencilo, se forman asimismo los compuestos de
25 partida de fórmula general II.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención se pueden transformar en caso deseado en la forma usual en sus sales de adición

con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula general I en un disolvente orgánico se mezcla con el ácido deseado como componente de sal. Preferentemente se escogerán para la reacción disolventes orgánicos en los cuales sea de difícil solubilidad la sal que se forma para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, metiletilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter ó etanol-éter.

Para su empleo como medicamentos en lugar de las bases libres se pueden emplear las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales con aquellos ácidos cuyos aniones, en la dosificación que entra en consideración, no sean tóxicos. Además es ventajoso que las sales a emplear como medicamentos, sean bien cristalizables y no sean o solo reducidamente higroscópicas. Para la formación de sal con los compuestos de fórmula general I se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos). Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar

en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales ob-
10 tenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-
15 o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

Las nuevas sustancias activas se administran por vía peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de
20 la forma de aplicación, las especies, la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres, de sus 5-óxidos o de sales farmacéuticamente compatibles de las bases libres oscilan entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas de dosificación adecuadas, tales
25 como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen ventajosamente 5 - 100 mg de la sustancia activa de la presente invención.

Los ejemplos a continuación explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I y de productos
30 intermedios hasta ahora no descritos, sin por ello limitar

en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5 A una solución hirviendo bajo reflujo de 13,5 g de hidru-
ro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano se go-
tea una solución de 14,5 g de 1-(ciclopropilcarbonil)-4-(2-
benzofuranil)-piperidina en 100 cc de tetrahidrofurano. Des-
pués de hervir durante 15 horas bajo reflujo la mezcla de
reacción se enfría y el hidruro de litio-aluminio en exceso
10 se descompone mediante 15 cc de agua, 15 cc de lejía sódica
al 10 % y 45 cc de agua. La solución de reacción se separa
por succión, el producto filtrado se lava ulteriormente con
un litro de cloroformo y los filtrados reunidos se evaporan
en vacío. El residuo se disuelve en 500 cc de ácido clorhí-
15 drico 2-n y la solución ácida se lava con éter. Después se
ajusta la solución acuosa, mediante adición de lejía sódica
al 10 % a un pH de 12 y se extrae con 1 litro de cloroformo.
La solución clorofórmica se seca con sulfato sódico, se se-
para por succión y se evapora, con lo que se obtiene la 1-
20 (ciclopropilmetil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina en bruto.
Después de recrystalizar en hexano funde la base libre a 68°.
El hidrocioruro se prepara con ácido clorhídrico en acetato
de etilo y se recrystaliza en acetato de etilo, con lo que
funde a 223 - 225°.

25 En forma análoga se obtiene por reducción de 16,0 g
de 1-(ciclopropilcarbonil)-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-
piperidina la 1-(ciclopropilmetil)-4-(5,6-dimetil-2-benzo-
furanil)-piperidina del p.f. 80 - 83 y su hidrocioruro del
p.f. 184 - 186°.

30 Las 1-(ciclopropilcarbonil)-4-(2-benzofuranil)-piperi-

dina empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5 a) 12,1 g de 4-(2-benzofuranil)-piperidina se disuelven en 250 cc de dioxano y se agrega a la solución de 7,35 g de cloruro ciclopropancarbo-
10 nílico y 50 g de carbonato potásico. La solución de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se separa la solución de reacción por succión, el residuo de filtración se lava ulteriormente con 1 litro de cloroformo y los filtrados reunidos se evaporan en vacío. El residuo se disuelve en 250 cc de acetato de etilo y la solución se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 2-n, agua, hidróxido amónico 2-n y agua, se seca sobre sulfato amónico, se filtra y se evapora. El residuo de evaporación es, según análisis cromatográfico,
15 1-(ciclopropilcarbonil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina unitaria, que se puede emplear para la reducción con hidruro de litio-aluminio.

En forma análoga se obtiene, partiendo de 13,7 g de 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina (véase el ejemplo
20 4) la 1-(ciclopropilcarbonil)-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina.

