



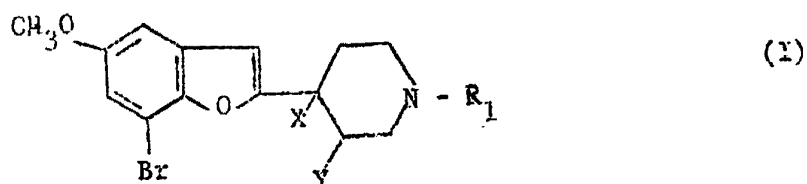
3<sup>a</sup> COPIA  
1er. CERTIFICADO DE EDICION.

ES	11	NUMERO	455582	12	AI
	21				
	22	FECHA DE PRESENTACION	24 NOV. 1976		

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
15301/75	26 de noviembre de 1.975	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.711, presentada el 28 de febrero de 1.974, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDINA y 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		
D. Jaime Gomez-Acebo y Modet.		

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tetrahidropiridina y piperidina con valiosas propiedades farmacológicas, a procedimientos para la obtención de estos nuevos compuestos, así como a los preparados terapéuticos que los contienen.

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



donde  $R_1$  significa hidrógeno ó metilo y X e Y en cada caso significan hidrógeno ó, en el caso de que  $R_1$  sea metilo, también juntos un enlace adicional.

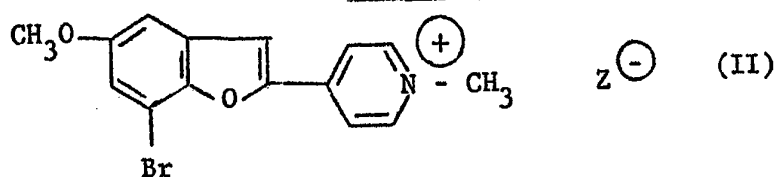
Asimismo son objeto de la invención las sales de adición, especialmente las sales de adición farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos y orgánicos, así como la obtención de estas sales de adición.

Los compuestos de fórmula general I, la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metilpiperidina y la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Como se desprende de los resultados de la determinación isotópica de la actividad enzimática inhiben en la rata y en otras clases de animales de ensayo la monoaminooxidación, en forma especialmente selectiva y reversi-

5 en su forma A, después de administración oral o subcutánea de  
 dosis a partir de 1,0 mg/kg en el caso del compuesto mencionado  
 en primer y segundo lugar, mientras el compuesto mencionado en  
 último lugar ya actúa en dosis a partir de 0,1 mg/kg. Simultá-  
 10 neamente presentan los compuestos de fórmula general I también  
 una inhibición, en comparación con la muy fuerte inhibición  
 MAO-A, menos destacada de la recepción de noradrenalina en el  
 corazón de la rata en administración oral o subcutánea de dosis  
 de 10 a 100 mg/kg e inhiben también la recepción de serotonina  
 15 en las sinaptosomas del cerebro central de ratas. Además anta-  
 gonizan el efecto hipotérmico de la reserpina en administración  
 intraperitoneal a la rata en dosis de 2 a 40 mg/kg. Junto con  
 un índice terapéutico favorable caracterizan las propiedades a-  
 rriba mencionadas a los compuestos de la fórmula general I y a  
 sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos u  
 orgánicos, como antidepresivos que se pueden administrar, por  
 ejemplo, por vía oral o parenteral para el tratamiento de las  
 depresiones del ánimo.

20 Los nuevos derivados de tetrahidropiridina y  
 piperidina de la fórmula general I y sus sales de adición de á-  
 cido se obtienen, según la presente invención, si en forma en  
 si conocida

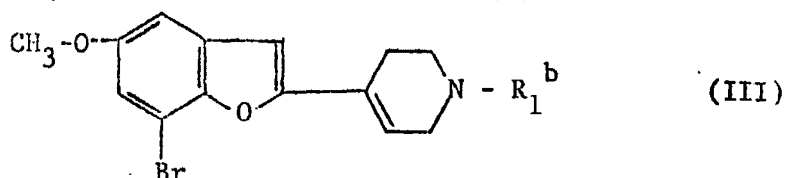
a) un compuesto de fórmula general II



25 donde Z<sup>-</sup> significa un anión monovalente o el equivalente normal  
 de un anión polivalente, se reduce parcialmente al correspondien-  
 te compuesto de fórmula general I, donde R<sub>1</sub> significa metilo y

