



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 211/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

637 118

⑫① Gesuchsnummer: 409/81

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑥② Teilgesuch von: 529/77

⑫② Anmeldungsdatum: 17.01.1977

⑫④ Patent erteilt: 15.07.1983

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1983

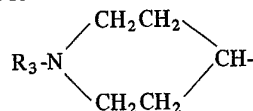
⑦② Erfinder:
Dr. Georges Haas, Binningen
Dr. Alberto Rossi, Oberwil BL
Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen
Dr. Oswald Schier, Oberwil BL

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Phenylazacycloalkane.**

⑤⑦ Neue alkyl-substituierte 4-(Phenyl)-1-azacycloalkane
der allgemeinen Formel I



worin R_1 einen Rest der Formel



darstellt, in welchem R_3 Wasserstoff bedeutet, Ph einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro und/oder Halogen substituierten p-Phenylrest bedeutet und R_2 Niederalkyl darstellt, haben psychotrope, vor allem antidepressive Wirkungen und können als psychotrope Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden. Die Verbindung der Formel I und ihre Salze werden hergestellt, indem man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II

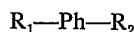


worin R'_1 einen 4-(1-X-Piperidyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, R'_2 Niederalkyl oder Oxoniederalkyl bedeutet und X einen Acylrest, die Cyanogruppe oder einen Silylrest bedeutet, oder aus einem Salz davon

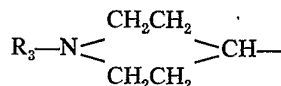
den Rest X durch Solvolyse abspaltet und einen Oxoniederalkylrest R'_2 zu Niederalkyl reduziert, und gewünschtenfalls eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

PATENTANSPRÜCHE

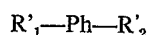
1. Verfahren zur Herstellung neuer alkyl-substituierter 4-(Phenyl)-1-aza-cycloalkane der allgemeinen Formel I



worin R_1 einen Rest der Formel



darstellt, in welchem R_3 Wasserstoff bedeutet, Ph einen gegebenenfalls durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Nitro und/oder Halogen substituierten p-Phenylrest bedeutet und R_2 Niederkalkyl darstellt, mit der Massgabe, dass R_2 mindestens 2 Kohlenstoffatome aufweist, wenn Ph unsubstituiert ist, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R'_1 einen 4-(1-X-Piperidyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, R'_2 Niederkalkyl oder Oxoniederkalkyl bedeutet und X einen solvolytisch abspaltbaren Rest darstellt, der einen Acylrest, die Cyanogruppe oder einen Silylrest bedeutet, oder aus einem Salz davon den Rest X durch Solvolyse abspaltet und einen Oxoniederkalkylrest R'_2 zu Niederkalkyl reduziert, und gewünschtenfalls eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), worin X einen Acylrest bedeutet, hydrolysiert oder aminolysiert.

3. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, Ph gegebenenfalls durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy oder Halogen monosubstituiertes p-Phenylrest bedeutet, R_2 geradkettiges Niederkalkyl, vor allem mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, bedeutet und R_3 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform herstellt.

4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, Ph durch Niederkalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Niederkalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen bis Atomnummer 17 monosubstituiertes oder unsubstituiertes p-Phenylrest bedeutet, R_2 Niederkalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_3 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform herstellt.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-n-Butylphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-n-Propylphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-Isobutylphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

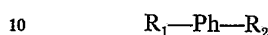
9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-Äthyl-2-chlorphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

10. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und

2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-Äthyl-2-methoxyphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

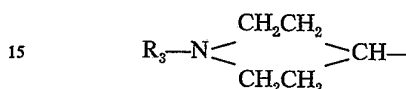
(I) 5

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer alkyl-substituierter 4-(Phenyl)-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I



(I)

worin R_1 einen Rest der Formel



darstellt, in welchem R_3 Wasserstoff bedeutet, Ph einen gegebenenfalls durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Nitro und/oder Halogen substituierten p-Phenylrest bedeutet und R_2 Niederkalkyl darstellt, mit der Massgabe, dass R_2 mindestens 2 Kohlenstoffatome aufweist, worin Ph unsubstituiert ist, in freier Form oder in Salzform.

