



ESPAÑA

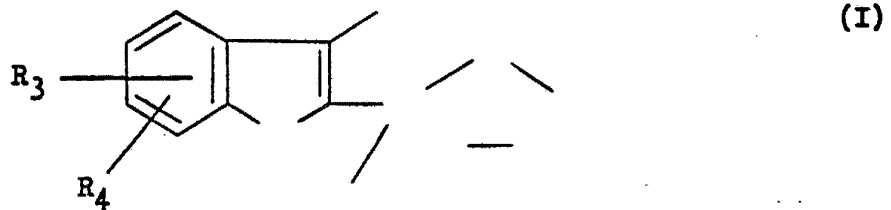
19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	446.092	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-3-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
3103/73	2 de marzo de 1973	SUIZA
1778/74	8 de febrero de 1974	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 D // A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIPERIDINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, SUIZA.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Karl Schenker, Dr. Raymond Bernasconi.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		

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

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



10

15

20

25

30

en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno, 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 cinámico, 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<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan en cada caso hidrógeno, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, inde-

pendientes entre si 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.

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, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-norbornanilmetilo, biciclo[2,2,2]oct-2-ilmetilo, 1-adamantilmetilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, 2-norbornen-4-ilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-

butilo, 2,3-dihidroxipropilo, acetono, 3-oxobutilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxociclohexilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxietilo, 2,3-dimetoxipropilo, 3,3-dietoxipropilo, 2-(2-etoxietoxi)-etilo, 2-ciclohexiloxietilo, 2-(1-adamaniloxi)-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 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-cloro-, 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-benzoiletilo ó 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 inferior uno con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etilo, isopropilo, terc.butilo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi ó isobutoxi, ante todo,

5 sin embargo, un grupo metilo o metoxi. Como grupo 1-hidroxi  
alquilo 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-hidroxi-1-etilo, 1-hidro-  
xipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-1-butilo, 1-hidro-  
xi-1-metilpropilo, ó 1-hidroxi-1-etilbutilo, o bien el grupo  
10 vinilo, prop-1-enilo, isopropenilo, but-1-enilo, 1-metilprop-  
-1-enilo ó 1-etilprop-1-enilo. Como grupo 1-hidroxicicloal-  
quilo, 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, ciclooct-1-enilo,  
cicloheptilo ó ciclooctilo, preferentemente, sin embargo, el  
grupo 1-hidroxiciclopentilo, ciclopent-1-enilo ó ciclopenti-  
lo y, ante todo, el grupo 1-hidroxiciclohexilo, ciclohex-1-  
15 -enilo ó ciclohexilo.

Como átomos de halógeno o grupos de alquilo o al-  
coxi inferior  $R_4$  entran en consideración, por ejemplo, los  
restos mencionados más arriba como correspondientes sustitui-  
yentes de  $R_3$ .

20 Un resto trimetileno ó tetrametileno  $R_3+R_4$  está  
preferentemente en la posición 5,6, mientras un núcleo ben-  
cénico condensado  $R_3+R_4$  se puede encontrar en la posición  
5,6 ó 6,7, especialmente, sin embargo, en la posición 4,5.

25  $R_5$  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, sa-  
turados A y B son restos de metileno, etileno y trimetileno  
y los restos de alquilo inferior correspondientes que conjun-  
tamente y con  $R_5$  ó, como cada uno de los símbolos A y B pue-

5 de 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.

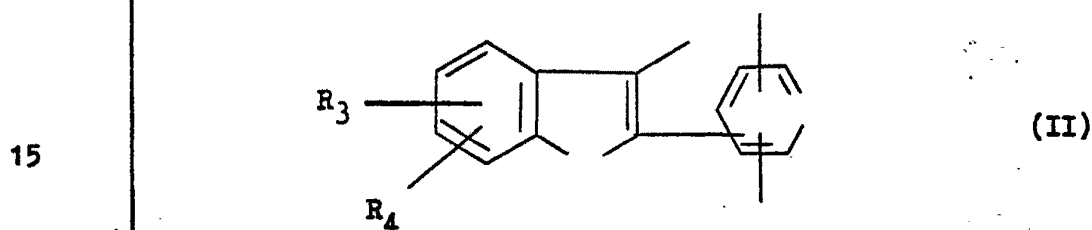
10 Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Inhiben en la rata y en otros animales de ensayo, después de administración oral y subcutánea en un margen de dosificación de 2 a 100 mg/kg, la monooxidación, especialmente 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  
15 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 sinapsomas del cerebro central de ratas. Además inhiben la recepción de serotonina en las plaquetas de sangre humana in vitro en  
20 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 farmacéu-  
25 ticamente compatibles con sales, inorgánicos y orgánicos, como antidepresivos que se pueden administrar, por ejemplo, oral o parenteralmente, para el tratamiento de las depresiones del ánimo.