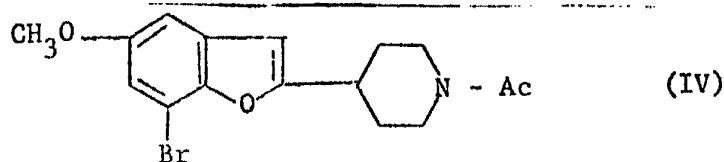
los significan un enlace adicional, ó

b) un compuesto de fórmula general III



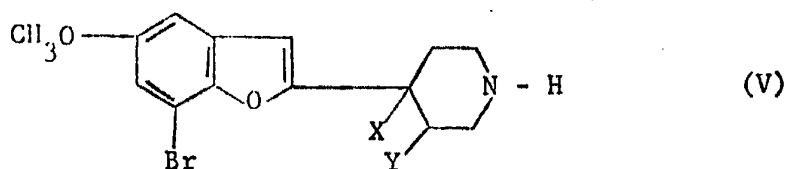
5 donde  $R_1^b$  significa metilo o bencilo, en cuyo anillo bencénico pueden estar como máximo tres átomos de hidrógeno sustituidos por sustituyentes del grupo compuesto de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior, el grupo metilendióxi ó el grupo trifluormetilo, se hidrogena catalíticamente a un compuesto de fórmula general I, donde  $R_1$  10 significa metilo o hidrógeno y X e Y en cada caso representan hidrógeno, ó

c) un compuesto de fórmula general IV

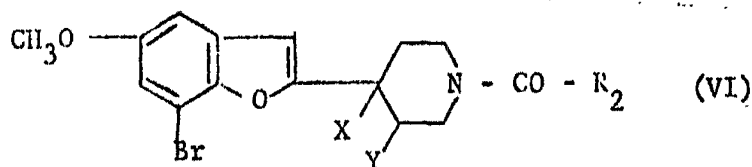


15 donde Ac significa un resto dissociable, el resto Ac se disocia, ó

d) un compuesto de fórmula general V



20 donde X e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un éster reactivo del metanol, ó bajo condiciones reductoras con formaldehido, ó e) en un compuesto de fórmula general VI



donde  $R_2$  significa hidrógeno o alcoxi inferior y X e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I, se reduce el grupo formilo o bién alcoxycarbonilo y, en caso deseado, un compuesto obtenido según uno de los procedimientos indicados bajo a) a e) de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

La reducción parcial de los compuestos de fórmula general II según a) se efectúa preferentemente con ayuda de borohidruro sódico o potásico en un 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 o etanol ó sus mezclas con agua, lentamente una solución acuosa de borohidruro sódico y dejando que la mezcla de reacción siga reaccionando a continuación durante algún tiempo manteniéndose una temperatura de reacción entre unos 5 y 60°C, preferentemente desde temperatura ambiente hasta 35°C. La obtención de los productos de partida de fórmula general II se explica más adelante.

La hidrogenación catalítica de los compuestos de la fórmula general III según b) se puede realizar empleando catalizadores de hidrogenación usuales, por ejemplo, de catalizadores de metal noble tales como paladio sobre carbón u óxido de platino, de catalizadores de rodio, tales como rodio sobre carbón o sobre óxido de aluminio, ó de catalizadores de esqueleto de aleación, tal como níquel Raney, en un disolvente

orgánico inerte, tal como metanol, etanol o dioxano y en caso  
dado bajo adición de ácido bromhídrico, a temperatura ambiente  
y presión normal ó temperaturas moderadamente elevadas hasta  
unos 100°C y presiones más elevadas hasta unos 100 bar. En caso  
5 de que en el producto de partida  $R_1^b$  sea metilo se interrumpe  
la hidrogenación después de la recepción de la cantidad equimo-  
lar de hidrógeno, y en el caso de que  $R_1^b$  sea un grupo bencilo  
en caso dado sustituido según la definición, que se ha de sus-  
tituir por hidrógeno, es decir, disociar hidrogenolíticamente,  
10 después de la recepción de la cantidad dos veces molar de hi-  
drógeno. El producto de partida de fórmula general III con un  
grupo metilo como  $R_1^b$  cae bajo la fórmula general I y se puede  
obtener, por ejemplo, según el procedimiento a). Los demás com-  
puestos de fórmula general I se pueden obtener, por ejemplo,  
15 análogo al procedimiento a) empleando productos de partida corres-  
pondientes que en lugar del grupo metilo contienen en el átomo  
de nitrógeno cuaternario un grupo bencilo en caso dado sustitui-  
do según la definición.

