



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.11.79 (P. 219885)

Pierwszeństwo: 29.11.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.80

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1985

Int. Cl.³
C07D 211/22

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-arylopiperydyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-arylopiperydyn a zwłaszcza 1,2,4,5-tetraalkilo-4-arylopiperydyn przydatnych jako środki przeciwbólowe.

W szczególności wynalazek dotyczy pochodnych 4-fenylopiperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metoksyłową, R², R³ i R⁴ oznaczają niezależnie grupy alkilowe o 1—5 atomach węgla, R⁵ oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę benzylową lub grupę o wzorze CH₂R⁶, gdzie R⁶ oznacza grupę alkenylową o 2—7 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, oraz dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym soli addycyjnych tych związków z kwasami.

4-arylopiperydyny znane są od dawna jako cenne związki należące do grupy związków zdolnych do skutecznego oddziaływania na centralny układ nerwowy u zwierząt. Znanych jest szereg pochodnych 4-fenylopiperydyny, mających różnorodne podstawniki przyłączone do pierścienia piperydynowego.

Mc Elvain i inni opisują w J. Am. Chem. Soc. 80, 3915—3923 (1958) 1,3,4-trójmetrylo-4-(o-metoksyfenylo)piperydynę (patrz strona 3923). Związek ten był otrzymywany jako produkt wtórny w procesie wytwarzania 1,4-dwumetylo-4-(α-metoksyfenylo)piperydyny. Ten ostatni związek znajduje się w klasie związków 1,4-dwualkilo-4-arylopiperydyny opisanych w opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 2 892 842.

2

Zaugg w opisie St. Zjedn. Amer. nr 3 043 845 opisuje 1-metylo-3-benzoilo-4-fenylopiperydynę i 1-metylo-3-(α-hydroksy-α-metylobenzilo)-4-fenylopiperydynę.

Szereg 1,2,3-trójalkilo-3-arylopiperydyn było opisanych w opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 2 892 842 jako środki przeciwbólowe.

Janssen w opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 3 080 372 opisał różnorodne 1-aroiloalkilo-3,4-dwualkilo-4-arylopiperydyny przydatne środki uspakajające oddziałujące na centralny układ nerwowy.

Szereg 1-podstawionych 2,3-dwualkilo-3-arylopiperydyn opisane jest przez Kugitę i innych w opisach patentowych St. Zjedn. Amer. nr nr 3 324 139, 3 325 502 i 3 574 219. Nie są tam natomiast opisane pochodne 4-alkilo-4-arylopiperydyn. Co więcej nie ma tam żadnych sugestii odnośnie tetra-alkilo-4-arylopiperydyn.

Opis patentowy St. Zjedn. Amer. Zimmermana nr 4 081 450 dotyczy szeregu 1,3,4-trójalkilo-4-arylopiperydyn. Nie ma tam żadnej wzmianki o tetra-alkilopiperidynach takich jak objęte zastrzeżeniami według wynalazku.

Szereg 1,2,3-trójalkilo-3-arylopiperydyn jest opisanych przez Kugitę i innych w J. Med. Chem. 8, 313 (1965) i przez Jacobiego i innych w J. Med. Chem. 17, 453 (1974). Nie ma tam żadnej wzmianki o tetra-alkilopiperidynach takich jak objęte za-

strzeżeniami według wynalazku. Sądzymy, że takie informacje dowodzą braku oczywistości zastrzeżonego wynalazku w każdym aspekcie.

Kugita i inni w J. Med. Chem. 7, 298 (1963) opisuje różne 1,3,4-trójalkilo-3-arylopiperydydy. I znowu nie ma żadnych sugestii na temat tetra-alkilo-4-arylopiperydydy takich jak objęte zastrzeżeniami.

Yamamoto i inni w opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 3 936 468 opisuje różne 1,4-dwualkilo-4-arylopiperydydy, które mogą posiadać dodatkowy podstawnik alkilowy w pozycji 2 lub 3. Żadnej sugestii odnośnie związków według wynalazku nie było w tym opisie.