30 De especial importancia son los compuestos de fórmula general I en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno,

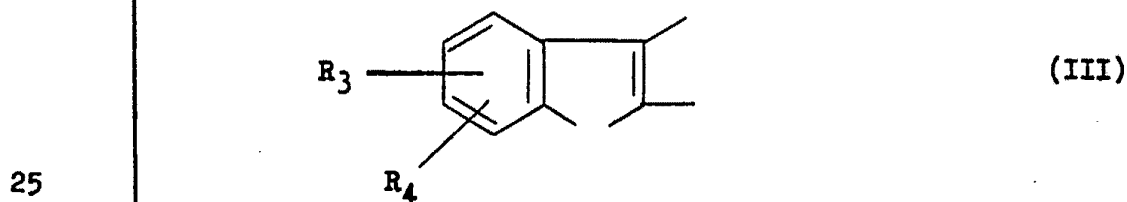
mientras  $R_2$  signifique un grupo metilo o, preferentemente es hidrógeno y  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A y B, tienen el significado indicado bajo la fórmula I. De este grupo tienen, así como en general, especial preferencia aquellos compuestos de fórmula general I que como  $R_3$  contienen hidrógeno, 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, o un resto trimetileno en la posición 5,6, como  $R_5$  contienen hidrógeno ó un grupo metilo, como A y B contienen restos metileno, etilideno, etileno, propileno ó trimetileno y el enlace directo, bajo consideración de la suma de los miembros de cadena fijada en 3. Especialmente importantes son los compuestos con hidrógeno como  $R_1$  y  $R_2$ , 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 como A y el grupo metileno como B. Asimismo 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, 3-hidroxi-butilo ó ciclopropilmetilo, mientras  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A y B, tienen el significado indicado bajo la fórmula I ó preferentemente los significados limitados arriba indicados o, ante todo, los significados anteriormente indicados en forma especi-

5      fica, debiéndose tener en consideración las condiciones indi-  
cadas para la presencia de un grupo metilo R<sub>1</sub>. Compuestos  
especialmente importantes son, por ejemplo, la 4-(2-benzofura-  
nil)-piperidina, la 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina  
y la 3-(2-benzofuranil)-piperidina y sus sales de adición de  
ácido farmacéuticamente compatibles, tales como, por ejemplo,  
los hidroccloruros.

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



20      donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> significan hidrógeno o alquilo inferior y R<sub>2</sub>,  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tienen el significado indicado bajo la fórmula I, ó  
un compuesto de la fórmula general III



30      donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A y B tienen los significados indi-  
cados bajo la fórmula I, se hidrogena catalíticamente al co-  
rrespondiente compuesto piperidino, y, si se desea, un compues

to obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5 La hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmulas generales II y III se puede realizar empleando los catalizadores de hidrogenación usuales, por ejemplo, catalizadores de metal noble, tales como paladio sobre carbón ó óxi  
do de platino, de catalizadores de rodio, tales como de rodio sobre carbón ó sobre óxido de aluminio, ó de catalizadores de esqueleto de aleación, tales como níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte, tal como metanol, etanol o dioxano, a  
10 temperatura ambiente y presión normal o temperaturas moderadamente elevadas hasta unos 100°C y presiones más elevadas hasta unos 100 bar. La hidrogenación de los derivados de tetrahidropiridina de fórmula general III se desarrolla por lo general bajo condiciones más benignas que la hidrogenación de  
15 los compuestos de fórmula II. Las hidrogenaciones de los compuestos de fórmula general III, que contienen como R<sub>1</sub> un grupo bencilo, en caso dado sustituido, cuya disociación ha de ser evitada, se efectúan ventajosamente en presencia de un hidrógeno clorado en equivalencia y después de la recepción de la cantidad equimolar de hidrógeno se interrumpe.

20 Por otra parte se puede disociar, sin embargo, también simultáneamente con la hidrogenación del enlace doble, hidrogenolíticamente un grupo bencilo R<sub>1</sub>.

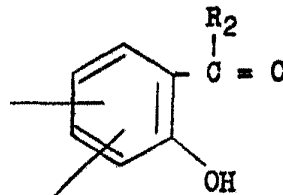
25 De los compuestos de partida de fórmula general II ya han sido descritos la 4-(2-benzofuranil)-piridina insustituida, así como la 2-(2-benzofuranil)-6-metilpiridina y ulteriores análogos metilsustituidos en el anillo piridínico o sustituidos en el anillo bencénico por cloro o metilo, y sus  
30 hidrocioruros en la patente 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 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 del o-[2-(4- ó 2-piridil)-vinil]-fenol correspondientemente sustituido. Mediante adición de bromo se obtienen de éste los 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 II, 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 II.