La 4-(2-benzofuranil)-piridina empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

25 b) 146,4 g de aldehído salicílico, 196,8 g de hidrocloreuro 4-(clorometil)-piridínico, 750 g de carbonato potásico y 2 g de ioduro potásico se calientan en 3 litros de dimetilformamida bajo agitación durante 15 horas a 80 - 90°. Después se separa la solución por succión y producto filtrado se lava ulteriormente con 1 litro de cloroformo. Los fil-
30 trados reunidos se evaporan en vacío y el residuo de evapora-

5 ción se disuelven en 1 litro de cloroformo. La fase orgánica se lava primeramente con 1 litro de hidróxido sódico 2-n y después con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora. El o- \sphericalangle (4-piridi)-metoxi \sphericalangle -benzaldehido en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

10 c) 290 g de o- \sphericalangle (4-piridil)-metoxi \sphericalangle -benzaldehido se calientan durante 30 minutos a 300° bajo nitrógeno. Después de enfriar se disuelve el residuo en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 3 kg de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con 4 litros de cloruro metilénico es la 4-(2-benzofuranil)-piridina. El compuesto funde, después de recrystalizar en etanol, a 132-133°.

15 d) 81,0 g de 4-(2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 1,5 litros de etanol y en presencia de 10,0 g de paladio-carbón (al 5 %) se hidrogena a una temperatura entre 70° y 80° y una presión inicial de 80 bar. Después de 15 horas se han recogido 25,8 litros de hidrógeno. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila fraccionalmente en vacío alto. La fracción que destila a 122°-129° y 0,10 Torr es la 4-(2-benzofuranil)-piperidina. El hidrocloreuro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recrystalizar
20 en acetona, a 228 - 230°.

Ejemplo 2

30 A una solución, hirviendo bajo reflujo, de 4,0 g de hidruro de litio-aluminio en 120 cc de tetrahydrofurano se gotea una solución de 27,6 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina en 150 cc de tetrahydrofurano.

Después de hervir durante 4 horas bajo reflujo se enfría la mezcla de reacción y el hidruro de litio-aluminio en exceso se descompone a -10° mediante 4 cc de agua. La solución de reacción se separa por succión, el producto de filtración se lava 5 ulteriormente con 1 litro de cloroformo y los filtrados reunidos se evaporan en vacío. El residuo se disuelve en 500 cc de ácido metanosulfónico acuoso al 10 % y la solución 10 ácida se lava con éter. Se ajusta entonces la fase acuosa, mediante adición de lejía sódica al 30 %, a un pH de 12 y se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora, con lo que se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-(2-benzofuranil)-piperidina en bruto. El hidrocioruro se prepara con ácido clorhídrico en acetato de etilo y se recristaliza en acetato de etilo, fundiendo entonces a 212° .

15 En forma análoga se puede obtener, por reducción de 21,4 g de 1-benzoil-4-(2-benzofuranil)-piperidina, la 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-piperidina del punto de fusión $77 - 79^{\circ}$ (en hexano) y su hidrocioruro del p.f. $217 - 218^{\circ}$.

20 La 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina, empleada como producto de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

a) A una solución de 72,0 g de 4-(2-benzofuranil)-piperidina (véase el ejemplo 1) y 50 g de carbonato sódico en 100 cc de dioxano se gotea bajo agitación y enfriamiento exterior una solución de 18,4 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 50° . A continuación se agita la solución de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. La solución de 25 reacción se separa entonces por succión, el residuo de filtración se lava 30 ulteriormente con 500 cc de cloroformo y los

filtrados reunidos se evaporan en vacío. El residuo se disuelve en 250 cc de acetato de etilo y la solución se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 2-n, agua, solución acuosa 2-n de amoníaco y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina obtenida funde, después de recristalizar en hexano, a 131 - 134°.

En forma análoga se puede obtener, empleando 11,2 g de cloruro benzofílico, la 1-benzoil-4-(2-benzofuranil)-piperidina.