Ostatnio ustalono, że unikalna aktywność biologiczna związana jest nie tylko z obecnością grupy alkilowej w pozycji 3 pierścienia piperydynowego lecz również w wyniku rozdzielania izomerów optycznych można uzyskać związki przejawiające działanie narkotyczno-agonistyczne lub mieszane działanie agonistyczno-antagonistyczne, patrz opis patentowy Stanów Zjednoczonych nr 4 081 450.

Celem wynalazku jest otrzymanie pochodnych 4-arylopiperydydy, w których przy pierścieniu piperydynowym jest więcej podstawników niż w jakimkolwiek wcześniej znanym związku.

Sposób wytwarzania pochodnych 4-arylopiperydydy o wzorze ogólnym 1, podstawniki R^1 — R^5 mają wyżej wymienione znaczenie polega na tym, że sól iminowa o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^5 mają powyższe znaczenie, a X oznacza anion poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym o 1—5 atomach węgla.

Stosowaną w procesie sól tetrahydropirydynową o wzorze 2 otrzymuje się poddając reakcji związek o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^5 mają wyżej podane znaczenie z nadmiarem kwasu o wzorze HX, gdzie X ma wyżej podane znaczenie.

W związkach otrzymywanych sposobem według wynalazku symbolem R^2 , R^3 i R^4 odpowiadają grupy alkilowe o 1—5 atomach węgla, takie jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rz.-butylowa, n-pentylowa, izopentylowa i tym podobne.

Korzystną grupą pochodnych piperydydy stanowią te związki, w których symbolem R^2 , R^3 i R^4 odpowiadają I-rz. grupy alkilowe takie jak przykładowo n-propylowa a zwłaszcza te związki o wzorze 1, w których symbolowi R^3 odpowiada grupa metylowa lub etylowa zaś symbolem R^2 i R^4 , niezależnie, odpowiadają grupy alkilowe pierwszorzędowe, takie jak grupa metylowa, etylowa lub I-rz. grupa propylowa.

We wzorze 1 podstawnik R^5 oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, n-grupa propylowa, izopropylowa, n-pentylowa, grupa izohexylowa, 2,3-dwumetyloheptyłowa, 2-etyloheksylowa, n-oktyłowa, n-decylowa i 2,3-dwuetyloheksylowa.

Korzystną grupę podstawników objętych określeniem „grupa alkilowa o 1—10 atomach węgla” stanowią podstawniki, które określa termin „grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla”, taka jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izobutyłowa i n-pentylowa.

Symbol R^5 oznacza również grupę alkenylową oraz grupę cykloalkilometylową, określoną wzorem CH_2R^6 , w którym R^6 oznacza grupę alkenylową o 2—7 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla.

Typowymi grupami alkenylowymi objętymi powyższym określeniem są grupa alilowa, 3-butenylowa, 2-metylo-2-butenylowa, 3-pentenylowa, 3-heptenylowa, 5-heksenylowa i tym podobne.

Do stosowanych zazwyczaj grup cykloalkilometylowych zalicza się: grupę cyklopropylometylową, cyklobutylometylową, cyklopentylometylową i cykloheksylometylową.

Do grupy związków o wzorze 1 należą również dopuszczalne pod względem farmaceutycznym sole addycyjne z kwasami. Do soli takich zalicza się sole utworzone przy wykorzystaniu powszechnie stosowanych kwasów nieorganicznych, takich jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, nadchlorowy, fosforowy i tym podobne kwasy.

Kwasy organiczne, mogą być z równym powodzeniem wykorzystywane w celu otrzymania soli addycyjnych o wzorze 1, a do powszechnie stosowanych w tym celu kwasów organicznych zalicza się kwas octowy, maleinowy, pikrynowy, benzoesowy, bursztynowy, cytrynowy, askorbinowy i tym podobne.

Pochodne piperydydy o wzorze 1 tworzą dodatkowo czwartorzędowe sole amoniowe z szeregiem związków alkilujących takich jak chlorek metylu, bromek etylu, jodek alilu, siarczan dwumetylowy, lub tym podobne.

