



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO 446.091	(12) PAÍS
(20)	(21) FECHA DE PRESENTACION 16-3-76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO 3103/73 1778/74	(32) FECHA 2 de marzo de 1973 8 de febrero de 1974	(33) PAÍS Suiza
--	--	--------------------

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

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

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea
--------------------------------------

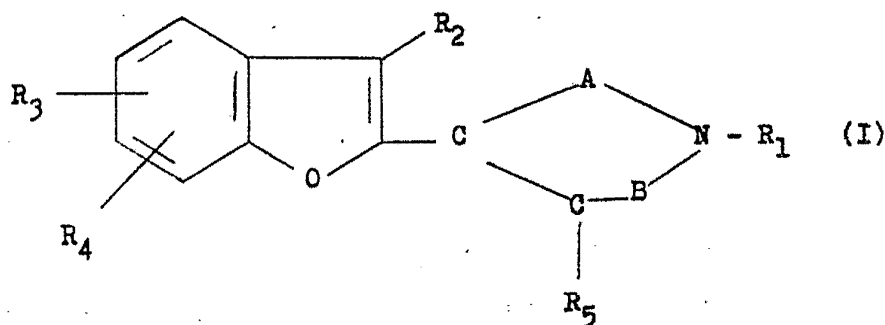
(72) INVENTOR (ES) Dr. KARL SCHENKER y Dr. RAYMOND BERNASCONI
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET
--

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

Los nuevos derivados de tetrahidropiridina obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general I



en la que R<sub>1</sub> 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 ser un grupo metilo en el caso de que A signifique el res

to etileno y B significa el resto metileno y al mismo tiempo  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  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 bivalente, 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.

Asímismo 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, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-norborna-

nilmetilo, biciclo[2,2,2]oct-2-ilmetilo, 1-adamantilmetilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, 2-norbornen-4-ilmetilo, 2-hidroxi-  
5 etilo, 2-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-1-propilo, 3-hidroxi-1-butilo, 2,3-dihidroxi-1-propilo, acetono, 3-oxobutano, 2-hidroxi-  
ciclohexano, 2-oxociclohexano, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxietilo, 2,3-dime-  
toxipropilo, 3,3-dietoxipropilo, 2-(2-etoxietoxi)-etilo, 2-  
10 ciclohexiloxietilo, 2-(1-adamantiloxi)-etilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo ó  
2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etilo, o en caso dado un grupo metilo. Como grupo fenil-(alquilo inferior) sustituido  
según la definición es R<sub>1</sub> preferentemente uno de estos con  
1 - 3 átomos de carbono en la cadena alquilo inferior. Los  
15 grupos alquilo y alcoxi como sustituyentes de los restos fenilo contienen 1 - 7, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono y son, en primer lugar, grupos metilo o bien metoxi.  
Como ejemplos de restos fenil-(alquilo inferior) y cinamilo, en caso dado sustituidos según la definición, sean mencionados el grupo bencilo, el grupo p-fluor-, o-, m- ó p-clo-  
20 ro-, p-bromo-, 3,4-dicloro-, p-metil-, p-isopropil-, o- ó p-metoxi-, p-etoxi-, p-isopropoxi-, 3,4-dimetoxi-, 3,4,5-trimetoxi-, 3,4-metilendioxi- y p-trifluormetilbencílico, así  
como el grupo fenetilo,  $\alpha$ -metilfenetilo, 2-fenilpropilo,  $\beta$ -hidroxifenetilo, 3-hidroxi-3-fenilpropilo, fenacilo, 2-  
25 benzoiletilo o cinamilo, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, análogo a los grupos bencilo antes mencionados.

El grupo alquilo inferior R<sub>2</sub> es especialmente uno con 1 - 4 átomos de carbono y, ante todo, el grupo metilo.

El sustituyente R<sub>3</sub> es, como halógeno, fluor, bromo y, especialmente cloro, como grupo alquilo inferior o alcoxi in-  
30

ferior uno con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etilo, isopropilo, terc.butilo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi, ante todo, sin embargo, un grupo metilo o metoxi. Como grupo 1-hidro-

5 xialquilo inferior ó grupo alqu-1-enilo inferior contiene  $R_3$  preferentemente 1 - 5 ó bien 2-5 átomos de carbono y es, por ejemplo, el grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxibutilo, 1-

10 hidroxilpropilo, ó 1-hidroxi-1-etilbutilo, o bien el grupo vinilo, prop-1-enilo, isopropenilo, but-1-enilo, 1-metilprop-1-enilo ó 1-etilprop-1-enilo. Como grupo 1-hidroxicicloalquilo, cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo con 5 - 8

átomos de carbono  $R_3$  es, por ejemplo, el grupo 1-hidroxicicloheptilo, 1-hidroxiciclooctilo, ciclohept-1-enilo, ciclo-

15 oct-1-enilo, cicloheptilo ó ciclooctilo, preferentemente, sin embargo, el grupo 1-hidroxiciclopentilo, ciclopent-1-enilo ó ciclopentilo y, ante todo, el grupo 1-hidroxiciclohexilo, ciclohex-1-enilo ó ciclohexilo.