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 2 se reducen 8,0 g de 1-etil-4-(2-benzofuranil)-piperidina en 100 cc de tetrahidrofurfano, hirviéndose la mezcla de reacción durante 15 horas bajo reflujo. La 1-etil-4-(2-benzofuranil)-piperidina en bruto obtenida se transforma en el hidrocloreuro que, después de cristalizar en acetato de etilo, funde a 198°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una solución de 7,0 g de 4-(2-benzofuranil)-piperidina (véase el ejemplo 1) en 100 cc de piridina se mezcla con 150 cc de anhídrido acético y primeramente se agita durante 15 horas, a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 45°. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo y esta solución se lava consecutivamente, en cada caso dos veces, con ácido clorhídrico 2-n, solución acuosa 2-n de amoníaco y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La 1-acetil-4-(2-benzofuranil)-piperidina en bruto que queda se puede seguir elaborando directamente. Una muestra de la sustancia recristalizada en pentano funde a 95 - 97°.

Ejemplo 4

5 Análogo al ejemplo 2 se pueden reducir los siguientes productos de partida en 100 cc de tetrahidrofurano con 12,0 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano, hirviéndose las mezclas de reacción en cada caso durante 15 horas bajo reflujo: (De las bases en bruto obtenidas se preparan los hidroclo-
2) rosos asimismo análogo al ejemplo

10 8,0 g de 1-formil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina; p.f. 88-90°, p.f. del hidrocloreuro 186 - 189°;

8,7 g de 1-formil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina, p.f. 107°, p.f. del hidrocloreuro 260°;

15 8,5 g de 1-formil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina, p.f. 68°, p.f. del hidrocloreuro 282 - 284°;

20 7,5 g de 1-formil-3-(2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-3-(2-benzofuranil)-piperidina, p.f. del hidrocloreuro 193 - 195°;

8,46 g de 1-formil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina, p.f. 122-124°; p.f. del hidrocloreuro 205 - 207°;

25 8,45 g de 1-formil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina, p.f. del hidrocloreuro 210 - 212°;

10,1 g de 1-formil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina a la 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina, p.f. 119°; p.f. del hidrocloreuro 272 - 275°;

30 8,85 g de 1-formil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-

piperidina a la 1-metil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piperidina. p.f. del hidrocloreuro 254°;

Los compuestos de 1-formilo, necesarios como productos de partida, se pueden obtener como sigue:

5 a) Una mezcla de 150 cc de anhídrido acético y 80 cc de ácido fórmico se agita durante 15 minutos a 50°. Después se agregan 0,1 mol de la 4-(2-benzofuranil)-piperidina sustituida a acilar, por ejemplo, 21,5 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina, la mezcla se agita durante otros 40 minutos a 50° y después se enfría y se vierte en unos 1800 cc de agua. El producto en bruto precipitado se recoge en acetato de etilo, la solución se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión más reducida. El compuesto de 1-formilo residual se puede emplear directamente para la reducción.

15 Las 4-(2-benzofuranil)-piperidinas necesarias para la etapa a) se obtienen partiendo de los salicilaldehidos correspondientemente sustituidos, en cada caso en procedimientos de dos o de tres etapas, tal y como se ha indicado en los apartados b) hasta f) e continuación para los distintos productos de partida.

20 b) 173,8 g de aldehido 5-metilsalicílico, 210 g de hidrocloreuro de 4-(clorometil)-piridina, 620 g de carbonato potásico y 7 g de ioduro potásico se calientan en 1000 cc de dimetilformamida bajo agitación durante 20 horas a 80 - 25 90°. Después se separa la solución por succión y el producto filtrado se evapora con 500 cc de dimetilformamida en vacío y el residuo de evaporación se disuelve en 1 litro de cloroformo. La fase orgánica se lava primeramente con 1 litro de lejía sódica 1-n y después con 1 litro de agua, se se-

30

ca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora. El aceite residual es una mezcla de 2-(4-piridil)-metoxi-7-5-metil-benzaldehido y 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina y se destila en alto vacío. La fracción que destila a 170 - 190° y 0,1 Torr se disuelve, para su ulterior limpieza, en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 3 kg de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción, eluida con 4 litros de cloruro metilénico, es la 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina. El compuesto funde, después de recrystalizar en pentano a 160 - 162°.