Tetraalkilowe pochodne piperydydy o wzorze 1 otrzymuje się z 1,3,4-trójpodstawionych piperydydy na drodze reakcji ze środkiem odwodorniająco-utleniającym, w wyniku której otrzymuje się 1,3,5-trójpodstawioną-1,4,5,6-tetrahydropirydynę, a następnie przez wytworzenie soli połączone z przesunięciem podwójnego wiązania otrzymuje się reaktywny związek pośredni podatny na działanie alkilującego związku metalu alkalicznego i w wyniku reakcji z alkilującym związkiem metalu alkalicznego otrzymuje się tetraalkilową pochodną piperydydy według wynalazku.

Przedstawiony sposób wytwarzania związków według wynalazku ilustruje załączony schemat reakcji. Występujące we wzorach na schemacie podstawniki R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane wyżej, X oznacza anion zaś M oznacza kation taki jak kation metalu alkalicznego.

Pożądanymi związkami wyjściowymi do wytwarzania czteropodstawionych piperydydy o wzorze 1 są 1,3,4-trójpodstawione 4-arylopiperydydy o wzorze 4. Związki tego rodzaju otrzymuje się zgodnie ze sposobem przedstawionym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 4 081 450. Takie trójpodstawione piperydydy poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym zdolnym równocześnie do odwodornienia piperydydy, w wyniku której otrzymuje się 1,4,5-trójpodstawioną-4-arylo-1,4,5,6-tetrahydropirydynę. Ponieważ związkiem wyjściowym w tej reakcji jest piperydyna — trzeciorzędowa, cykliczna amina, reakcję utlenienia można z łatwością przeprowadzić tak aby uzyskać enaminę, przy użyciu czterokrotnego nadmiaru molowego

oetanu rtęciowego w 5% wodnym roztworze kwasu octowego, zgodnie z ogólnym sposobem podanym przez Leonarda i innych w J. Am. Chem. Soc. 77, 439 (1955); 78 3457 (1956) — oraz 78 3463 (1956). Przy prowadzeniu reakcji w temperaturze od około 50 do około 150°C, reakcja zachodzi całkowicie w przeciągu około 6—10 godzin.

Uzyskany produkt, enamina, mianowicie trójpodstawiona 4-arylo-1,4,5,6-tetrahydropirydyna, oddzielana jest zazwyczaj na drodze rozkładu nieprzereagowanego środka utleniającego i produktów ubocznych, co w przypadku octanu rtęciowego osiąga się przez dodanie do mieszaniny poreakcyjnej nadmiaru siarkowodoru i przesączenie uzyskanej mieszaniny w celu odsączenia kompleksu octanu rtęci — siarczek rtęci. Przesącz alkalizuje się przez dodanie zasady takiej jak wodorotlenek sodu lub węglan potasu i główny produkt reakcji ekstrahuje się odpowiednim rozpuszczalnikiem niemieszcującym się z wodą, takim jak eter dwuetylowy, dwuchlorometan, octan etylu i tym podobne. Uzyskaną w ten sposób tetrahydropirydynę oczyszcza się ewentualnie dalej, jeśli jest to pożądane, typowymi metodami, takimi jak chromatografia, destylacja. W wyniku omówionej reakcji utleniania otrzymać można następujące 1,4,5,6-tetrahydropirydyny:

1,4-dwumetylo-5-etylo-4-fenilo-1,4,5,6-tetrahydropirydynę,

1,4-dwu(n-propylo)-5-metylo-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydynę,

1-benzilo-4,5-dwumetylo-4-fenilo-1,4,5,6-tetrahydropirydynę,

1-allilo-4-(n-butylo)-5-(n-propylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydynę,

1-cyklopropylometylo-4-etylo-5-metylo-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydynę oraz tym podobne enaminy.