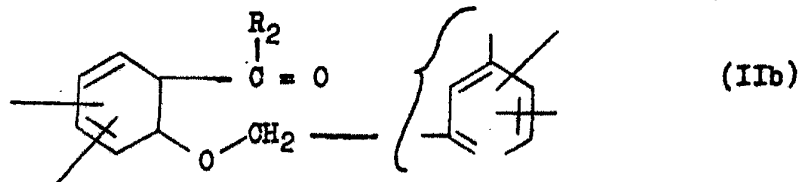
Según una segunda secuencia de reacción descrita en la patente suiza nº 501 610 se transforma el aldehído salicílico, en caso dado sustituido, primeramente en su éster metílico, este se reduce al alcohol correspondiente, éste último se transforma a través del cloruro en el (o-metoxifenil)-acetonitrilo, en caso dado sustituido, éste se condensa con isonicotinato ó picolinato de etilo, en caso dado metil-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-benzofuranil)-piridina, en caso dado sustituida. En esta secuencia de reacción se pueden emplear también otros isonicotinatos y picolinatos sustituidos por grupos alquilo inferior, así como también ni-

cotinos de alquilo inferior en caso dado sustituidos por grupos de alquilo inferior.

Se ha hallado ahora una ulterior secuencia de reacción que conduce a aquellos compuestos de partida de fórmula general II, 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 realizar, así como más suave, que las secuencias de reacción arriba mencionadas. El nuevo procedimiento se caracteriza porque un compuesto de fórmula general IIa,



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-(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)-piridina, a un éter de fórmula general IIb



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 calentamiento en presencia o bajo ausencia de un agente de condensación. Los compuestos de fórmula general II así obtenidos son, con excepción de los representantes descritos en la patente Suiza arriba indicada, sustancias nuevas.

La reacción de los compuestos de fórmula general IIa 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 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 purificados, de fórmula general IIb 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, mediante calentamiento durante un tiempo más largo y/o a temperaturas mas elevadas dentro del margen indicado, pudiendo un exceso de agente aceptor de ácido actuar como agente de condensación.

De los compuestos de fórmula II se obtiene por cuaternización con ésteres reactivos de compuestos hidroxil de fórmula general IV



donde  $R_1$  tiene el significado indicado bajo la fórmula I, y ulterior reducción parcial de los productos de partida de fó

mula general III. 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.

La reducción parcial de los productos de cuaternización arriba indicados 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 V 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 temperatura de reacción entre unos 5 y 60°C, preferentemente de temperatura ambiente a 35°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.

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.

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 obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distin-

tas solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se pueden liberar los antípodos por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-  
5 o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico ó ácido quínico. Ventajosamente se aísla el mas eficaz de los dos antípodos.

Las nuevas sustancias activas se administran por vía peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende  
10 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 10 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas de dosificación adecuadas,  
15 tales como gráneas, 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  
20 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

81,0 g de 4-(2-benzofuranil)-piridina se disuelven  
25 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 fil-  
30 trado se evapora en vacío. El residuo se destila fracciona-

damente en vacío alto. La fracción que destila a  $122^{\circ}$  -  $129^{\circ}$  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 en acetona, a  $228$  -  $230^{\circ}$ .

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

a) 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  $80$  -  $90^{\circ}$ . 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-benzaldehído en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

b) 290 g de o-(4-piridil)-metoxi-benzaldehído se calientan durante 30 minutos a  $300^{\circ}$  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  $132$ - $133^{\circ}$ .

#### Ejemplo 2

11 g de 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 240 cc de metanol y en presencia de 5 g de cataliza

5 dor 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 fraccionadamente en alto vacío. La fracción que destila a 120 a 128° y 0,10 Torr es la 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina. El hidrocloreuro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de 10 recrystalizar en acetona, a 220 - 222°.

La 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

15 a) 65,6 g de aldehído 5-metoxisalicílico, 74 g de hidrocloreuro 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 20 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 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina que queda funde, después de 25 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°.

Ejemplo 3

30 20 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina se di-

suelven 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 cloroformica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se destila fraccionadamente 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 recristalizar en pentano funde a 51 - 53°. El hidrocioruro preparado de esta con una solución de ácido clorhídrico en acetato etílico funde a 158-161°.

La 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) 173,8 g de aldehído 5-metilsalicílico, 210 g de hidrocioruro 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 seca sobre

sulfato sódico, se separa por succión y se evapora. El aceite residual es una mezcla de 2-[4-piridil]-metoxi-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 recristalizar en pentano a 160 - 162°.

#### Ejemplo 4

112 g de 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (véase el ejemplo 12) se disuelven en 2,3 litros de metanol y en presencia de 11 g de óxido de platino se hidrogena a una temperatura entre 20 - 30° y bajo presión normal. Después de 9 horas se han recogido 9,87 litros de hidrógeno, lo que corresponde exactamente a la recepción de la cantidad de hidrógeno teórica. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en poco cloroformo y se cromatografía con 600 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con 2 litros de cloroformo es la 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina. Esta funde después de recristalizar en hexano a 107°. El hidrocloreuro preparado de una solución de la base con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 260°.