20 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 350 cc de etanol y en presencia de un equivalente de ácido clorhídrico y 4 g de paladio-carbón (al 5 %) se hidrogena a una temperatura entre 70° a 80° y una presión inicial de 80 bar. Después de 15 horas se ha recogido la cantidad teórica de hidrógeno. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 500 cc de solución acuosa al 10 % de ácido metanosulfónico, la solución ácida se extrae con éter. Después se ajusta la solución acuosa mediante adición de lejía sódica al 30 % a un pH de 12 y se extrae con 1 litro de cloroformo. La solución clorofórmica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se destila fraccionalmente en alto vacío. La fracción que destila a 120 - 125° y 0,1 Torr es la 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina, que después de recrystalizar en pentano funde a 51 - 53°. El hidrocloreuro preparado de esta con una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico funde a 158 - 161°.

c) 210 g de aldehido 5-clorosalicílico, 220 g de hidro-

cloruro de 4-(clorometil)-piridina, 750 g de carbonato potásico y 3,3 g de ioduro potásico se calientan en 2 litros de dimetilformamida, bajo agitación, durante 20 horas a 80°. Seguidamente se separa la solución por succión y el residuo de filtración se lava ulteriormente con 1 litro de cloroformo. Los filtrados reunidos se evaporan en vacío, el residuo de evaporación se disuelve en 1 litro de cloroformo. La fase orgánica se lava primeramente dos veces con cada vez un litro de lejía sódica 2-n y después con un litro de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El 2- \angle (4-piridil)-metoxi 7-5-clorobenzaldehído en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

272 g de 2- \angle (4-piridil)-metoxi 7-5-clorobenzaldehído se calientan durante 30 minutos bajo nitrógeno a 300°. Después de enfriar se disuelve el residuo en poco cloruro metilénico y se cromatografía con 2 kg de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción, eluida con 5 litros de cloruro metilénico, es la 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridina. El compuesto funde, después de recristalizar en etanol, a 132 - 133°. El hidrocloreto preparado de él con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde después de recristalizar en acetato de etilo, a 265°.

Análogo al primer párrafo de arriba se obtiene, empleando 269 g de aldehído 5-bromosalicílico el 2- \angle (4-piridil)-metoxi 7-5-bromosalicilaldehído en bruto, además, partiendo de 320 g de este producto en bruto, análogo al segundo párrafo la 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 156 - 158°.

Mediante hidrogenación análogo al segundo párrafo prin-

5 cipal de b) se obtienen finalmente, empleando 22,0 g de 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridina, la 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 77-78° (en hexano) y su hidrocloreto del p.f. 252-254° (en acetato de etilo), y empleando
26,3 g de 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina la 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreto del p.f. 268°.

10 d) 65,6 g de aldehído 5-metoxisalicílico, 74 g de hidrocloreto de 4-(clorometil)-piridina, 280 g de carbonato potásico y 2 g de ioduro potásico se calientan en 800 cc de dimetilformamida durante 20 horas a 100°. Después se separa la solución por succión y el producto de filtración se lava
15 posteriormente con 1 litro de cloroformo. Los filtrados reunidos se evaporan en vacío y el residuo se disuelve en 1 litro de cloroformo. La fase orgánica se lava primeramente con 500 cc de lejía sódica 2-n y después con 1 litro de agua,
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina que queda funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 123°. El hidrocloreto preparado con una solución de ácido clorhídrico
20 en acetato de etilo se recrystaliza en acetato de etilo y funde entonces a 228°.

25 11 g de 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 240 cc de metanol y en presencia de 5 g de catalizador de carbón-rodio (al 5 %) se hidrogena a una temperatura entre 40 y 50° y una presión inicial de 4 bar. Después de 90 horas se han recogido 3,3 litros de hidrógeno.
La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila fraccionalmente en alto vacío. La fracción que
30 destila a 120 -128° y 0,10 Torr es la 4-(5-metoxi-2-benzofu-

ranil)-piperidina. El hidrocloreuro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recrystalizar en acetona, a 220 - 222°.