Como átomos de halógeno o grupos de alquilo o alcoxi inferior  $R_4$  entran en consideración, por ejemplo, los restos mencionados más arriba como correspondientes sustituyentes de  $R_3$ .

20

Un resto trimetileno o tetrametileno  $R_3+R_4$  está preferentemente en la posición 5,6, mientras un núcleo bencénico condensado  $R_3+R_4$  se puede encontrar en la posición 5,6 ó

25 6,7, especialmente, sin embargo, en la posición 4,5.

$R_5$  es, como grupo alquilo inferior, por ejemplo un grupo etilo, propilo ó n-butilo ó, especialmente, un grupo metilo.

30 Los restos hidrocarburo alifáticos, bivalentes, satu-

5 rados 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.

10 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 mono-  
15 aminoxidasis, 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  
20 100 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 plaquitas de sangre humana in vitro en dependencia de la concentración. Además, en administración  
25 intreperitoneal 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, inorgánicos y orgánicos, como antidepresivos que se pueden administrar, por ejemplo,  
30 oral o parenteralmente, para el tratamiento de las depresio-

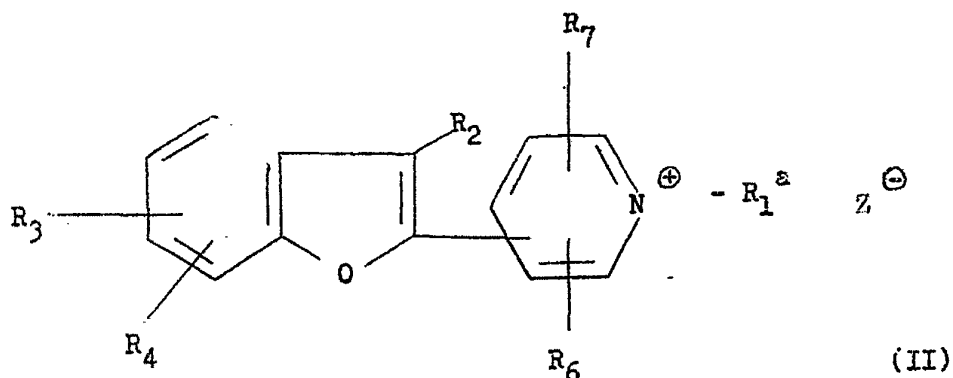
nes del ánimo.

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 trifluorometilo 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, o un resto trimetileno en la posición 5,6, como  $R_5$  contienen hidrógeno ó un grupo metilo, como  $R_1$ , A y B contienen los restos definidos en la fórmula I. 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 o, 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 como A y el grupo metileno como B, y un resto  $R_1$  definido bajo la fórmula I.

Dentro de los grupos antes mencionados son especialmente 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-hidroxibutilo 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 de fórmula

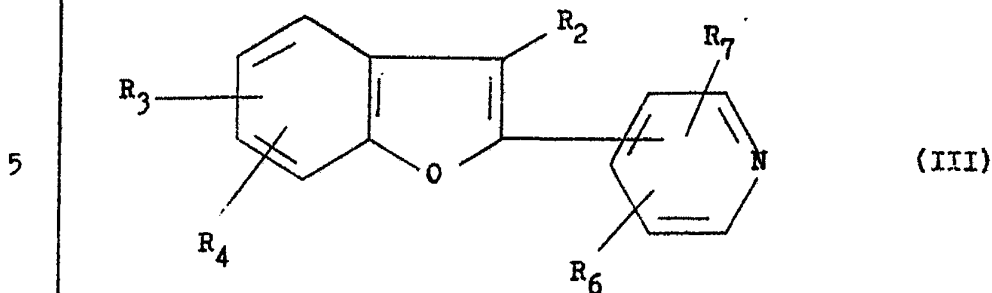
general I y sus sales de adición de ácido se obtienen, según la presente invención, si en forma en sí conocida un compuesto de fórmula general II



5 donde Z  $\ominus$  significa un anión monovalente o el equivalente normal de un anión polivalente, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> significan hidrógeno o restos alquilo, juntos como máximo con 6 átomos de carbono y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado indicado bajo  
10 la fórmula I, se reduce parcialmente al correspondiente compuesto de fórmula general I, y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

15 La reducción parcial de los compuestos de la fórmula general II se efectúa preferentemente con ayuda de borohidruro sódico o potásico en medio orgánico-acuoso agregando, por ejemplo, a la solución presentada del producto de partida de fórmula general II en un disolvente orgánico, miscible con agua, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como metanol ó 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  
20

temperatura de reacción entre unos 5 y 60°C, preferentemente de temperatura ambiente a 35°C. Los productos de partida de fórmula general II se pueden obtener por cuaternización de los compuestos de la fórmula general III



donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados indicados bajo la fórmula I ó bien bajo la fórmula II.