En forma análoga se obtiene, partiendo de 132 g de 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (véase el ejemplo 12), la 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofura-

nil)-piperidina del p.f. 116 - 119° y su hidrocloreuro del p. f. 272 - 275°.

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 2-(4-piridil)-metoxi-5-clorobenzaldehído en bruto que queda se sigue elaborando en ulterior limpieza.

15 b) 272 g de 2-(4-piridil)-metoxi-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 hidrocloreuro preparado de él con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde después de recristalizar en acetato de etilo, a 265°.

20 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 en-

30

fría la solución a 0° y la sal precipitada se separa por succión. El producto filtrado se lava ulteriormente con 500 cc de isopropanol. Después de reocrystalizar en isopropanol funde el ioduro de 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridinium a 258 - 260°.

5  
d) Análogo a a) se obtiene, empleando 269 g de aldehído 5-bromosalicílico el 2-(4-piridil)-metoxi-5-bromo salicilaldehído 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°.

10  
e) Análogo a c) se obtiene 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°.

15  
f) 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 reocrystaliza en hexano y funde entonces a 108 - 118°. El hidrocioruro preparado de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de reocrystalizar en acetato de etilo, a 266°.

25  
30  
En forma análoga se obtiene, empleando 78,2 g de ioduro de 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridinium la

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

Ejemplo 5

5 22,0 g de 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 220 cc de metanol y en presencia de 4 g de catalizador de paladio-carbón (5 % Pd) se hidrogena a temperatura de 40 - 50° y bajo presión normal. Después de 11 horas se interrumpe la hidrogenación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en poco cloroformo, se cromatografía con 400 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con 2 litros de cloroformo es la 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina. Esta funde, después de recrystalizar en hexano, a 68°. El hidrocloreuro preparado de una solución de la base con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 282 - 284°.

15 En forma análoga se obtiene por hidrogenación de 24,7 g de 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 73 - 75° y de ésta el hidrocloreuro del p.f. 228 - 231°.

Los productos de partida se pueden obtener como sigue:

25 a) 29,4 g de 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina [véase 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 purificada. El filtrado se evapora en vacío y el resi-

30

duo de evaporación se recristaliza en isopropanol. El ioduro de 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium obtenido funde a 210 - 212°.

5 En forma análoga se obtiene, empleando 33,3 g de 4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridina (véase el ejemplo 3b ) el ioduro de 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-piridinium del p.f. 268 - 270°.

10 b) A una solución de 44,3 g de ioduro de 1-metil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridinium en 350 cc de metanol se gotea, 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 sobrepase los 35°. A continuación se agita la solución durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se evapora el metanol en vacío,  
15 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 obtenida se recristaliza en ciclohexano y funde entonces a 99 - 101°. El hidroc  
20 cloruro preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 238°.

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

#### Ejemplo 6

30 28,5 g de 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 150 cc de metanol y en

presencia de 60 g de níquel Raney se hidrogena a una temperatura entre 90 y 95° y una presión inicial de 100 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. La 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina funde, después de recrystalizar en hexano, a 88 - 90°. El hidrocloreuro preparado de una solución de la base con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 186 - 189°.

El producto de partida se puede obtener del compuesto del ejemplo 3 a) de la manera siguiente:

a) 80 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 150 cc de metanol y se agita con 150 cc de yoduro metálico 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°.

b) A una solución de 125 g de yoduro 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 cloroformica 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 recrystaliza en diisopropiléter y funde a 102°. El hidrocloreuro

preparado de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 243°.

Ejemplo 7

5                   26,0 g de 1-metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 300 cc de metanol y en presencia de 3 g de catalizador de paladio-carbón (5 % Pd) se hidrogena a una temperatura entre 40 y 50° y bajo presión normal. Después de 2 horas se han recogido 2,27 litros de hidrógeno, lo que corresponde exactamente al consumo teórico de hidrógeno. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo es la 1-metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidina. Esta funde, después de recrystalizar en pentano, a 83 - 85°.

10

15                   El hidrocioruro preparado de una solución de la base con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 243°.

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

20                   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)-meto-

25

30

xi-7-1-naftaldehido en bruto que queda se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

5 b) 93,0 g de 2-[(4-piridil)-metoxi]-7-1-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 de ésta con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde, después de recrystalizar en acetato de etilo, a 295 - 300°.

15 c) 51,0 g de 4-(nafto[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 1-metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidinium obtenido a 310 - 315° (bajo descomposición).