En los productos de partida de fórmula general  
20 IV es el resto Ac dissociable especialmente un resto acilo. Su  
disociación se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis o bien sol-  
vólisis, hidrogenólisis o reducción. En los productos de parti-  
da de fórmula general IV Ac puede ser, por ejemplo, un grupo a-  
cilo orgánico arbitrario, por ejemplo, un grupo alcanilo in-  
25 ferior, tal como el grupo acetilo, un grupo arencarbonilo, tal  
como el grupo benzoilo o un grupo alcanosulfonilo o arensulfoni-  
lo, tal como el grupo metanosulfonilo o bien el grupo p-tolueno-  
sulfonilo. Se da sin embargo preferencia a los grupos acilo ya  
que garantizan una buena accesibilidad de los compuestos de fó-  
30 mula general I que los contienen y/o son de disociación relati-

se fácil. Según estos puntos de vista entran en considera-  
 ción como grupos acilo Ac, por una parte, ante todo los grupos  
 acilo de semiésteres de ácido carbónico y ácido tiocarbónico,  
 especialmente los grupos dissociables por hidrólisis, por ejem-  
 5 plo, los grupos alcoxi inferior-carbonilo, tal como el grupo  
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc.butoxicarbonilo, además,  
 el grupo fenoxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo, así co-  
 mo el grupo metoxitiocarbonilo y el grupo metiltio-tiocarbonilo,  
 y, por otra parte, los grupos acilo de ulteriores derivados del  
 10 ácido carbónico, tal como el grupo clorocarbonilo y, en espe-  
 cial, el grupo ciano.

La hidrólisis de los compuestos de la nueva for-  
 mula general IV según el procedimiento c) se puede realizar en  
 medio alcalino o ácido. Por ejemplo se desarrolla mediante un  
 15 prolongado calentamiento con un hidróxido alcalino, especialmen-  
 te hidróxido sódico o potásico, en un compuesto hidroxi en pre-  
 sencia de poca agua a temperaturas entre unos 80° y 200°C. Como  
 medio de reacción es adecuado, por ejemplo, el etilenglicol ó  
 un monoalquiléter inferior del mismo, además, en la realización  
 20 de la hidrólisis en un recipiente cerrado también un alcohol  
 inferior, tal como metanol, etanol o butanol. Además se puede  
 hidrolizar, especialmente el compuesto de fórmula general IV,  
 donde Ac significa un grupo ciano, es decir, el resto acilo  
 del ácido cianico, ó un grupo clorocarbonilo, también por calen-  
 25 tamiento con un ácido mineral en un medio orgánico-acuoso o acu-  
 oso, por ejemplo, mediante hervor durante varias horas en una  
 mezcla de ácido fosfórico al 85 % y ácido fórmico, ó por calen-  
 tamiento durante varias horas en ácido bromhídrico al 48 % ;  
 en mezcla de ácido bromhídrico-ácido acético a unos 60 - 100°C,  
 30 preferentemente 60 - 70°C, ó hervor en ácido clorhídrico dilui-

do, por ejemplo, ácido clorhídrico 0,5-n.

Un resto disociable por solvólisis es, por ejemplo, el resto terc.butoxicarbonilo que bajo condiciones anhidro se puede disociar por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético.

Restos Ac disociables por reducción son, por ejemplo, los restos  $\alpha$ -aralcoxicarbonilo, tales como los restos benciloxicarbonilo, que se pueden disociar en la forma usual por hidrogenólisis, especialmente por hidrógeno catalíticamente activado, tal como por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, platino, paladio ó níquel Raney. Otros restos disociables por reducción son, por ejemplo, los restos 2-halógeno-alcoxicarbonilo, tal como el resto 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó el resto 2-iodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, que se pueden disociar en la forma usual, especialmente por reducción metálica (así llamado hidrógeno nascente). El hidrógeno nascente se puede obtener aquí por la actuación de metal o aleaciones de metal, tales como amalgamas, sobre medios suministradores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua, entrando especialmente en consideración el zinc o las aleaciones de zinc junto con ácido acético. La reducción de los restos 2-halógeno-alcoxi-carbonilo se puede efectuar además por compuestos de cromo(II), tales como cloruro de cromo(II) ó acetato de cromo(II).

Un resto Ac disociable por reducción puede ser también un grupo sulfonilo, tal como un grupo alcano inferior-sulfonilo ó arilsulfonilo, por ejemplo, metanosulfonilo ó p-toluenosulfonilo, que se puede disociar en la forma usual por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcalino, tal como litio ó sodio en amoniaco líquido, ó también

...rolíticamente.

La obtención de los productos de partida de la fórmula general IV se describe más adelante.

5 Como ésteres reactivos del metanol para la reacción con los compuestos de fórmula general V según el procedimiento d) son adecuados, por ejemplo, los ésteres de los hidrácidos halogenados, especialmente el bromuro o el ioduro, además los ésteres de ácido alcano inferior-sulfónico y los ésteres de ácido arensulfónico, tal como el éster del ácido metanosulfónico o bien el éster del ácido bencenosulfónico y del ácido p-toluenosulfónico, así como también los ésteres de otros ácidos  
10 fuertes, por ejemplo, ésteres del ácido sulfónico, es decir, el sulfato dimetílico.