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 metil-

10 sustituidos en el anillo piridínico o sustituidos en el anillo bencénico por cloro o metilo, y sus hidrocloruros en la patente suiza nº 451 963 (véase también la patente francesa nº 5337 M, y la patente US 3.470.192). El procedimiento

15 de obtención indicado en la patente suiza parte de salicilaldehído, en caso dado sustituido, que primeramente, según un 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

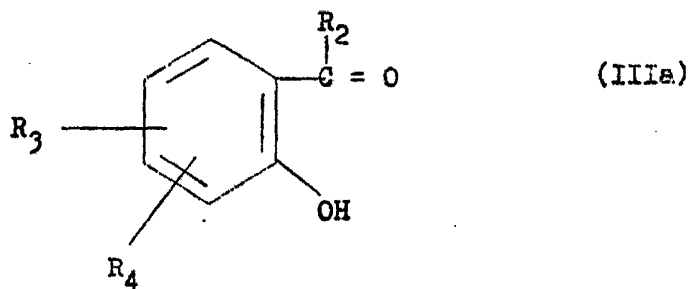
20 del o-[2-(4- ó 2-piridil)-vinil]-fenol correspondientemente sustituido. Mediante adición de bromo se obtienen de és-

te los correspondientes compuestos de o-[1,2-dibromo-2-(4-  
ó 2-piridil)-etilo] que, bien directamente mediante un hidró-  
xido alcalino o alcoholato alcalino en solución alcohólica  
se cicliza a los correspondientes compuestos de fórmula ge-  
5 neral III, o primeramente se transforman con acetato sódico  
en 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.

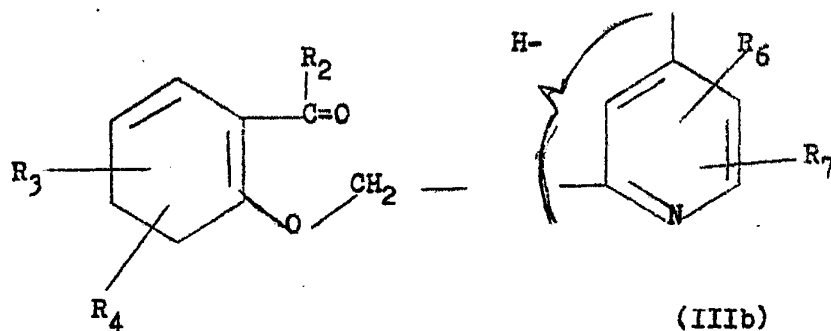
Según una segunda secuencia de reacción descrita en la  
10 patente suiza nº 501 610 se transforma el aldehído salicíli-  
co, en caso dado sustituido, primeramente en su éter metíli-  
co, este se reduce al alcohol correspondiente, éste último  
se transforma a través del cloruro en el (o-metoxifenil)-ace-  
tonitrilo, en caso dado sustituido, éste se condensa con iso-  
15 nicotinato ó picolinato de etilo, en caso dado metil-susti-  
tuido, al correspondiente (o-metoxifenil)-acetonitrilo C-aci-  
lado y finalmente se cicliza un compuesto de metal alcalino  
de este nitrilo, por reacción con ácido bromhídrico concen-  
trado a la correspondiente 4- ó 2-(2-benzofuranil)-piridina,  
20 en caso dado sustituida. En esta secuencia de reacción se  
pueden emplear también otros isonicotinatos y picolinatos  
sustituídos por grupos alquilo inferior, así como también  
nicotianatos de alquilo inferior en caso dado sustituidos  
por grupos de alquilo inferior.

25 Se ha hallado ahora una ulterior secuencia de reacción  
que conduce a compuestos de fórmula general III, 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 susti-  
30 tuído, pero que, sin embargo, es más fácil de realizar, así

como más breve, que las secuencias de reacción arriba mencionadas. El nuevo procedimiento se caracteriza porque un compuesto de fórmula general IIIa



5 donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado indicado bajo la fórmula I, pero donde  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno, se hace reaccionar en presencia de un aceptor de ácido con una 4-(halogenometil)- ó 2-(halogenometil)-piridina, en caso dado sustituida por grupos alquilo inferior, especialmente con 4- ó 2-(clorometil)-piridina ó 2- ó 4-(bromometil)-  
10 piridina, a un éter de fórmula general IIIb



donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado indicado bajo la fórmula I ó bien II, y ciclizando este éter por calenta-

miento en presencia o bajo 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 indicada, sustancias nuevas.