Na drodze reakcji otrzymanej w ten sposób trójpodstawionej 4-arylo-1,4,5,6-tetrahydropirydyny z kwasem następuje utworzenie soli z równoczesnym przesunięciem podwójnego wiązania, co daje w wyniku sól iminiową, mianowicie sól 1,4,5-trójpodstawioną-4-arylo-3,4,5,6-tetrahydropirydyniową. Wytworzenie soli z równoczesnym przesunięciem podwójnego wiązania osiąga się przy zastosowaniu dowolnego kwasu nieorganicznego lub organicznego, przy czym do popularnie stosowanych w tym celu kwasów zalicza się kwas bromowodorowy, chlorowodorowy, nadchlorowy, siarkowy, tetrafluoroborowy, fosforowy, p-toluenosulfonowy i tym podobne.

Wytworzenie soli iminiowej o wzorze 2 osiąga się zazwyczaj przez proste rozpuszczenie odpowiedniej 1,4,5-trójpodstawionej-4-arylo-1,4,5,6-tetrahydropirydyny o wzorze 3 w nadmiarze odpowiedniego kwasu i pozostawienie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze około 0—30°C przez kilka minut.

Zazwyczaj sól iminiową wykrystalizowuje się z kwaśnego roztworu i można ją oddzielić przez odsączenie. Dla ilustracji podać można, że tetrahydropirydynę, taką jak 1-cyklopropylometylo-4-etylo-5-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyna rozpuszcza się w kwasie takim jak kwas tetrafluoroborowy, stosując odpowiedni rozpuszczalnik dodatkowy, taki jak eter dwuetylowy

lub octan etylu, jeśli jest to pożądane. Sól iminiowa powstaje niemal natychmiastowo i wykrystalizowuje z roztworu w przeciągu około jednej godziny.

W wyniku przesączenia mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się odpowiednią sól iminiową, przykładowo tetrafluoroboran 1-cyklopropylometylo-4-etylo-5-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy. Jeżeli zachodzi potrzeba otrzymaną sól oczyszcza się ewentualnie dalej przez rekrytalizację z rozpuszczalników takich jak octan etylu, etalon, aceton i tym podobne.

Utworzone w omówiony sposób sole iminiowe o wzorze 2 stanowią ważne związki pośrednie do wytwarzania aktywnych biologicznie związków o wzorze 1. Tego rodzaju sole iminiowe określa wzór ogólny 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metoksyłową, R^2 i R^3 oznaczają, niezależnie, grupy alkilowe o 1—5 atomach węgla, R^4 oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę benzylową lub grupę o wzorze CH_2R^5 , gdzie R^5 oznacza grupę alkenylową o 2—7 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, zaś X^- oznacza odpowiedni anion, taki jak anion chlorkowy, bromkowy, jodkowy, nadchloranowy, tetrafluoroboranowy fosforanowy, siarczanowy, p-toluenosulfonowy, octanowy, azotanowy i tym podobne.

Związki pośrednie, sole iminiowe o wzorze 2, poddaje się z kolei reakcji alkilowania przy użyciu środka alkilidowego o 1—5 atomach węgla.

Określenie „środek alkilidowy” stosowane w niniejszym opisie oznacza reagent zdolny do odszczepiania nukleofilowych grup alkilokarbanionowych o 1—5 atomach węgla. Typowe związki tego rodzaju są alkilowe związki metali alkalicznych o 1—5 atomach węgla w reszcie alkilowej, takie jak butylolit, etylosól, metylolit, n-propylopotas, izobutylolit, izopentylosód i tym podobne.

Ponadto związki alkilidowe obejmują odczynniki Grignard o 1—5 atomach węgla w reszcie alkilowej, takie jak bromek metylowo-magnezowy i bromek n-butylo-magnezowy, jak również kupryniany dwualkilowo-litowe o 1—5 atomach węgla w każdej reszcie alkilowej, takie jak kuprynian dwuetylo-magnezowy.

Reakcję alkilowania, dającą w rezultacie czteropodstawioną pochodną piperydyny według wynalazku, prowadzi się przez zmieszanie odpowiedniego środka alkilidowego o 1—5 atomach węgla w reszcie alkilowej z solą 1,4,5-trójpodstawioną-4-arylo-3,4,5,6-tetrahydropirydyniową.