Las reacciones con los compuestos de la fórmula  
15 general V se efectúan preferentemente en presencia de un aceptor de ácido en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de reacción. Como aceptores de ácidos son adecuadas las bases orgánicas terciarias, tales como por ejemplo, trietilamina, piridina, colidina sim. y ante todo, etildiisopropilamina, o  
20 sustancias básicas inorgánicas, tales como, por ejemplo, carbonato sódico o potásico, y como disolventes, por ejemplo, los alcanos inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol ó butanol, compuestos eterosos, tales como dioxano, tetrahidrofurano o 2-metoxietanol, cetonas alifáticas inferiores, tal como  
25 metiletilcetona, y amidas de ácido N-sustituidas, tal como dimetilformamida ó N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosforo-triamida. La temperatura de reacción se encuentra entre unos 0° y 200°C, preferentemente entre temperatura ambiente y unos 120°C.

Las reacciones de los compuestos de fórmula general V con formaldehído se pueden realizar, por ejemplo, en é-  
30

cido fórmico a temperaturas entre unos 70 y 100°C, ó en caso  
dado también por la actuación de hidrógeno en presencia de un  
catalizador de hidrogenación, tal como, por ejemplo, níquel Ka-  
ney, óxido de platino ó paladio-carbón, a presiones y temperatu-  
5 ras normales o moderadamente elevadas en un disolvente orgánico  
adecuado, tal como, por ejemplo, etanol o dioxano. De los com-  
puestos de la fórmula general V caen aquellos con átomos de hi-  
drógeno como X e Y bajo la fórmula general I y se pueden obte-  
ner, por ejemplo, según el procedimiento b) ó c). Análogo al pro-  
10 cedimiento c) se puede obtener también el compuesto de fórmula  
general V con un enlace adicional como X e Y de productos de  
partida correspondientes que, a su vez, se obtienen muy análoga-  
mente a aquellos de fórmula general IV.

La reducción del grupo formilo o bien alcoxi in-  
15 ferior-carbonilo de los compuestos de fórmula general IV según  
e) al grupo metilo se efectúa, por ejemplo, mediante hidruro de  
litio-aluminio o diborano en un disolvente eteroso, tal como di-  
etiléter, tetrahidrofureno, dibutiléter o dietilenglicoldietil-  
éter ó de sus mezclas, a temperaturas entre unos 20 y 100°C ó  
20 bién a la temperatura de ebullición del medio de reacción em-  
pleado, en caso de que ésta se encuentre por debajo de 100°C.  
El diborano se puede obtener, bién por separado y ser introduci-  
do o formar in situ de hidruro de sodio-boro y eterato de tri-  
fluoruro de boro. La obtención de los productos de partida de  
25 la fórmula general VI se explica más adelante.

Los productos de partida que no están comprendi-  
dos ya bajo la fórmula general I y los productos de partida que  
no se han mencionado ya especialmente para los procedimientos  
arriba indicados se pueden obtener en una o en varias etapas de  
30 la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina. Este último com

Este se puede obtener a su vez, por ejemplo, haciendo reaccionar aldehído de 3-bromo-5-metoxi-salicilo con una 4-(halogenometil)-piridina, especialmente 3-(clorometil)- ó 4-(bromometil)-piridina, en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, así como en caso de ioduro sódico o potásico, bajo calentamiento en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida, donde, adicionalmente la formación del éter para el 2-[(4-piridil)-metoxi]-3-bromo-5-metoxibenzaldehído intermediario también se efectúa bajo salida de agua la formación del anillo benzofurano.

De la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina se obtiene en forma en sí conocida, por cuaternización con ésteres reactivos del metanol, por ejemplo, los mencionados en relación con el procedimiento d), los compuestos de la fórmula general II. La cuaternización se puede realizar en forma usual en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en metanol, etilmetilcetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano ó dioxano, a temperatura ambiente o temperaturas moderadamente elevadas hasta unos 100°.

Por cuaternización de la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina con ésteres reactivos del alcohol bencílico o de alcoholes bencílicos sustituidos en forma correspondiente la definición dada en la fórmula III para  $R_1^b$  se obtienen en forma análoga compuestos de piridinium cuaternarios que en lugar del grupo metilo muestran un grupo bencilo en caso de ser sustituido y que, como ya se ha mencionado, se pueden reducir, análogo al procedimiento a) a los productos de partida de fórmula III para el procedimiento b).

Los productos de partida de fórmula general IV, donde Ac es el resto acilo de un semiéster de ácido carbónico o

ácido carbónico ó un resto ciano o un resto clorocarbonilo, se pueden obtener, por ejemplo, de la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metilpiperidina comprendida bajo la fórmula general I o de compuestos análogos que en lugar del grupo metilo contienen otro grupo fácilmente dissociable, tal como el grupo alilo ó bencilo, por reacción con ésteres o tioésteres del ácido clorofórmico, ante todo con cloroformiato de etilo, de terc.butilo, de bencilo, de fenilo o clorotioformiato de S-metilo, ó con bromociano o fosgeno en un disolvente orgánico inerte bajo calor, por ejemplo, en tolueno o benceno a su temperatura de ebullición. En lugar de los derivadas del ácido carbónico antes mencionados se pueden emplear también, por ejemplo, haluros de ácido carboxílico, tal como bromuro acetílico o cloruro benzóilico, pero la correspondiente reacción para la disociación del grupo metilo u otro grupo dissociable exige en la mayoría de los casos condiciones más enérgicas y es menos completo que, por ejemplo, al emplear cloroformiato de etilo y en especial bromociano.