5           La reacción de los compuestos de fórmula general IIIa con 4- ó 2-(clorometil)- ó 4- ó 2-(bromometil)-piridinas se puede realizar, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, carbonato sódico  
10           ó potásico, a temperaturas entre unos 50 y 150°, preferentemente a unos 70 - 100° y, en caso dado, acelerar mediante adición de una reducida cantidad de ioduro potásico ó sódico. El ulterior cierre de anillo se completa, por ejemplo, por calentamiento de los compuestos aislados, pero no necesariamente  
15           purificados, de fórmula general IIIa a temperaturas entre unos 240 y 320°. El cierre de anillo se puede realizar, en caso dado, también en el mismo proceso de trabajo como la formación del éter y bajo las condiciones de reacción de todas maneras necesarias para éste o, en caso necesario,  
20           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.

25           De los compuestos de fórmula III se obtiene por cuaternización con ésteres reactivos de compuestos hidroxí de fórmula general IV



donde  $R_1$  tiene el significado indicado bajo la fórmula I los

compuestos de partida de fórmula general II. La cuaternización se puede realizar en la forma usual en un disolvente orgánico, por ejemplo, en un alcohol inferior en el que también se basa el éster reactivo, además, por ejemplo, en acetato de etilo, tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o temperaturas moderadamente elevadas hasta unos 100° C.

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.

5            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  
10            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.

15            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  
20            obtenidas 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-*o*-toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido  
25            camfersulfónico ó 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 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 10mg/kg para animales de sangre caliente. Formas de dosificación adecuadas, tales 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 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

A una solución de 70 g de ioduro de 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridinium en 500 cc de metanol se gotea, bajo agitación y enfriamiento desde el exterior, una solución de 70 g de borohidruro sódico en 150 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A continuación se agita la solución durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se separa el metanol por evaporación en vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenida se recristaliza en hexano y funde entonces a 108 - 118°. El hidrocloreuro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 266°.

En forma análoga se obtiene, empleando 78,2 g de ioduro de 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridinium la 1-me-

til-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 129°.

Los productos de partida se pueden obtener como sigue:

5 a) 210 g de aldehído 5-clorosalicílico, 220 g de hidrocloreuro 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  
10 2- $\int$ (4-piridil)-metoxi  $\int$ -5-clorobenzaldehído en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

15 b) 272 g de 2- $\int$ (4-piridil)-metoxi  $\int$ -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 recrystalizar en etanol, a 132 - 133°. El hidrocloreuro preparado de él  
20 con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde después de recrystalizar en acetato de etilo, a 265°.

25 c) 142 g de 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 450 cc de metanol y se agita con 300 cc de ioduro metílico durante 15 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a 0° y la sal precipitada se separa por suc-  
30

ción. El producto filtrado se lava ulteriormente con 500 cc de isopropanol. Después de recrystalizar en isopropanol funde el ioduro de 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridinium a 258 - 260°.

5           Análogo a a) se obtiene, empleando 269 g de aldehido 5-bromosalicílico el 2-(4-piridil)-metoxi-5-bromosalicilaldehido en bruto, además, partiendo de 320 g de este producto en bruto, análogo a b) la 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 156 - 158°, y finalmente, análogo a  
10 c) de 168 g de 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina el ioduro de 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridinium del p.f. 266 - 270°.

#### Ejemplo 2

15           A una solución de 44,3 g de ioduro de 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium en 350 cc de metanol se gottea, bajo agitación y enfriamiento desde el exterior, una solución de 40 g de borohidruro sódico en 100 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepasa los 35°. A continuación se agita la solución durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se evapora el metanol en  
20 vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
25 obtenida se recrystaliza en ciclohexano y funde entonces a 99 - 101°. El hidrocloreuro preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 238°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

30           a) 65,6 g de aldehido 5-metoxisalicílico, 74 g de hi-

drocloruro 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  
5      va ulteriormente 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  
10     4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina que queda funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 123°. El hidrocloreuro preparado con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo se recrystaliza en acetato de etilo y funde entonces a 228°.

15           b) 29,4 g de 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina [ véase el ejemplo 2 a) ] se disuelven en 250 cc de metanol y se agita con 100 cc de ioduro metílico durante 15 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a 20°, se agita con carbón activo y se filtra a través de tierra de diatomeas  
20     purificada. El filtrado se evapora en vacío y el residuo de evaporación se recrystaliza en isopropanol. El ioduro de 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium obtenido funde a 210 - 212°.