Vor- und nachstehend werden unter «niederen» organischen Verbindungen und von diesen abgeleiteten Resten insbesondere solche Verbindungen und Reste verstanden, die bis zu 7, vor allem bis zu 4, Kohlenstoffatome aufweisen.

Niederkalkyl enthält beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4, Kohlenstoffatome und kann verzweigt sowie in beliebiger Stellung gebunden sein, ist aber vorzugsweise geradkettig. Als Beispiele seien vor allem Butyl, Propyl, Isopropyl und speziell Äthyl und Methyl genannt.

Niederkalkoxy enthält beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4 Kohlenstoffatome und kann verzweigt sein, wobei die Oxygruppe in beliebiger Stellung gebunden sein kann, ist aber vorzugsweise geradkettig. Als Beispiele seien Butoxy, Propoxy, Isopropoxy, Äthoxy und insbesondere Methoxy genannt.

Halogen ist beispielsweise Halogen bis und mit Atomnummer 35, insbesondere Chlor.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So zeigen sie eine ausgeprägte Reserpinantagonistische Wirkung, die beispielsweise an der Maus anhand der Umkehr der durch Reserpin bewirkten Hypothermie nach Verabreichung in Dosen von 3-100 mg/kg p.o. und an der Ratte im Lidspaltentest anhand der durch Reserpin hervorgerufenen Ptosis in Dosen von 3-30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden kann. Sie zeigen ferner tetraabenazinantagonistische Wirkung, die beispielsweise an der Ratte im Tetraabenazin-Katalepsietest in Dosen von 3-30 mg/kg i.p. nachgewiesen werden kann. Die neuen Verbindungen sind ferner besser verträglich als vorbekannte Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung und ähnlicher Struktur. Weiterhin bewirken sie eine Hemmwirkung auf die Noradrenalin- und Serotoninaufnahme, wie sich anhand der Aminaufnahme am Rattenhirn sowie anhand der Noradrenalin-Aufnahme am Rattenherzen in Dosen von jeweils 10-100 mg/kg p.o. zeigen lässt. Weiterhin bewirken sie eine 5-Hydroxy-Tryptamin-Potenzierung, die sich an der Maus in Dosen von 10-100 mg/kg p.o. zeigen lässt.

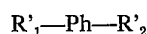
Die neuen Verbindungen können daher als Psychopharmaka, insbesondere als Antidepressiva, beispielsweise zur Behandlung von Gemütsdepressionen, Anwendung finden. Das 4-(p-Methylphenyl)-piperidin ist aus Coll. Czech. Chem. Commun. 40, 3904 ff (1975) vorbekannt.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_1 die angegebene Bedeutung hat, Ph gegebenenfalls durch Niederalkyl, vor allem mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Niederalkoxy, vor allem mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, oder Halogen, vor allem Halogen bis Atomnummer 35, wie Chlor, monosubstituiertes p-Phenylen bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit jeweils bis zu 7, z.B. 4, Kohlenstoffatomen bedeutet und R_3 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_1 die angegebene Bedeutung hat, Ph durch Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, oder Halogen bis Atomnummer 17, wie Chlor, monosubstituiertes oder vor allem unsubstituiertes p-Phenylen bedeutet, R_2 Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, nämlich Butyl, Propyl oder vor allem Äthyl oder Methyl, bedeutet und R_3 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft namentlich ein Verfahren zur Herstellung der in den Beispielen genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in freier Form oder in Salzform.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R'_1 einen 4-(1-X-Piperidyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, R'_2 Niederalkyl oder Oxoniederalkyl bedeutet und X einen solvolytisch abspaltbaren Rest darstellt, der einen Acylrest, die Cyanogruppe oder einen Silylrest bedeutet, oder aus einem Salz davon den Rest X durch Solvolyse abspaltet und einen Oxoniederalkylrest R'_2 zu Niederalkyl reduziert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt, ein erhaltliches Isomerengemisch (Racematgemisch) in die reinen Isomeren (Racemate) auf trennt, ein erhaltliches Racemat in die optischen Antipoden aufspaltet und/oder eine erhaltliche freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Acylreste sind beispielsweise gegebenenfalls halogenierte wie fluorierte, niedere Alkanoylreste beispielsweise Butyryl, Propionyl, Acetyl oder Trifluoracetyl, oder Benzoylreste, oder gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, z.B. veresterte Carboxylgruppen, wie Alkoxy-carbonylreste, z.B. der tert.-Butoxycarbonylrest oder der Methoxycarbonylrest, Aralkoxycarbonylreste, wie Phenyl-niederalkoxycarbonylreste, z.B. Carbobenzoxy, ferner Halogen-carbonylreste, z.B. der Chlorcarbonylrest, β -Arylsulfonyläthoxycarbonylreste, wie β -Toluolsulfonyl- oder β -Brombenzoylsulfonyläthoxycarbonyl. Ein Silylrest ist z.B. die Trimethylsilylgruppe.