Los productos de partida de fórmula general VI con hidrógeno como X e Y se obtienen, por ejemplo, en forma en si conocida de la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina por reacción con ácido fórmico-anhidrido de ácido fórmico a temperatura ambiente o temperaturas moderadamente elevadas hasta unos 100°C, preferentemente a unos 50°C, o calentamiento con un éster de alquilo inferior del ácido fórmico, especialmente con formiato de metilo, o bien reacción con un éster de alquilo inferior del ácido clorofórmico, especialmente el cloroformiato de metilo o de etilo en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, dioxano, o en piridi

na ó su mezcla con un disolvente orgánico inerte a temperaturas moderadamente elevadas. Los productos de partida de fórmula general VI con hidrógeno como X e Y y alcoxi inferior, especialmente etoxi ó metoxi como R<sub>2</sub> se pueden obtener, por ejemplo, también de los correspondientes compuestos con un resto fácilmente disociable en la posición 1, tal como, por ejemplo, 1-alil- ó 1-bencil-4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina por reacción con ésteres de alquilo inferior del ácido clorofórmico en la forma indicada para la obtención de los compuestos de la fórmula general IV. Análogamente se pueden obtener también de 1-bencil-4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, comprendida bajo la fórmula general III, o del correspondiente compuesto 1-alilo o 1-metilo, los compuestos de fórmula general VI con un enlace adicional como X e Y y alcoxi inferior como R<sub>2</sub>.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma de sus sales de adición de ácido, asimismo comprendida por la presente invención. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de fórmula general I se pueden transformar en forma en si conocida en las bases libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones.

Por otra parte, los compuestos de fórmula general I, obtenidos según el procedimiento de la presente invención, se pueden transformar en la forma usual en sus sales de adición de ácido 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 la sal. Preferentemente se seleccionan para la reacción disolventes

En los casos en los cuales la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, etilmetilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter ó etanol-éter.

Para el empleo como medicamentos se pueden emplear en lugar de las bases libres sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales con aquellos ácidos cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso que las sales a emplear como medicamentos sean de buena cristalización y no sean o solo poco higroscópicas. Para la formación de la sal con 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.

Las nuevas sustancias activas se administran por oral, rectal o parenteralmente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales de edición de ácido farmacéuticamente aceptables de las bases libres oscilen entre 0,01 mg/kg y 1,0 mg/kg para seres de sangre caliente. Las formas de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen preferentemente 0,5 hasta 10 mg de una sustancia activa según le presente invención.

Las formas de unidades de dosificación para apli

ción peroral contienen como sustancia activa preferentemente entre 0,5 y 10 % de un compuesto de fórmula general I ó de una sal farmacéuticamente aplicable de la misma. Para su obtención se combina la sustancia activa, por ejemplo, con sustancias excipiente pulverulentas, sólidas, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata, de maiz ó amilopectina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpa de cítricos; derivados de celulosa o gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio, ó polietilenglicoles, a tabletas o núcleos de grageas. Los nucleos de las grageas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azucar que pueden contener, por ejemplo además goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca que se ha disuelto en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volátiles. Estos recubrimientos pueden llevar colorantes, por ejemplo, para caracterizar las distintas dosis de sustancia activa.

Como ulteriores formas de unidad de dosificación oral son adecuadas las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un plastificante, tal como glicerine. Las cápsulas duras contienen la sustancia activa preferentemente en forma de granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como fécula de maiz y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado estabilizadores, tal como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos pudiendose haber agregado asimismo estabilizadores.

Como formas de unidad de dosificación para apli

...al entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de una sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuados los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Además también son adecuadas las cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica. Como masa básica son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

Las ampollas para administración parenteral, especialmente intramuscular, contienen preferentemente una sal hidrosoluble de una sustancia activa en una concentración de preferentemente un 0,1 - 2 %, en caso dado junto con un agente de estabilización adecuado y sustancias de tampón, en solución acuosa.

Las siguientes prescripciones explican la preparación y obtención de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas con más detalle:

a) 25,0 g de hidrocloreuro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina se mezclan con 300,80 g de lactosa y 269,70 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 g de ácido estearínico y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezclan 160 g de fécula de patata, 200 g de telco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas de cada una 100 mg de peso y con contenido en sustancia activa de 2,5 mg que, en caso deseado, se pueden dotar de muescas de división para adaptar la dosificación más finamente.