### Ejemplo 3

25           A una solución de 91,0 de ioduro de 1-metil-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium en 1500 cc de metanol se gotea bajo agitación y enfriamiento desde el exterior una solución de 40,0 g de borohidruro sódico en 160 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°.  
30     A continuación se agita la solución durante 20 horas a tem-

peratura ambiente. Seguidamente se separa el metanol por evaporación en vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloruro metilénico, la solución cloruro metilénico se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 900 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción, eluída con 3 litros de cloruro metilénico, es la 1-metil-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6,-tetrahidropiridina. La base libre funde, después de recristalizar en pentano, a 89-92°. El hidrocioruro obtenido de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 246 - 248°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) 106,5 g de orto-vanilina, 116 g de hidrocioruro de 4-(clorometil)-piridina, 420 g de carbonato sódico y 2 g de ioduro sódico se calientan en 1000 cc de dimetilformamida durante 15 horas a 90 - 95°. Seguidamente se separa la mezcla por succión y el producto filtrado se lava ulteriormente 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. El residuo de la evaporación representa una mezcla de 4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-piridina y 2-[ (4-piridil)-metoxi ]-3-metoxi-benzaldehido y se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

b) 140 g de la mezcla obtenida según a) se calientan bajo nitrógeno durante cuatro minutos a 250°. Después de

enfriar se disuelve el residuo en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 2000 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con 4 litros de cloruro metilénico es la 4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-piridina. El compuesto funde después de recristalizar en éter a 138 - 141°. El hidrocioruro preparado con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 240 - 242°.

c) 60 g de 4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-piridina (véase el ejemplo 3 b) se disuelven en 750 cc de metanol y con 150 cc de ioduro metílico se agita durante 15 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a 0° y los cristales se separan por succión. El ioduro de 1-metil-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium así obtenido funde, después de recristalizar en etanol, a 219°.

#### Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 47,9 g de ioduro de 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridinium, la 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 139 - 141° y su hidrocioruro del p.f. 234 - 236°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Análogo al ejemplo 3 a) se obtiene, partiendo de 127,5 g de aldehído 4,5-dimetoxisalicílico una mezcla en bruto de 2-(4-piridil)-metoxi-7-4,5-dimetoxibenzaldehído y de su producto de cierre de anillo.

b) Esta mezcla se transforma análogo al ejemplo 3 b) totalmente en la 4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 129 - 133°, hidrocioruro 241 - 242°.

c) En forma análoga al ejemplo 2 b) se obtiene, empleando 33,3 g de 4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridina el ioduro

ro de 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridinium del p.f. 268 - 270°.

Ejemplo 5

5 A una solución de 125 g de ioduro de 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridinium en 750 cc de metanol se gotea, bajo agitación y enfriamiento desde el exterior, una solución de 50 g de borohidruro sódico en 150 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A continuación se agita la solución durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces el metanol en vacío, la fase acuosa que queda se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenida se recristaliza en diisopropiléter y funde a 102°. El hidrocloreuro 10  
15  
20  
25  
30  
preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 243°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) 173,8 g de aldehído 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 - 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 25  
30  
seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapo-

ra. El aceite residual es una mezcla de 2-(4-piridil)-metoxi 7-5-metil-benzaldehído 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°.

b) 80 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 150 cc de metanol y se agita con 150 cc de yoduro metílico durante 15 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a 0° y la sal precipitada se separa por succión. El producto de filtración se lava con 500 cc de etanol. Después de recrystalizar en metanol funde el yoduro de 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridinium a 198-200°.

#### Ejemplo 6

A una solución de 65,5 g de yoduro de 1-metil-4-(nato 2,1-b 7furan-2-il)-piridinium en 900 cc de metanol se gotea bajo agitación y enfriamiento desde el exterior una solución de 27,0 g de borohidruro sódico en 110 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 30°. A continuación se agita la solución aún durante 15 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se separa el metanol en vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución cloroformica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El aceite así obtenido se disuelve en 150 cc de cloruro metilénico y se cromatografía con 1 kg de óxido de aluminio (acti-

vidad II, neutro). Las primeras fracciones eluidas con 2 litros de cloruro metilénico contienen la 1-metil-4-(nafto [2,1-b]furan-2-il)-1,2,3,6,-tetrahidropiridina. La base libre se recrystaliza en hexano y funde a 120 - 122°. El hidrocioruro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 277°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

10 a) 83,4 g de 2-hidroxi-naftaldehido, 79,3 g de hidrocioruro de 4-(clorometil)-piridina, 300 g de carbonato potásico y 2,5 g de ioduro potásico se calientan en 800 cc de dimetilformamida bajo agitación durante 20 horas a 100°. Después 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 y el residuo de evaporación se disuelve en 1 litro de cloroformo. La fase orgánica se lava primero dos veces, cada una con 1 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-[4-piridil)-metoxi]-1-naftaldehido en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

25 b) 93,0 g de 2-[4-piridil)-metoxi]-1-naftaldehido 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 3 litros de cloruro metilénico es la 4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piridina. El compuesto funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 137 - 139°. El hidrocioruro formado

30

de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde después de recrystalizar en acetato de etilo, a 295 - 300°.