Die Solvolyse wird in üblicher Weise durchgeführt z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart von sauren Mitteln, wie z.B. einer wässrigen Mineralsäure, wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, z.B. einer geeigneten Carbonsäure, wie einer α -Halogenalkancarbonsäure, beispielsweise von Trifluor- oder Chloressigsäure, einer organischen Sulfonsäure, beispielsweise von Benzol- oder Toluolsulfonsäure, oder von sauren Ionenaustauschern, oder in Gegenwart von basischen Mitteln, z.B. von Alkalihydroxyden, wie Natriumhydroxyd, oder von Ammoniak oder Aminen, z.B. Hydrazin, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur. Veresterte Carboxylgruppen, Arylsulfonylreste und Cyanogruppen können in vorteilhafter

Weise durch saure Mittel, wie durch eine Halogenwasserstoffsäure abgespalten werden. Besonders geeignet ist dafür z.B. die Abspaltung mittels wässriger Chlorwasserstoffsäure, gegebenenfalls im Gemisch mit Essigsäure.

Als Reduktionsmittel für die nachfolgende Reduktion von Oxoniederalkylresten R'_2 zu Niederalkyl kommen insbesondere in Betracht: Nascierender, beispielsweise durch Einwirkung einer Verbindung mit labilem Wasserstoff auf Metalle, z.B. einer Protonensäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure oder Niederalkancarbonsäure, auf Eisen oder gegebenenfalls amalgamiertes Zink, Magnesium oder Aluminium, oder von Wasser auf, vorzugsweise amalgamiertes Aluminium, Magnesium oder Natrium, z.B. auf Natriumamalgam, erzeugter oder, beispielsweise durch einen Hydrierungskatalysator, wie einen Nickel- oder Edelmetallkatalysator, z.B. durch Raney-Nickel oder gegebenenfalls in chemisch oder an einen Träger gebundener Form, z.B. als Oxyd, vorliegendes Platin oder Palladium, wie durch Palladium auf Kohle oder durch Platinoxyd, katalytisch erregter Wasserstoff, ferner niedrigwertige Übergangsmetalverbindungen, wie Zinn-II- oder Chrom-II-salze, z.B. Zinn-II-chlorid, oder Hydride wie Calciumhydrid oder der Borhydrid-Tetrahydrofuran-Komplex, oder Dileichtmetallhydride, wie Natrium- oder Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxy)-aluminiumhydrid oder Natrium-tris-(2-dimethylaminoäthoxy)-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid.

Die Reduktion kann in üblicherweise durch Umsetzung mit einem aus der Literatur jeweils als geeignet bekannten der genannten Reduktionsmittel erfolgen.

Oxoniederalkyl R'_2 kann insbesondere durch übliche Umsetzung mit, z.B. wie vorstehend angegeben, katalytisch erregtem Wasserstoff, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle, erforderlichenfalls in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol, einer Niederalkansäure oder einem aliphatischen Äther, z.B. in Äthanol, Essigsäure oder Dioxan, und/oder bei erhöhtem Druck und/oder Temperatur, reduktiv durch Wasserstoff ersetzt werden. In analoger Weise können auch, insbesondere nicht benzyllische, Carboxylgruppen zu Methylgruppen reduziert werden.