De 50,0 g de hidrocioruro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-4-metil-piperidina, 175,90 g de lactosa y de la solución alcohólica de 10 g de ácido estearínico se prepara un granulado que, después de secar se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de fécula de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se prensa a 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristalizada, 5 g de goma laca, 10 de goma arábica, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas tienen un peso de 100 mg cada una y contienen, cada una, 5 mg de sustancia activa.

c) Para preparar 1000 cápsulas de 1,0 mg de sustancia activa cada una se mezclan 1,0 g de hidrocioruro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina con 2,57 g de lactosa, la mezcla se humedece igualmente con una solución acuosa de 2 g de glicerina y se granula a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, de 1,2 mm de ancho de malla). El granulado se mezcla con 10,0 g de fécula de maiz secada y 15,0 g de talco y se llena en forma igualada en 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

d) Se prepara una masa básica de supositorios de 1,0 g de hidrocioruro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 169,0 g de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios, cada uno con un contenido de 10 mg de sustancia activa.

e) Una solución de 2,0 g de hidrocioruro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 0,2 % de 2,0 mg de sustancia activa.

Los ejemplos a continuación explican la obtención de los nuevos compuestos de fórmula I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, con más detalle, pero sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención.

5 Las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### Ejemplo 1

A una solución de 31,2 g (0,07 moles) de ioduro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-piperidinium en 10 200 cc de metanol se gotea bajo agitación y enfriando desde el exterior una solución de 10,7 g de hidruro de sodio-boro en 60 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 15 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 residuo se cristaliza en metanol-agua obteniéndose la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 73 - 20 77°. El hidrocioruro preparado de ésta con una solución de hidrógeno clorado en éter-tetrahidrofurano funde, después de recristalizar en etanol, a 247 - 250°.

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

25 a) 75,5 g (0,327 moles) de aldehído 3-bromo-5-metoxisalicílico, 53,6 g (0,327 moles) de hidrocioruro de 4-(clorometil)-piridina, 194 g de carbonato potásico y 15 g de ioduro potásico se calienten en 320 cc de dimetilformamida bajo nitrógeno durante 20 horas a 150° bajo agitación. Después se enfría

La mezcla de reacción a unos  $50^{\circ}$  y a esta temperatura se separa por succión. El residuo de filtración se calienta con 200 cc de dimetilformamida a  $100^{\circ}$  y se separa por succión y el nuevo residuo de la filtración se lava con dimetilformamida. Los fil-  
5 trados reunidos se evaporan en vacío, el residuo se libera a continuación de las partes volátiles mediante calentamiento durante 2 horas en alto vacío a  $80^{\circ}$ . El residuo se disuelve en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 800 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluida con  
10 2 litros de cloroformo es la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina que, después de recrystalizar en acetato de etilo, funde a  $149 - 152^{\circ}$ .

B) 23,4 g (0,767 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piridina se disuelven en 470 cc de etilmetilcetona y con 11,5 cc de ioduro metílico se agita durante 15 horas  
15 a unos  $50^{\circ}$ . Seguidamente se enfría la solución a  $-6^{\circ}$  y la sal precipitada se separa por succión. El producto filtrado se lava ulteriormente con éter-éter de petróleo. El ioduro de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-piridinium así obtenido  
20 funde a  $260 - 265^{\circ}$  y se puede seguir elaborando directamente.

### Ejemplo 2

25 25,1 g (0,078 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina se disuelven en 970 cc de metanol y en presencia de 1,2 g de catalizador de dióxido de platino y 13,1 g de ácido bromhídrico acuoso al 48 % se hidrogena a una temperatura entre  $20$  y  $25^{\circ}$  y bajo presión normal hasta que se hayan recogido aproximadamente un 100 % de la cantidad de hidrógeno teóricamente necesaria. La hidrogenación se interrumpe, el catalizador se separa por filtración y

El residuo se evapora en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y solución acuosa 2-n de amoníaco, la fase acetato etílica se separa, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se destila en alto vacío (vía corta). La fracción que se obtiene a 180 - 200° y 0,1 Torr es la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-piperidina. El hidrocloreto, preparado de una solución de la base con una solución de hidrógeno clorado en etilmetilcetona, funde a 231 - 234°.