5 e) La 3-(2-benzofuranil)-piperidina del p.eb. 160-166°/0,2 Torr (hidrocloreuro, p.f. 216 - 218 en acetato de etilo) se obtienen por hidrogenación análogo al segundo párrafo principal de b) empleando 17,9 g de 3-(2-benzofuranil)-piperidina [Chim. Thérap. 6, 159-166 (1971)]

10 f) 58,5 g de aldehído 4,5-dimetilsalicílico, 64,0g de hidrocloreuro de 4-(clorometil)-piridina, 240 g de carbonato potásico y 2,0 g de ioduro potásico se calientan en 500 cc de dimetilformamida bajo agitación durante 20 horas a 150 - 170°. Después se separa la mezcla de reacción por succión y el residuo de filtración se lava ulteriormente con
15 1 litro de cloroformo. Los filtrados reunidos se evaporan en vacío y el residuo de evaporación se disuelve en 150 cc de cloruro metilénico y se cromatografía con 2000 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La fracción eluida con 2,8 litros de cloruro metilénico es la 4-(5,6-dimetil-2-(benzofuranil)-piridina. El compuesto funde, después de recrystalizar en hexano, a 168 - 170°. El hidrocloreuro preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de metilo funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 278 - 280°.

25 En forma análoga se obtiene de 58,5 g 3,5-dimetilsalicílico la 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 107 - 109°; hidrocloreuro, p.f. 285°, y de 62,8 g de aldehído 4,5-(trimetilen)-salicílico (6-hidroxi-5-indancarboxaldehído, véase J. Amer. Chem. Soc. 77, 2466-75) la 4-[5,6-
30 (trimetilen)-2-benzofuranil]-piridina, p.f. 90 - 92°.

Estos compuestos se hidrogenan análogo al apartado 2 de b) a los correspondientes derivados de piperidina.

Ejemplo 5

5 Análogo al ejemplo 2 se obtiene por reducción de 10,25 g de 1-formil-4-(5-ciclohexil-2-benzofuranil)-piperidina con 12,0 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano hirviendo durante 15 horas la mezcla de reacción, bajo reflujo, la 1-metil-4-(5-ciclohexil-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 89 - 90° (en hexano) y su hidrocloreuro del 10 p.f. 238 - 240° (en acetato de etilo).

El producto de partida se obtiene por formilación de 28,3 g de 4-(5-ciclohexil-2-benzofuranil)-piperidina análogo al ejemplo 4 a). Este último compuesto se obtiene como sigue:

15 a) A una solución de 56 g de 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina [véase el ejemplo 4 c)] en 300 cc de dietiléter se gotean en el plazo de 30 minutos a -5° 480 cc de una solución 1,35-n de n-butillitio en dietiléter absoluto. Durante el goteado se cuida mediante enfriamiento desde el exterior que la temperatura de reacción se mantenga entre -5 20 y 0°. Seguidamente se agita la solución aún durante 90 minutos a 5 - 10°. Se gota entonces una solución de 85 cc de ciclohexanona en 100 cc de dietiléter absoluto, en el plazo de 30 minutos, manteniéndose la temperatura de reacción 25 entre 0 y 5° mediante enfriamiento desde el exterior. La solución de reacción se agita a continuación durante 15 horas a temperatura ambiente y después, bajo agitación, se vierte en 300 g de hielo y la fase acuosa se extrae tres veces, cada una con 500 cc de acetato de etilo. Los extractos 30 orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se fil-

tra y se evapora. El residuo se disuelve en 300 cc de ácido clorhídrico 2-n y la solución acuosa se lava con éter. Seguidamente se ajusta la solución acuosa mediante adición de lejía sódica al 10 % a un pH de 12 y se extrae con 1000
5 cc de cloroformo. La solución clorofórmica se seca con sulfato sódico, se separa por filtración y se evapora, obteniéndose la 4- \int 5-(1-hidroxiciclohexil)-2-benzofuranil \int -piridina en bruto.