5 c) 51,0 g de 4-(naftol[2,1-b]furan-2-il)-piridina se disuelven en 750 cc de metanol y con 100 cc de ioduro metílico se agita durante 20 horas a 40-45°. Seguidamente se enfría la solución a 0° y la sal precipitada se separa por succión y se lava ulteriormente con 150 cc de isopropanol. Después de recrystalizar en isopropanol funde el ioduro de l-  
10 metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidinium obtenido a 310 - 315° (bajo descomposición).

Ejemplo 7

A una solución de 75 g de bromuro de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-piridinium en 500 cc de metanol se gotea bajo  
15 agitación y enfriamiento desde el exterior una solución de 75 g de borohidruro sódico en 150 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A continuación se agita aún durante 20 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces el metanol en vacío, la fase acuosa residual se lava dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo,  
20 la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina obtenida funde, después de recrystalizar en dietiléter, a 138°. El hidrocloreuro preparado de  
25 ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de metilo funde, después de recrystalizar en acetona-isopropanol, a 237 - 238°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

30 a) 146,4 g de aldehído salicílico, 196,8 g de hidro-

cloruro 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 filtrados reunidos se evaporan en vacío y el residuo de evaporación se disuelve 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-(4-piridil)-metoxi 7-benzaldehído en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

b) 290 g de o-(4-piridil)-metoxi 7-benzaldehído 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 recristalizar en etanol, a 132-133°.

c) 99 g de 4-(2-benzofuranil)-piridina [véase el ejemplo 1 b) 7 se disuelven en 1600 cc de metanol y se hierve con 120 g de bromuro bencílico durante 15 horas bajo reflujo. Seguidamente se enfría la solución a 20°, se agita con 50 g de carbón activo durante 10 minutos y se filtra a través de tierra de diatomeas purificada. El filtrado se evapora en vacío y el residuo de evaporación se recristaliza en acetona. El bromuro de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-piridinium funde a 213 - 215°.

30 Ejemplo 8

A una solución de 100,0 g de ioduro de 1-metil-4-(3-metil-2-benzofuranil)-piridinium en 500 cc de metanol se gottea, bajo agitación y enfriando desde el exterior, una solución de 70,0 g de borohidruro sódico en 150 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A continuación se agita la solución durante 20 horas a temperatura ambiente, seguidamente se evapora el metanol en vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en poco cloruro metilénico y se cromatografía con 1000 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción, eluida con un litro de cloruro metilénico, es la 1-metil-4-(3-metil-2-benzofuranil)-1, 2,3,6-tetrahidropiridina. El compuesto funde, después de recristalizar en pentano, a 56 - 58°. El hidrocioruro preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de metilo, funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 284 - 286°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) 64,0 g de o-hidroxiacetofenona, 64,6 g de hidrocioruro de 4-(clorometil)-piridina, 250 g de carbonato sódico y 3 g de ioduro potásico se calientan en un litro de dimetilformamida durante 20 horas bajo agitación a 120°. Después se separa la solución por succión y el residuo de filtración se lava ulteriormente con 500 cc de dimetilformamida. Los filtrados reunidos se evaporan en vacío y el residuo de evaporación se disuelve en un litro de cloroformo.

La fase orgánica se lava primero dos veces, cada una con 1

litro de lejía sódica 2-n y después con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 2-  
[4-piridil]-metoxi]-acetofenona en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

5           b) 80 g de 2-[4-piridil]-metoxi]-acetofenona se calientan durante 40 minutos bajo nitrógeno a 300°. Después de enfriar el residuo se disuelve en poco cloruro metilénico y se cromatografía con 1000 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con 1,5 litros  
10 de cloruro metilénico es la 4-(3-metil-2-benzofuranil)-piridina. El compuesto funde, después de recrystalizar en hexano a 55 - 57°. El hidrocioruro preparado de éste con ácido clorhídrico en solución en acetato de etilo funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 280°.

15           c) 56,0 g de 4-(3-metil-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 350 cc de metanol y con 75 cc de cloruro metilico se agita durante 20 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a 0° y la sal precipitada se separa por succión. El producto filtrado se lava con etanol. Después  
20 de recrystalizar en metanol funde el ioduro de 1-metil-4-(3-metil-2-benzofuranil)-piridinium a 236 - 238°.

#### Ejemplo 9

          A una solución de 99 g de ioduro de 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium en 1500 cc de metanol se  
25 gotea bajo agitación y enfriamiento desde el exterior una solución de 45,0 g de borohidruo sódico en 190 cc de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A continuación se agita la solución durante 15 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se evapora el metanol  
30 en vacío, la fase acuosa residual se extrae dos veces, cada

una con 750 cc de cloroformo, la solución cloroformica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo oleaginoso se recristaliza en ciclohexano, obteniéndose el 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 124 - 126°. El hidrocloreto preparado de éste en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetona, a 231-233°.