Oxoniederalkyl R'_2 kann ferner durch üblicher Umsetzung mit, z.B. wie vorstehend angegeben erzeugten, nascierendem Wasserstoff, beispielsweise nach der Verfahrensweise von Clemmensen, vorzugsweise mit Zink und Salzsäure, reduziert werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines 4-(1-X)-piperidons mit einem p- R_2 -Phenylmagnesiumbromid, -chlorid oder -jodid oder mit p- R_2 -Phenyllithium in üblicher Weise, z.B. in Äther oder Tetrahydrofuran, und anschließenden reduktiven, z.B. katalytisch hydrierenden, Ersatz der gebildeten Hydroxygruppe durch Wasserstoff, oder durch Einführung eines Arylalkylrestes X in ein 4-(p- R_2 -Phenyl)- δ -valerolactam und anschließende Reduktion der lactamischen Oxogruppe in üblicher Weise, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid.

Verbindungen der Formel (II), worin R'_2 in α -Oxoniederalkyl bedeutet, kann man beispielsweise erhalten durch übliche Umsetzung einer Verbindung der Formel R_1 -Ph-H mit einer von einer Verbindung der Formel R_2 -H abgeleiteten Carbonsäure oder ihrem Anhydrid oder Chlorid, beispielsweise nach Friedel-Crafts in Gegenwart einer Lewisäure, z.B. von Aluminiumchlorid, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Dichloräthan oder Schwefelkohlenstoff.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und besonders zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

In, beispielsweise wie angegeben erhältlichen, Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann man im Rahmen der Definition der Endstoffe Substituenten einführen, umwandeln oder abspalten.

So kann man in Verbindungen der Formel (I), in denen der Rest Ph mindestens ein substituierbares Wasserstoffatom aufweist, einen oder mehrere der genannten Substituenten, insbesondere Halogen oder Nitro, einführen. Die Phenylsubstitution kann in üblicher Weise erfolgen, zur Einführung von Halogen beispielsweise durch Umsetzung mit einem üblichen Kernhalogenierungsmittel, z.B. mit Brom in Gegenwart von Eisen oder mit N-Chlorsuccinimid bzw. seinen Komplex mit Dimethylformamid, erforderlichenfalls in einem inerten Lösungsmittel, und zur Einführung von Nitro durch übliche Nitrierung, z.B. mittels rauchender Salpetersäure.

Die Einführung von Niederalkoxy oder Halogen kann aber auch erfolgen, indem man die zu substituierende Verbindung zunächst in üblicher Weise, z.B. mittels eines Salpetersäure-Schwefelsäuregemisches, nitriert, in der erhaltene Nitroverbindung in üblicher Weise, z.B. mit katalytisch erregtem Wasserstoff, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, diese in üblicher Weise, z.B. mit salpetriger Säure, diazotiert und das erhaltene Diazoniumsalz in üblicher Weise mit einem Cu-I-halogenid, z.B. nach Sandmeyer, umsetzt oder mit einem Niederalkanol verkocht, wobei die entsprechende durch Halogen bzw. Niederalkoxy substituierte Verbindung der Formel (I) erhalten wird.

Weiterhin kann man in Verbindungen der Formel (I) Substituenten von Ph, insbesondere Halogen, abspalten. Die Abspaltung von Substituenten kann in üblicher Weise erfolgen. Halogen kann beispielsweise reduktiv abgespalten werden, z.B. durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines der genannten, z.B. von Palladium auf Kohle oder von Raney-Nickel, erforderlichenfalls in einem inerten Lösungsmittel und/oder bei erhöhtem Druck und/oder bei erhöhter Temperatur, oder mit einem geeigneten Dileichtmetallhydrid, z.B. mit Natrium-bis-(2-methoxyäthyl)-aluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Benzol oder Toluol, erforderlichenfalls in der Wärme.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäss durchgeführt.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in freier Form oder in der ebenfalls in der Erfindung inbegriffenen Form ihrer Salze, vorzugsweise ihrer Säureadditionssalze. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze, gegebenenfalls auch Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon erhalten werden. Die Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die freie Verbindung übergeführt werden, z.B. mit basischen Mitteln, wie Alkalien oder Ionenaustauschern. Andererseits können die erhaltenen freien Basen mit organischen oder anorganischen Säuren Salze bilden. Zur Herstellung von Säureadditionssalzen werden insbesondere solche Säure verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasser-

stoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, p-Aminosalicyl-, Embon-, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfon-; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon- oder Sulfanilsäure.