20 d) A una solución de 65,5 g de ioduro de 1-metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidinium 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 25 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 clorofórmica se seca so 30

5 bre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El aceite así  
obtenido se disuelve en 150 cc de cloruro metilénico y se cro-  
matografía con 1 kg de óxido de aluminio (actividad II, neu-  
tro). Las primeras fracciones eluidas con 2 litros de cloru-  
ro metilénico contienen la 1-metil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-  
11)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La base libre se reocristali-  
za en hexano y funde a 120 - 122°. El hidrocioruro prepara-  
do de ella con una solución de ácido clorhídrico en acetato  
de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo,  
10 a 277°.

Ejemplo 8

139 g de 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,  
2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 1500 cc de metanol  
y se hidrogenan en presencia de 14 g de catalizador de pala-  
dio-carbón (5 % Pd) a una temperatura entre 20 - 25° y bajo  
15 presión normal. Después de 8 horas se ha recogido la canti-  
dad teóricamente necesaria de 13 litros de hidrógeno. La hi-  
drogenación se interrumpe, el catalizador se separa por fil-  
tración y el filtrado se evapora en vacío. La 1-metil-4-(5,6  
20 -dimetil-2-benzofuranil)-piperidina en bruto que queda se re-  
ocrystaliza en ciclohexano y funde entonces a 122-124°. El hi-  
drocloruro preparado de una solución de la base con una solu-  
ción de ácido clorhídrico en acetato de etilo funde a 205 -  
207°.

25 En forma análoga se obtiene de iguales cantidades  
de 1-metil-4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidro-  
piridina la 1-metil-4-(4,7-dimetil-2-benzofuranil)-piperidi-  
na, cuyo hidrocioruro funde a 242°, y de 1-metil-4-(5,7-dime-  
til-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 1-metil-4-  
30 (5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocioruro del:

p.f. 210-212°.

Asimismo se obtiene por hidrogenación en presencia de 8 g de catalizador en 800 cc de metanol hasta la recepción de 5 litros de hidrógeno, por lo demás en forma análoga, y de 56,0 g de 1-metil-4- $\int$ 5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil $\int$ -1,2, 3,6-tetrahidropiridina la 1-metil-4- $\int$ 5,6-(trimetilen)-2-benzofuranil $\int$ -piperidina y su hidrocloreuro, p.f. 254°.

Los productos de partida se pueden obtener de la manera siguiente

a) 58,5 g de aldehído 4,5-dimetilsalicílico, 64,0 g 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 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 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°; hidrocioruro, p.f. 285°,

de 62,8 g de aldehido 4,5-(trimetilen)-salicilico (6-hidroxi-5-indancarboxaldehido, 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 metálico 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°; y 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°.

c) A una solución de 99 g de ioduro de 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridinium en 1500 cc de metanol se gotea bajo agitación y enfriamiento desde el exterior una solución de 45,0 g de borohidruro 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 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 hidrocioruro preparado de este 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 ioduro 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°, hidrocioruro p.f. 281 - 283°;

de 99 g de ioduro 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°; hidrocioruro, p.f. 250 - 252°; y

de 102 g de ioduro 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 hidrocioruro del p.f. 263°.

#### Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 2 se obtienen:

empleando 11,2 g de 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplos 4a) y b)] la 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 77 - 78° y su hidrocioruro del p.f. 252 - 254°, y empleando 13,3 g de 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 4c)] la 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocioruro del p.f. 268°.

#### Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 2 se obtienen:

empleando 12 g de 4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piridina [véase ejemplo 7a) y b)] la 4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperi-

dina y su hidrocioruro del p.f. 225°.

Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 3 se obtienen:

5 Empleando 21,4 g de 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridina  
[véase ejemplo 8a)] la 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piri-  
dina y su hidrocioruro del p.f. 230 - 233° (en metanol-ace-  
tato de etilo, presente como hidrato),

10 empleando 21,4 g de 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina  
[véase ejemplo 8a)] la 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-pi-  
peridin y su hidrocioruro de p.f. 216°,

empleando 22,6 g de 4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piri-  
dina [véase ejemplo 8a)] la 4-(5,6-trimetilen-2-benzofura-  
nil)-piperidina y su hidrocioruro del p.f. 229 - 230°.

Ejemplo 12

15 Análogo al ejemplo 1 se obtienen:

Empleando 80 g de 3-(2-benzofuranil)-piperidina [véase Chim.  
Ther. 6, 159-166 (1971)] la 3-(2-benzofuranil)-piperidina  
del p.eb. 160 - 166°/0,2 Torr, así como su hidrocioruro del  
p.f. 216 - 218° (en acetato de etilo).