En forma análoga se obtiene de 99 g de yoduro de 1-metil-4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium la 1-metil-4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 69 - 71°, hidrocloreto p.f. 281 - 283°; de 99 g de yoduro de 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium la 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 99 - 102°; hidrocloreto, p.f. 250 - 252° y de 102 g de yoduro de 1-metil-4-[5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil]-piridinium la 1-metil-4-[5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina y su hidrocloreto.

Los productos de partida se pueden obtener de la manera siguiente:

a) 58,5 g de aldehído 4,5-dimetilsalicílico, 64,0 g de hidrocloreto de 4-(clorometil)-piridina, 240 g de carbonato potásico y 2,0 g de yoduro 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 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-(benzo-

furanil)-piridina. El compuesto funde, después de recristalizar en hexano, a 168 - 170°. El hidrocloreuro preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de metilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 278 - 280°.

En forma análoga se obtiene de 58,5 g de aldehído de 3,6-dimetilsalicilo la 4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 78 - 80°; hidrato del hidrocloreuro, p.f. 266 - 269°; de 58,5 g de aldehído 3,5-dimetilsalicílico la 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina del p.f. 107 - 109°; hidrocloreuro, p.f. 285°; 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-(trimetilen)-2-benzofuranil]-piridina, p.f. 90 - 92°.

b) 79,0 g de 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 750 cc de metanol y con 100 cc de ioduro metílico se agita durante 20 horas a 40 - 45°. Seguidamente se enfría la solución a -20° y la sal precipitada se separa por succión y se lava con 150 cc de isopropanol. Después de recristalizar en isopropanol funde el ioduro de 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium obtenido a 219 - 221°.

En forma análoga se obtiene empleando 79,0 g de 4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina el ioduro de 1-metil-4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium del p.f. 316 - 320°; empleando 79,0 g de 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina el ioduro de 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium del p.f. 268 - 270°; empleando 83,4 g de 4-[5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil]-piridina el ioduro de 1-metil-4-[5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil]-piridinium del p.f. 194-

197°.

Ejemplo 10

5 A una solución de 56,0 g de ioduro de 1-metil-3-(2-benzofuranil)-piridinium en 600 cc de metanol se gotea, bajo  
agitación y enfriamiento desde el exterior, una solución de  
50 g de borohidruro sódico en 100 cc de agua de manera que  
la temperatura de reacción no sobrepase los 35°. A conti-  
nuación se agita la solución durante 15 horas, nuevamente se  
gotea una solución de 50 g de borohidruro sódico en 100 cc  
10 de agua de manera que la temperatura de reacción no sobrepase  
los 35°. Seguidamente se evapora el metanol en vacío, la  
fase acuosa que queda se extrae dos veces, cada una con 300  
cc de cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre sul-  
fato sódico, se filtra y se evapora. La 1-metil-3-(2-benzo-  
15 furanil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina obtenida se recristaliza  
en di-isopropiléter y funde a 63°. El hidrocioruro prepara-  
do de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato  
de etilo funde, después de recristalizar en acetato de eti-  
lo, a 244 a 246°.

20 El producto de partida se puede obtener de la manera  
siguiente:

40 g de 3-(2-benzofuranil)-piridina [Chim. Ther. 6,  
159 - 166 (1971)] se disuelven en 300 cc de metanol y con  
100 cc de ioduro metílico se agita durante 15 horas a 40 -  
25 45°. Seguidamente se enfría la solución a 0 - -5° y la sal  
precipitada se separa por succión. El producto filtrado se  
lava ulteriormente con 300 cc de isopropanol. Después de  
recristalizar en isopropanol funde el ioduro de 1-metil-3-  
(2-benzofuranil)-piridinium a 222°.

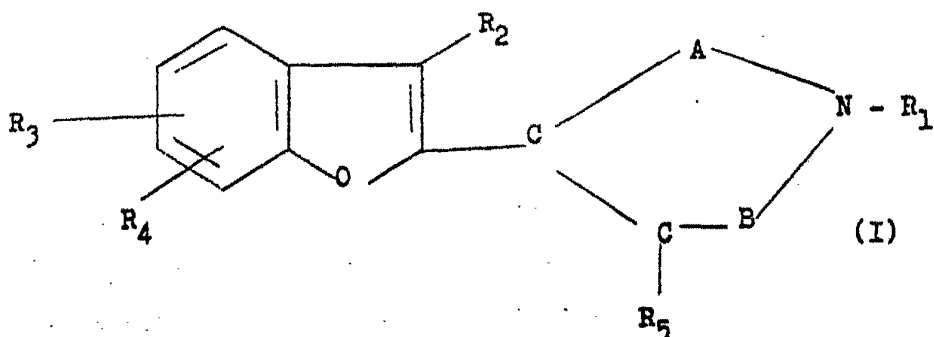
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

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.