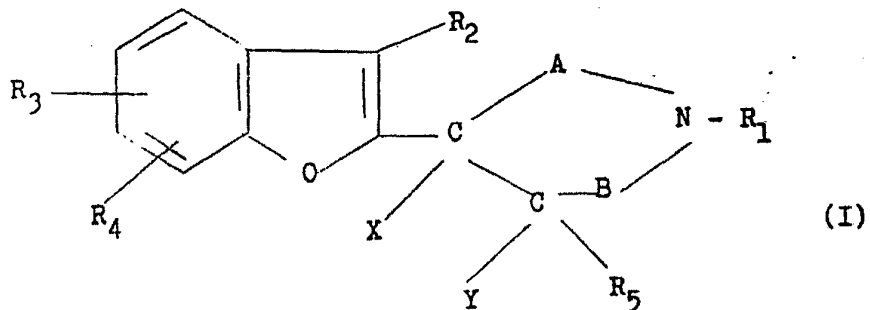
b) 20 g de 4- \int 5-(1-hidroxiciclohexil)-2-benzofuranil \int -piridina en bruto se hierven en 60 cc de ácido acético glacial y 15 cc de ácido clorhídrico durante 48 horas bajo reflujo. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora en vacío. El residuo de evaporación se suspende en 1000 cc de cloroformo y se lava con lejía sódica 2-n. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se
15 filtra y se evapora, obteniéndose la 1-metil-4- \int 5-(1-ciclohexenil)-2-benzofuranil \int -piperidina.

c) El producto en bruto de b) se hidrogena en forma análoga al ejemplo 4 b) formándose la 4-(5-ciclohexil-2-benzofuranil)-piperidina que se purifica por transformación en el hidrocloruro y recristalización en acetato de etilo; p.f. 223°.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
25 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

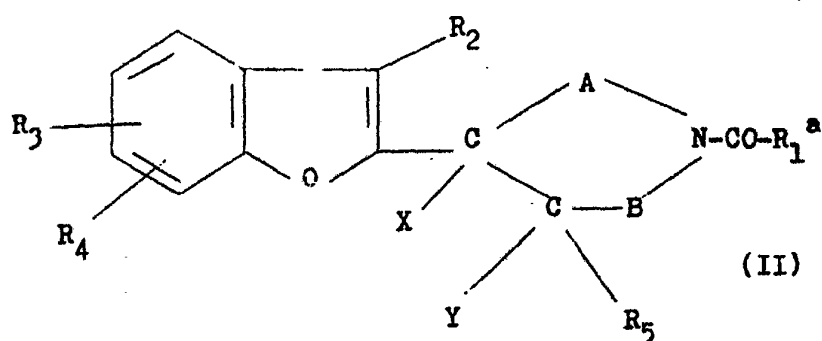
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de
30 tetrahidropiridina y piperidina de fórmula general I



en la que R₁ significa un resto hidrocarburo alifático con
1 - 12 ó un resto hidrocarburo cicloalifático con 3 - 12
átomos de carbono, cuyos restos están sustituidos por grupos
5 hidroxilo o un resto oxo y/o pueden estar interrumpidos por
oxígeno, ó un resto fenil-(alquilo inferior), en cuyo anillo
bencénico como mínimo tres átomos de hidrógeno pueden estar
sustituidos por sustituyentes del grupo compuesto de haló-
geno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y
10 alcoxi inferior, del grupo metilendioxi y del grupo trifluor-
metilo y cuya cadena alquilo inferior, en sus átomos de car-
bono no enlazados directamente con el átomo de nitrógeno del
anillo, pueden estar sustituidos por un resto oxo ó un gru-
po hidroxilo, o un resto cinamilo, en caso dado correspon-
15 dientemente sustituido en el anillo bencénico, pero que no
puede ser un grupo metilo en el caso de que A signifique el
resto etileno y B significa el resto metileno y al mismo
tiempo R₂, R₃, R₄ y R₅, significan en cada caso hidrógeno,
R₂ significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R₃ y R₄,
20 independientes entre sí significan hidrógeno, grupos alqui-
lo inferior o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el