20 Ejemplo 13

2,0 g de 1-metil-4-[5-(1-ciclohexenil)-2-benzofu-  
ranil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 30 cc de  
metanol y en presencia de 0,3 g de catalizador de paladio-  
-carbón (5 % de Pd) se hidrogena a una temperatura de 20-25°  
25 y bajo presión normal. Se interrumpe la hidrogenación al al-  
canzarse casi un 200 % de recepción de hidrógeno, el catali-  
zador se separa por filtración y el filtrado se evapora en  
vacío. La 1-metil-4-(5-ciclohexil-2-benzofuranil)-piperidi-  
na que queda funde, después de recristalizar en hexano, a  
30 89 - 90°. El hidrocioruro preparado con una solución de áci

do clorhídrico en acetato de etilo funde, después de recristalizar en acetato de etilo, a 238 - 240°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5 A una solución de 60 g de 1-metil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina [véase el ejemplo 4f] 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 y 0°. Seguidamente se agita la solución aún durante 90 minutos a 5 - 10°. Se gotea 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 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 orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra 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 cc de cloroformo. La solución clorofórmica se seca con sulfato sódico, se separa por filtración y se evapora, obteniéndose la 1-metil-4-[5-(1-hidroxiciclohexil)-2-benzofuranil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en bruto.

15 b) 20 g de 1-metil-4-[5-(1-hidroxiciclohexil)-2-benzofuranil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina en bruto se hierven en 60 cc de ácido acético glacial y 15 cc de ácido clor-

hídrico 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 filtra y se cromatografía en 700 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). Se eluye con cloroformo y se reúnen las fracciones que contienen la 1-metil-4-[5-(1-ciclohexenil)-2-benzofuranil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina. Para su purificación se transforma la sustancia en su hidrocloreuro y este último se recristaliza en acetato de etilo.

#### Ejemplo 14

77,5 g de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 200 cc de metanol y después de agregar 53 cc de solución metanólica al 4,56 (p/v) de ácido clorhídrico (lo que corresponde a un equivalente en HCl) y 0,9 g de carbón de paladio (al 5 %) se hidrogena a una temperatura entre 20 y 30° y bajo presión normal. Después de 17 horas se han recogido 1,36 litros de hidrógeno, lo que corresponde exactamente al consumo teórico de hidrógeno para un equivalente. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo es la 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-piperidina. Este funde, después de recristalizar en hexano, a 77 - 79°. El hidrocloreuro preparado de una solución de la base con una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo, funde a 217 - 218°.

En forma análoga se obtienen de 61 g de 1-etil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 1-etil-4-(2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreuro del p.f. 198°, y de 68 g.

de 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 68° y su hidrocioruro del p.f. 223 - 225°.

Los productos de partida se obtienen como sigue:

5 a) 99 g de 4-(2-benzofuranil)-piridina [véase el ejemplo 1b)] 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  
10 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°.

15 b) A una solución de 75 g de bromuro de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-piridinium en 500 cc de metanol se gotea bajo 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.  
20 Se evapora entonces el metanol en vacío, la fase acuosa residual se lava dos veces, cada una con 500 cc de cloroformo, la solución cloroformica 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 recristalizar en dietiléter, a 138°. El hidrocioruro preparado de ella  
25 con una solución de ácido clorhídrico en acetato de metilo funde, después de recristalizar en acetona-isopropanol, a 237 - 238°.

30 c) Análogo a a) se obtienen: empleando 110 g de ioduro etílico el ioduro de la 1-etil-4-

-(2-benzofuranil)-piridina, y de 72 g de este último, análogo a b), la 1-etil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y empleando 95 g de bromuro ciclopropilmetílico el bromuro de la 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-benzofuranil)-piridina y de 67,5 g de éste último, análogo a b), la 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Ejemplo 15

88,8 g de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (véase el ejemplo 17) se disuelven en 900 cc de metanol y en presencia de 9,0 g de paladio-carbón (5 % de Pd) se hidrogena a una temperatura entre 30 y 40° y bajo presión normal. Después de 22 horas se han recogido 12,2 litros de hidrógeno, lo que corresponde exactamente al consumo teórico de hidrógeno para 2 equivalentes. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila fraccionadamente en alto vacío. La fracción que destila a 108-110° y 0,06 Torr es la 4-(2-benzofuranil)-piperidina, idéntica al compuesto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 16

Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 99,8 g de 1-bencil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 77 - 78° (en hexano) y su hidrocloreuro del p.f. 252-254°, y por hidrogenación de 113 g de 1-bencil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreuro del p.f. 268°.

Los productos de partida se obtienen como sigue:

a) Análogo al ejemplo 14b) se obtienen, partiendo de

116 g de 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridin [véase ejemplo 4a) y b)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piridina, y partiendo de 139 g de 4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 4c)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina.