5

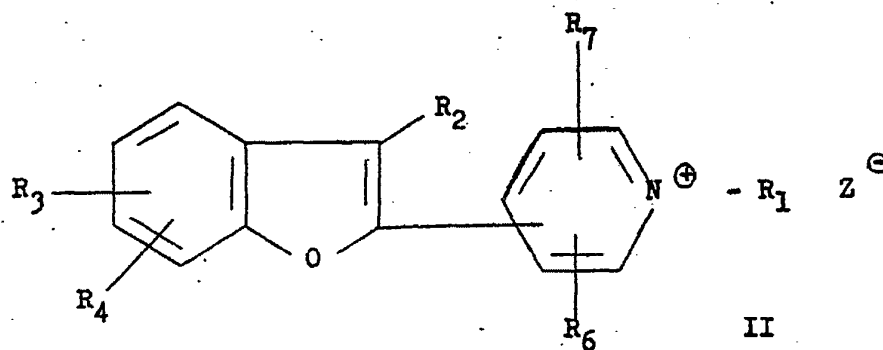
REIVINDICACIONES

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



10 en la que R<sub>1</sub> 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 ben  
15 cénico 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 trifluormetilo y cuya cadena inferior, en sus átomos de carbono no enlazados directamente con el átomo de nitrógeno del anillo, pueden es  
20 tar 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 ser un grupo metilo en el caso de que A signifique el resto etileno y B significa el resto metileno y al mismo tiempo  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  significan en cada caso hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno ó 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  $R_5$  también puede significar un grupo trifluormetilo, un grupo 1-hidroxialquilo inferior ó alquilo inferior, un grupo 1-hidroxicicloalquilo, 1-cicloalquilo inferior 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 un compuesto de fórmula general II



donde  $Z^{\ominus}$  significa un anión monovalente o el equivalente normal de un anión polivalente,  $R_6$  y  $R_7$  significan hidrógeno o restos alquilo, juntos como máximo con 6 átomos de carbono y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se reduce parcialmente al correspondiente compuesto de fórmula general I, y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde  $R_1$ ,  $R_2$ , 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 trifluorometilo, ó  $R_3$  y  $R_4$  juntos significan el resto 1,3-butadienileno,  $R_6$  y  $R_7$  significan hidrógeno y el anillo piridínico está enlazado en su posición 4 con el resto benzofuranilo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde  $R_1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con excepción del grupo metilo en caso de que A signifique 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 hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno,  $R_3$  significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi con un máximo de 4 átomos de carbono ó un grupo 1-hidroxidiclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo o ciclohexilo,  $R_4$  significa hidrógeno ó un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono ó  $R_3+R_4$  significan un anillo bencénico condensado en la po-

sición 4,5 ó un resto trimetilénico en la posición 5,6, R<sub>5</sub> significa hidrógeno o un grupo metilo y A y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea productos de partida de fórmula general II donde R<sub>1</sub> significa un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo, en caso de que A signifique el resto etileno y B el resto metileno y al mismo tiempo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en cada caso significan un átomo de hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo ó ciclopropilmetilo, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> significan hidrógeno, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi con un máximo de 4 átomos de carbono, un grupo 1-hidroxiciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo o ciclohexilo, 10 R<sub>4</sub> significa hidrógeno o un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono ó R<sub>3</sub>+R<sub>4</sub> significa un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 ó un resto trimetilénico en la posición 5,6 y A significa el grupo etileno y B significa el grupo metileno.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R<sub>1</sub> significa un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en caso de que A signifique el resto etileno y B el resto metileno y simultáneamente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan en cada caso un átomo de hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo ó ciclopropilmetilo, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> significan hidrógeno, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo metilo ó metoxi o el grupo ciclohexilo, R<sub>4</sub> significa hidrógeno, 25 cloro, bromo ó el grupo metilo o metoxi, A significa el grupo

30

etileno y B significa el grupo metileno.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II donde  $R_1$  significa un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en caso de que A signifique el resto etileno y B el resto metileno y simultáneamente  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  en cada caso significan un átomo de hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo ó ciclopropilmetilo,  $R_2$  y  $R_5$  significan hidrógeno,  $R_3$  significa hidrógeno, 10 cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi,  $R_4$  significa hidrógeno o el grupo metilo, A significa el grupo etileno y B significa el grupo metileno.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción parcial se efectúa con hidruro de sodio- ó potasio-boro.

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

20 Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 JUN. 1976  
CIBA-GEIGY A.G.

ROMEZ AGEDS Y NUDET

Exp. Firmados L. Gueta Fernández