### 10 Ejemplo 3

13,0 g (0,04 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-piperidina se disuelven en 240 cc de tolueno. 20,7 g de cloroformiato de etilo se gotean lentamente, bajo una fuerte corriente de nitrógeno para retirar más rápidamente el cloruro metílico liberado. Después se agita la solución durante 20 horas a 60°, se enfría, se separa por succión, y el residuo de la filtración se lava ulteriormente con 240 cc de tolueno. Los filtrados reunidos se lavan consecutivamente con 250 cc de agua, 250 cc de una solución al 10 % de ácido metanosulfónico en agua, 250 cc de agua, 250 cc de agua, 250 cc de lejía sódica 2-n y 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtre y evapora. El 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-piperidincarboxilato de etilo que queda es un aceite que es puro según el cromatograma de capa delgada y que se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

7,6 g (unos 0,02 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-piperidincarboxilato de etilo se disuelven en 80 cc de etilenglicol. Después de agregar 19,4 g de hidróxido potásico al 86 % se calienta la solución turbia formada bajo

fuerte agitación durante 18 horas a 160°. Después se enfría la solución de reacción a 100°, se diluye con 80 cc de tolueno y después se enfría a 20°. Las fases orgánicas se extraen primero dos veces, cada una con un litro de agua, después cuatro veces cada una con 200 cc de una solución al 10 % de ácido metanosulfónico en agua. Seguidamente se ajusta la solución metanosulfónica mediante adición de lejía sódica al 30 % a un pH de 12 y se extrae con un litro de cloroformo. La solución cloroformica se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora quedando la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina que solidifica al enfriar. De la base se prepara el hidrocloreuro con hidrógeno clorado en metanol y se recristaliza en metanol-éter con lo que funde a 242 - 243°.

#### Ejemplo 4

66,8 g (0,20 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-piperidincarbonitrilo se hierven en 400 cc de ácido clorhídrico 0,5-n durante 5 horas bajo reflujo. La solución de reacción clara se pone alcalina con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con éter. Los extractos etéricos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene la 4-(5-metoxi-7-bromobenzofuranil)-2-piperidina como aceite que cristaliza al reposar, p.f. 66 - 68°. El hidrocloreuro de la 4-(5-metoxi-7-bromo-2-benzofuranil)-piperidina obtenido de la base de arriba con ácido clorhídrico metanólico se cristaliza en metanol-éter, p.f. 242 - 243°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) A una solución de 88,0 g (0,272 moles) de 4-(7-

4-(7-bromofuranil)-1-metilpiperidina en 1000 cc de benceno se gotea en el transcurso de 15 minutos a temperatura ambiente una solución de 31,6 g (0,299 moles) de bromociano en 500 cc de benceno. A continuación se hierve la mezcla de reacción durante una hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se lava bien con agua y a continuación se extrae con ácido clorhídrico 2-n enfriado con hielo. La solución bencénica que queda se seca sobre sulfato sódico y se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua. El 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-piperidincarbonitrilo cristaliza al reposar. Por recristalización en éter-éter de petróleo se obtiene la sustancia pura del p.f. 94 - 96°.

#### EJEMPLO 5

Una solución de 0,8 g (0,00165 moles) de éster 2,2,2-tricloroetilico de ácido 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-piperidinocarboxílico en una mezcla de 7,2 cc de ácido acético y 0,8 cc de agua se enfría a 5° y bajo agitación se mezcla, en porciones, con 0,64 g de polvo de zinc. Después de dos horas se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora. El residuo de la evaporación se reparte entre lejía sódica 2-n y cloruro metilénico. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de sulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Como residuo de evaporación se obtiene la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina como aceite amarillo. Este se disuelve en acetato de etilo y se agrega ácido clorhídrico etérico hasta que la mezcla reaccione ácida. Después se enfría, los cristales formados se separan por succión y se lava con éter. El hidrocloreuro de la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina, así obtenido, funde a 229 - 230°.

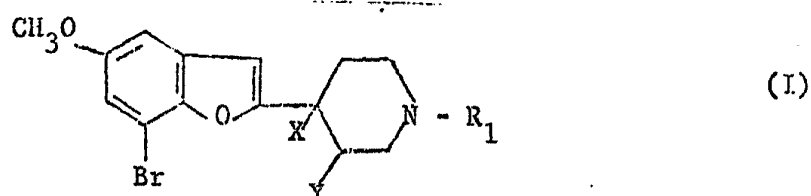
El producto de partida se obtiene como sigue:

g (0,0031 moles) de 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-  
1-metil-piperidina se disuelven en 15 cc de tolueno y lentamente  
se mezcla con 1,97 g de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo.  
Después se agita la mezcla durante 21 horas a 70° bajo nitrógeno  
5 y se enfría. Se agrega tolueno y agua, se acidifica con ácido  
clorhídrico concentrado y la fase orgánica se separa. Esta se la  
va con agua y solución acuosa concentrada de cloruro sódico, se  
seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo de evapora-  
ción oleaginoso es el 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-pipe  
10 ridincarboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, que se puede seguir ela  
borando sin purificación adicional.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son suscep-  
15 tibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su prin-  
cipio fundamental.