5

b) Análogo al ejemplo 14c) se obtienen por reducción de 82 g de bromuro de la 1-bencil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-piperidina la 1-bencil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y

10

por reducción del bromuro de la 1-bencil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-piridina la 1-bencil-4-(5-bromo-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

#### Ejemplo 17

Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 93 g de bencil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina del p.f. 51 - 53° (en pentano) y su hidrocloreuro del p.f. 158 - 161°; y por hidrogenación de 93 g de 1-bencil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(6-metil-2-benzofuranil)-piperidin del p.f. 123 - 125° y su hidrocloreuro del p.f. 220 - 221°.

15

20

Los productos de partida se obtienen como sigue:

a) Análogo al ejemplo 14b) se obtienen

partiendo de 106 g de 4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina [véase ejemplo 3a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina, y

25

partiendo de 106 g de 4-(6-metil-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 3b)] el bromuro de la 1-bencil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-piridina.

30

b) Análogo al ejemplo 14c) se obtienen por reducción

de 78 g de bromuro de 1-bencil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-piperidina la 1-bencil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y

5 por reducción de 78 g de bromuro de la 1-bencil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-piperidina la 1-bencil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Ejemplo 18

10 Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 98 g de 1-bencil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreto del p.f. 220 - 222° (en acetona).

El producto de partida se obtiene como sigue:

15 a) Análogo al ejemplo 14b) se obtienen, partiendo de 114 g de 4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 2a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina.

20 b) Análogo al ejemplo 14c) se obtienen por reducción de 81,5 g de bromuro de la 1-bencil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina la 1-bencil-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Ejemplo 19

25 Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 97 g de 1-bencil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreto de p.f. 230 - 233° (hidrato).

30 Asimismo análogo al ejemplo 15 se obtienen de 97 g de 1-bencil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina y su hidrocloreto del p.f. 216°, y de 101 g de 1-bencil-4-(5,6-trimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,

6-tetrahidropiridina la 4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piridina y su hidrocloreuro del p.f. 229 - 230°.

Los productos de partida se obtienen como sigue:

a) Análogo al ejemplo 14b) se obtienen:

5 Partiendo de 113 g de 4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 8a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridina,

de 113 g de 4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 8a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina, y

10 de 119 g de 4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piridina [véase ejemplo 8a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piridina.

15 b) Análogo al ejemplo 14c) se obtienen por reducción de 81 g de bromuro de la 1-bencil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piridina la 1-bencil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina por reducción de 81 g de bromuro de la 1-bencil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-piridina la 1-bencil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y

20 por reducción de 83,5 g de bromuro de la 1-bencil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-piridina la 1-bencil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Ejemplo 20

25 Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 104 g de 1-bencil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidina y su hidrocloreuro del p.f. 225° (en acetato de etilo).

El producto de partida se obtiene como sigue:

30 a) Análogo al ejemplo 14b) se obtiene:

partiendo de 124 g de 4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidina [véase ejemplo 7a)] el bromuro de la 1-bencil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piridina.

5 b) Análogo al ejemplo 14c) se obtienen por reducción de 85 g del bromuro de la 1-bencil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-piperidina la 1-bencil-4-(nafto[2,1-b]furan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Ejemplo 21 .

10 Análogo al ejemplo 15 se obtienen por hidrogenación de 88,8 g de 1-bencil-3-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina la 3-(2-benzofuranil)-piperidina del p.eb. 160 - 166°/0,2 Torr y su hidrocloreuro del p.f. 216-218° (en acetato de etilo).

El producto de partida se obtiene como sigue:

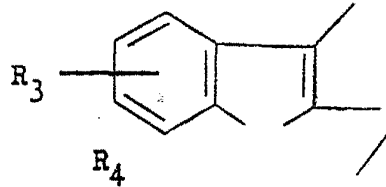
15 a) Análogo al ejemplo 14b) se obtiene partiendo de 99 g de 3-(2-benzofuranil)-piridina [véase Chim. Thér. 6, 159-166 (1971)] el bromuro de la 1-bencil-3-(2-benzofuranil)-piridina.

20 b) Análogo al ejemplo 14c) se reducen 75 g de bromuro de la 1-bencil-3-(2-benzofuranil)-piridina a la 1-bencil-3-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

25 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.

REIVINDICACIONES

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



(I)

5

10

15

20

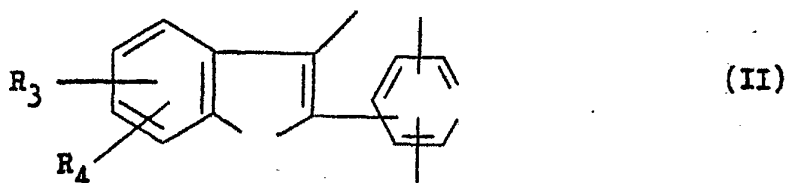
25

30

en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno, 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 trifluormetilo 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 resto etileno y B significa el resto metileno y al mismo tiempo R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan en cada caso hidrógeno, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, 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<sub>3</sub> 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 ca

so 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,  $R_5$  sig-  
nifica hidrógeno o un grupo alquilo con máximo 4 átomos de  
5 carbono, y A y B significan restos hidrocarburo bivalentes,  
alifáticos, saturados o uno de estos símbolos también el en-  
lace directo, mostrando A y B juntos siempre 3 miembros de  
cadena y junto con  $R_5$  en total como máximo 9 átomos de car-  
bono, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgáni-  
cos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