número atómico 35, grupos benciloxi ó hidroxilo, y R_3 también puede significar un grupo trifluormetilo, un grupo 1-hidroxi alquilo inferior ó alqu-1-enilo inferior, un grupo 1-hidroxicicloalquilo, 1-cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono, ó R_3 y R_4 juntos el resto trimetileno o tetrametileno ó, correspondientemente un anillo bencénico condensado, el resto 1,3-butadienileno, R_5 significa hidrógeno o un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono, y A y B significan restos hidrocarburo bivalentes, alifáticos, saturados o uno de estos símbolos también el enlace directo, mostrando A y B juntos siempre 3 miembros de cadena y junto con R_5 en total como máximo 9 átomos de carbono, X e Y, en cada caso, significan hidrógeno o juntos un enlace adicional, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general II



donde R_1^a significa un resto reducido en un grupo metileno correspondiente a la definición dada para R_1 , ó, en caso de que como mínimo uno de los símbolos R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no signifique hidrógeno y/o A no signifique el grupo etileno y si-

multáneamente B no signifique el grupo metileno, también puede significar un grupo alcoxicarbonilo inferior, el grupo carbonilo o bien alcoxicarbonilo se reduce, y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido orgánico e inorgánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea productos de partida de fórmula general II donde R_1^a , R_2 , X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, R_3 y R_4 , independientes entre sí, significan hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, grupos benciloxi o hidroxilo y R_3 también significa un grupo trifluormetilo, o R_3 y R_4 juntos significan el resto 1,3-butadienileno, A significa el resto etileno, B significa el resto metileno y R_5 significa hidrógeno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II, donde R_1^a tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con excepción de hidrógeno y grupos alcoxi inferior-carbonilo, en caso de que A signifique el resto etileno y B signifique el resto metileno y simultáneamente R_2 , R_3 , R_4 y R_5 en cada caso signifiquen hidrógeno, R_2 significa hidrógeno, R_3 significa hidrógeno, halógeno, hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi, cada uno como máximo con 4 átomos de carbono, un grupo 1-hidroxiciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo o ciclohexilo, R_4 significa hidrógeno o un grupo alquilo, como máximo con 4 átomos de carbono, o $R_3 + R_4$ significa un resto bencénico condensado en la posición 4,5 o un resto timetileno en la posición 5,6, R_5 significa hidrógeno o un grupo metilo y A, B X e Y tienen los

significados indicados en la reivindicación 1.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II, donde R_1^a significa un grupo alquilo con máximo
10 3 átomos de carbono, el grupo vinilo, etinilo o ciclopropilo, o, en caso de que A no signifique el resto etileno y B el resto metileno y simultáneamente R_2 , R_3 , R_4 y R_5 signifiquen un átomo de hidrógeno, también puede significar hidrógeno, R_2 y R_5 significan hidrógeno, R_3 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo metilo o metoxi o el grupo ciclohexilo, R_4 significa hidrógeno, cloro, bromo o el grupo metilo y X, Y, A y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean compuestos de fórmula general II donde R_1^a significa un grupo alquilo con un máximo de 3 átomos de carbono, el grupo vinilo, etinilo o ciclopropilo, o, si A no significa el resto etileno y B el resto metileno y al mismo tiempo R_2 , R_3 , R_4 y R_5 en cada caso significan un
20 átomo de hidrógeno, también puede significar hidrógeno, R_2 y R_5 significan hidrógeno, R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi, R_4 significa hidrógeno o el grupo metilo y A, B, X e Y tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R_1^a significa un grupo alquilo con un máximo de 3 átomos de carbono o el grupo ciclopropilo, o, cuando A no significa el resto etileno y B el resto metileno y al mismo
30 tiempo R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan en cada caso un átomo

de hidrógeno, también puede significar hidrógeno, R₂ y R₅ significan hidrógeno, R₃ significa hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi, R₄ significa hidrógeno o el grupo metilo y X e Y, en cada caso significan hidrógeno y A significan el resto etileno y B significa el resto metileno.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidruro de litio-aluminio.

8.- Procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina y piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid 0 JUN. 1976

OTBA-GEIGY A.G.

GOMEZ ACEBO Y CAÑAS

c. p. Firmado: L. Gómez Acebo