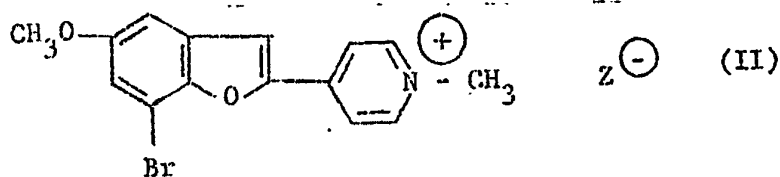
Reivindicaciones

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.711, presentada el 28 de febrero de 1974, por procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina y piperidina de fórmula general I



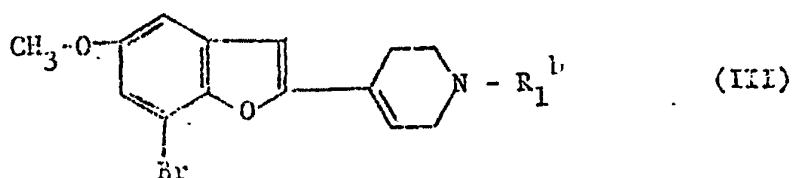
donde  $R_1$  significa hidrógeno o metilo y X e Y, cada uno significa hidrógeno ó, en el caso de que  $R_1$  sea metilo, también juntos pueden significar un enlace adicional, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizadas porque

- a) un compuesto de fórmula general II



donde  $Z^{\ominus}$  significa un anión monovalente o el equivalente normal de un anión polivalente, se reduce precisamente al correspondiente compuesto de fórmula I, donde  $R_1$  significa metilo y X e Y juntos significan un enlace adicional, ó

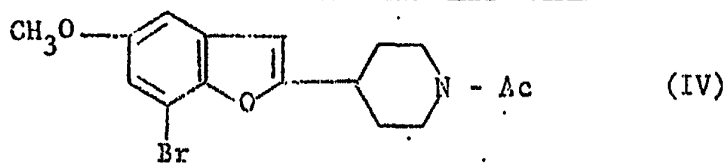
- b) un compuesto de fórmula general III



donde  $R_1^b$  significa metilo o bencilo, en cuyo anillo bencénico

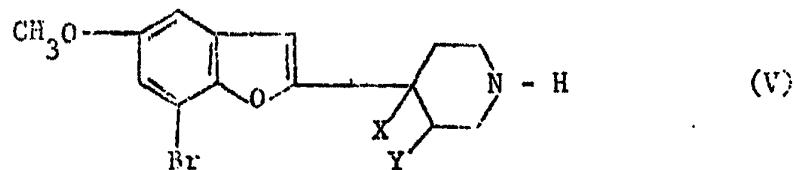
pueden estar sustituidos como máximo tres átomos de hidrógeno por sustituyentes del grupo compuesto de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior, del grupo metilendioxi y del grupo trifluormetilo, se hidrogena catalíticamente a un compuesto de fórmula general I, donde  $R_1$  significa metilo o hidrógeno y X e Y, cada uno, significan hidrógeno, ó

c) en un compuesto de fórmula general IV



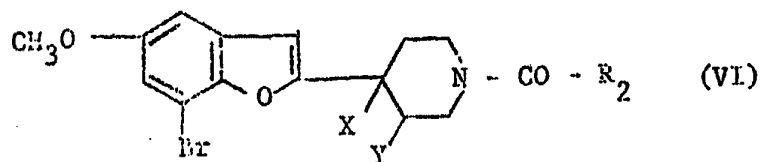
10 donde Ac significa un resto dissociable, el resto AC se disocia, ó

d) un compuesto de fórmula general V



15 donde X e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción del metanol, ó, bajo condiciones reductoras; con formaldehído, ó

e) en un compuesto de fórmula general VI



donde  $R_2$  signifique hidrógeno o alcoxi inferior y X e Y tienen

los significados indicados bajo la fórmula I, el grupo formilo o bien alcóxicarbonilo se reduce y, en caso deseado, un compuesto obtenido según uno de los procedimientos mencionados bajo a) hasta e) de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque según uno de los procedimientos a), d) ó e) se preparan la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y sus sales de adición de ácido.

3. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque según uno de los procedimientos b), d) ó e) se preparan la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-1-metilpiperidina y sus sales de adición de ácido.

4. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque según el procedimiento b) ó c) se preparan la 4-(7-bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)-piperidina y sus sales de adición de ácido.

5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 423.711, presentada el 28 de febrero de 1974 por Proceso para la obtención de derivados de tetrahidropiridina y piperidina, tal y como quedan sustancialmente descritas en la presente memoria.

Esta memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

24 NOV. 1976

Madrid

RODRÍGUEZ ABESO Y MUÑOZ

por el Firmante L. García Fernández CIBA-GEIGY A.G.