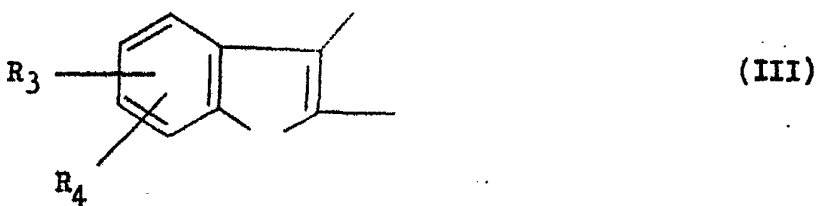
10



15

donde  $R_6$  y  $R_7$  significan hidrógeno o alquilo inferior,  $R_2$ ,  
 $R_3$  y  $R_4$ , tienen el significado indicado bajo la fórmula I, ó  
un compuesto de la fórmula general III

20



25

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A y B tienen los significados in-  
dicados bajo la fórmula I, se hidrogena catalíticamente al  
correspondiente compuesto piperidino, y si se desea, un com-  
puesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal

30

de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se emplean productos de partida de fórmu-  
la general II en la que  $R_2$  tiene el significado indicado en  
la reivindicación 1,  $R_2$  y  $R_3$ , independientes entre sí, signi-  
fican hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi inferior, átomos de  
halógeno hasta el número atómico 35, grupos benciloxi o hi-  
droxilo, y  $R_3$  también significa un grupo trifluormetilo, ó  $R_2$   
ó  $R_3$  juntos el resto 1,3-butadienileno,  $R_6$  y  $R_7$  significan  
10 hidrógeno y el anillo piridino está enlazado en su posición  
4 con el resto benzofuranilo, o bien productos de partida de  
fórmula general III, en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significa-  
dos indicados en la reivindicación 1 y  $R_3$  y  $R_4$  tienen los  
significados anteriormente indicados,  $R_5$  significa hidrógeno,  
15 A significa el resto etilénico y B significa el resto metile-  
no.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se emplean productos de partida de las  
fórmulas generales II ó III, donde  $R_1$  tiene el significado  
indicado en la reivindicación 1 con excepción del grupo meti-  
lo en caso de que A signifique el resto etileno y B el resto  
metileno y simultaneamente  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  signifiquen en ca-  
da caso hidrógeno,  $R_2$  significa hidrógeno,  $R_3$  significa hi-  
drogeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alqui-  
25 lo o alcoxi cada uno con un máximo de 4 átomos de carbono, o  
un grupo ciclohexilo,  $R_4$  significa hidrógeno o un grupo al-  
quilo con un máximo de 4 átomos de carbono o  $R_3+R_4$  signifi-  
can un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 ó un  
resto trimetileno en la posición 5,6 y  $R_5$  significa hidrógeno  
30 o un grupo metilo y A y B tienen el significado indicado en

la reivindicación 1.

5 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de las fórmulas generales II ó III donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo bencilo, un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo, en caso de A signifique el resto etileno y B el resto metileno y simultaneamente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en cada caso signifiquen un átomo de hidrógeno, o el grupo ciclopropilmetilo, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono o un grupo ciclohexilo, 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> significan un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 o un resto trimetileno en la posición 5,6 y R<sub>5</sub> significa hidrógeno o un grupo metilo y A y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de las fórmulas generales II ó III donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo bencilo, un grupo alquilo, con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en el caso de que A signifique el resto etileno y B el resto metileno y simultaneamente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en cada caso signifiquen un átomo de hidrógeno, o el grupo ciclopropilmetilo, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, halógeno, hasta el número atómico 35, el grupo metilo o metoxi o el grupo ciclohexilo, R<sub>4</sub> significa hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi y R<sub>5</sub> significa hidrógeno o el grupo metilo y A y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se emplean productos de partida de las fórmulas generales II ó III donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo bencilo, un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en caso de que A signifi-  
10 que el resto etileno y B el resto metileno y simultaneamente R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> signifiquen en cada caso un átomo de hidrógeno, o el grupo ciclopropilmetilo, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi, R<sub>4</sub> significa hidrógeno o el grupo metilo y R<sub>5</sub> significa hidrógeno o el grupo metilo y A significa el resto etileno y B el resto metileno.

15 7ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 JUN. 1976

CIBA-GEIGY A.G.

BONIEZ ACEBO Y RUDEZ  
p. Firmador: L. Goeta Fernández