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z.B. die Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und aus den Salzen wiederum die Basen freimacht. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmässig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenige Ausführungsform eines Verfahrens, bei denen man einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der verschiedenen Stereoisomeren oder als Stereoisomerengemisch, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, z.B. in Form eines reinen Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines basischen Endstoffes mit einer mit der racemischen Base Salze bildenden optisch aktiven Säure und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Besonders gebräuchliche optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-o-toluyweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen, hergestellt nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung, können z.B. zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapselformen, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumsilikat, Stärken, wie Mais-,

Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Enzyme der Bindemittel und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, Suppositorien oder Salben in erster Linie Fetteulsionen oder -suspensionen. Die pharmakologischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutische Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis etwa 75%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50% des Aktivstoffes.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen werden einem etwa 75 kg schweren Warmblüter vorteilhaft in Tagesdosen von 50-200 mg, z.B. 75-150 mg, vorzugsweise in Form mehrerer gleicher Dosen über den Tag verteilt, verabreicht.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

11,4 g N-Acetyl-4-(4-n-propylphenyl)-piperidin werden in 100 ml konzentrierter Salzsäure, erforderlichenfalls unter Zusatz von Eisessig als Lösungsvermittler, 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird im Vakuum stark eingeeengt, mit 10%iger Natronlauge auf $P_H = 14$ gestellt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden vereinigt, mit Aktivkohle behandelt und zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird im Hochvakuum destilliert, wobei in der beim $K_{p,0.05} = 130-140^\circ$ siedenden Fraktion das 4-(4-n-Propylphenyl)-piperidin übergeht. Das Hydrochlorid schmilzt bei $228-230^\circ$ (aus Äthanol-Äther).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise hergestellt werden durch Umsetzung von 18 g N-Acetyl-4-phenylpiperidin und 11,5 g Propionsäurechlorid in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid zum N-Acetyl-4-(4-propionylphenyl)-piperidin und katalytische Hydrierung desselben zum n-Acetyl-4-(4-n-propylphenyl)-piperidin vom $K_{p,0.03} = 160^\circ$.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 18 g N-Acetyl-4-phenylpiperidin und 12,8 ml Buttersäurechlorid über das N-Acetyl-4-(4-butyrylphenyl)-piperidin und das N-Acetyl-4-(4-n-butyphenyl)-piperidin vom $K_{p,0.04} = 170^\circ$ das 4-(4-n-Butylphenyl)-piperidin vom $K_{p,0.04} = 120^\circ$ (Hydrochlorid: Smp. $225-230^\circ$, aus Äthanol-Äther).

Beispiel 3

In analoger Weise wie in Beispiel 1 oder 2 beschrieben erhält man ausgehend von 1,1 g N-Acetyl-4-(3,5-dinitro-4-acetylphenyl)-piperidin, gegebenenfalls über N-Acetyl-4-(3,5-dinitro-4-äthylphenyl)-piperidin das 4-(3,5-Dinitro-4-äthylphenyl)-piperidin vom Smp. $85-86^\circ$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

Zu 14 ml rauchender Salpetersäure werden unter Rühren bei -15° bis -10° portionsweise 2 g N-Acetyl-4-(4-Äthylphenyl)-piperidin zugegeben. Dann wird 2 Stunden

bei -10° bis 0° nachgerührt, auf 100 g Eis gegossen, mit konzentrierter Natronlauge auf $P_H = 14$ eingestellt und 2mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereiniget, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Eindampfrückstand kristallisiert nach Anreiben mit Chloroform-Äther das N-Acetyl-4-(3,5-dinitro-4-acetylphenyl)-piperidin vom Smp. $130-131^\circ$.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 15 g N-Acetyl-4-(2-chlor-4-acetylphenyl)-piperidin in 60 ml Äthylenglycol und 10 ml Hydrazinhydrat fügt man 10 g fein gepulvertes Natriumhydrazid hinzu und erhitzt 2 Stunden zum Rückfluss. Innerhalb der nächsten 4 Stunden wird die Temperatur des Heizbades langsam auf 220° erhöht, wobei das überschüssige Hydrazin sowie das bei der Reaktion gebildete Wasser abdestilliert. Nach Ablauf dieser Zeit beträgt die Temperatur im Innern des Reaktionsgefässes 195° . Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 100 ml Wasser versetzt und 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird im Hochvakuum destilliert, wobei in der bei $K_{p,0.05} = 130^\circ$ siedenden Fraktion, das ölige 4-(2-Chlor-4-äthylphenyl)-piperidin übergeht. Das Hydrochlorid schmilzt bei $245-260^\circ$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-Acetyl-4-(2-chlor-4-acetylphenyl)-piperidin kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

Zu 20 ml rauchender Salpetersäure wird unter Rühren bei -15° 3 g N-Acetyl-4-(4-acetylphenyl)-piperidin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei einer Temperatur zwischen 0° und 15° nachgerührt. Dann giesst man auf 100 g Eis, stellt mit konzentrierter Natronlauge auf $P_H = 14$ und extrahiert 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden vereinigt, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in Äther-Äthanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Das nach Abfiltrieren und Eindampfen erhaltene rohe, ölige N-Acetyl-4-(2-nitro-4-acetylphenyl)-piperidin kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

Eine Lösung von 23 g rohem N-Acetyl-4-(2-nitro-4-acetylphenyl)-piperidin in 250 ml Äthanol wird mit 4,5 g Palladium (5%ig) auf Bariumcarbonat (zersetzt) und bis zur Aufnahme von 3 Äquivalenten Wasserstoff hydriert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene rohe N-Acetyl-4-(2-Amino-4-acetylphenyl)-piperidin wird über das Hydrochlorid vom Smp. $220-222^\circ$ (aus Äthanol) gereinigt.

Zu einer Suspension von 16 g N-Acetyl-4-(2-amino-4-acetylphenyl)-piperidin in 75 ml konzentrierter Salzsäure und 75 ml Wasser fügt man bei 0° unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 4,5 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser hinzu, dann wird 2 Stunden bei 0° nachgerührt, die nunmehr klare Reaktionslösung in einem auf 0° vorgekühlten Tropftrichter überführt und langsam zu einer auf 0° gekühlten und gerührten Lösung von 16 g Kupfer-I-chlorid in 150 ml halbkonzentrierter Salzsäure eingetropft. Dann wird bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung bei 15° nachgerührt (etwa 1 Stunde). Dann wird mit 300 ml Wasser versetzt und 3mal mit je 150 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden bei 0° 3mal mit je 150 ml 2n-Natronlauge extrahiert, klarfiltriert, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene ölige N-Acetyl-4-(2-chlor-4-acetylphenyl)-piperidin kann ohne Reinigung eingesetzt werden.

Beispiel 5

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 4 beschrieben oder nach einer der in der Beschreibung erläuterten Verfahrensweisen kann man ferner herstellen:

4-(4-Äthylphenyl)-piperidin, Smp. (Hydrochlorid) = 198-202°,

4-(4-Isobutylphenyl)-piperidin, Smp. (Hydrochlorid) = 258-262°,

4-(2,4-Dimethylphenyl)-piperidin, Smp. (Hydrochlorid) = 283-285°,

4-(4-Äthyl-2-methoxy-phenyl)-piperidin, Kp = 130° (bei 0,0013 mbar), Smp. (Hydrochlorid) = 238-289°, sowie ferner

4-(4-Äthyl-3-chlor-phenyl)- und 4-(3,4-Dimethylphenyl)-piperidin.

Beispiel 6

5 g 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin in möglichst wenig Äthanol wird mit der erforderlichen Menge einer warmen, 10%igen Lösung von L-Weinsäure in Äthanol versetzt. Nach dem Abkühlen, erforderlichenfalls nach Zugabe von Äther, kristallisiert das 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin-L-tartrat vom Smp. 166-167° (aus Äthanol) aus.

In analoger Weise kann man auch das Fumarat vom Smp. 196-197° (aus Äthanol) sowie das Methansulfonat vom Smp. 147-148° (aus Äthanol/Äther) herstellen.

Tabletten enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin, oder dessen Hydrochlorid, Tartrat, Fumarat oder Methansulfonat können beispielsweise in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung	Pro Tablette
Wirkstoff z.B. 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin	100 mg
Milchzucker	50 mg
Weizenstärke	73 mg
Kolloidale Kieselsäure	13 mg
Talk	12 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	250 mg

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker, einem Teil der Weizenstärke und mit kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist. Die Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite getrieben, getrocknet und das trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt. Die erhaltene Mischung wird zu Tabletten von 250 ml mit Bruchkerbe(n) verpresst.