Środek alkilidowy stosuje się zazwyczaj w nadmiarze większym niż jednomolowy, przykładowo w 1—100 molowym nadmiarze w stosunku do soli iminiowej.

Alkilowanie prowadzi się w jakimkolwiek z szeregu rozpuszczalników organicznych takich jak eter dwuetylowy, tetrahydrofuran, benzen, dwuchlorometan, dioksan i tym podobne. Reakcja zachodzi w pełni w przeciągu 1—10 godzin jeżeli prowadzi się ją w temperaturze około 20—40°. Produkt tej reakcji — czteropodstawiona-4-arylopiperydyna o wzorze 1 — może być z łatwością wyodrębniona na drodze rozłożenia nieprzereagowanego środka alkilującego, przykładowo przez przemycie mieszaniny

reakcyjnej wodnym roztworem chlorku amonowego lub tym podobnym związkiem. Następnie oddziela się warstwę organiczną a odpędzając z niej rozpuszczalnik otrzymuje się 1,2,4,5-tetrapodstawioną-4-arylo-piperydynę o wzorze 1. Otrzymany związek ewentualnie poddaje się dalszemu oczyszczaniu, jeżeli zachodzi potrzeba, typową metodą, taką jak chromatografia, destylacja lub krystalizacja i tym podobne.

Jak wspomniano powyżej piperydyny o wzorze 1 są związkami zasadowymi i jako takie tworzą sole z szeregiem kwasów. Dopuszczalne pod względem farmaceutycznym sole utworzone przez te pirydyny z kwasami nieorganicznymi i organicznymi objęte są również niniejszym wynalazkiem. Za sole takie uważa się te związki, które są zasadniczo nietoksyczne podobnie jak wolna zasada, która związana z kwasem utworzyła rozpatrywaną sól. Sole takie wytwarza się przez zmieszanie tetrapodstawionej-4-arylo-piperydyny z około równomolową ilością lub z nadmiarem kwasu takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, maleinowy, octowy, cytrynowy i tym podobne. Sole tego rodzaju stanowią związki krystaliczne, co decyduje o łatwości ich oczyszczania na drodze rekrytalizacji z rozpuszczalników takich jak etanol, woda, octan etylu i tym podobne. Działając na tak wytworzoną sól piperydyniową zasadą taką jak wodorotlenek sodu lub węglan potasu z łatwością otrzymuje się ponownie wolną zasadę, według wynalazku.

W zakres wynalazku wchodzi również czwartorzędowe sole piperydyniowe otrzymane w wyniku reakcji wolnej zasady piperydynowej ze środkami alkilującymi takim jak chlorek metylu, siarczan dwumetylowy, bromek etylu i tym podobne. Sole tego rodzaju również są związkami krystalicznymi a więc łatwo mogą być dalej oczyszczane na drodze rekrytalizacji z popularnych rozpuszczalników.

Nie wszystkie spośród aktywnych biologicznie piperydyn o wzorze 1 wymagają wytwarzania bezpośrednio z 1,3,4-trójpodstawionych-4-arylo-piperydyn. Alternatywny sposób wytwarzania tych związków polega na prostym alkilowaniu 2,4,5-trójkilolo-4-arylo-piperydyny. Ten ostatni związek jest pochodną 1,2,4,5-tetrapodstawionej-4-arylo-piperydyny o wzorze 1 powstałą w wyniku oddzielenia podstawnika przyłączonego w pozycji 1 pierścienia piperydynowego. Taki związek pośredni określa wzór 1A, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenie określone powyżej. Typowym podstawnikiem łatwo odszczepialnym z pozycji 1 pierścienia piperydynowego jest grupa metylowa i grupa benzylowa.

Przykładowo 1-benzyl-4,5-dwumetylo-4-fenyl-piperydynę poddać można odwodornieniu na drodze reakcji z octanem rtęciowym w celu otrzymania 1-benzyl-4,5-dwumetylo-4-fenyl-1,4,5,6-tetrahydropirydyny. Następnie realizuje się przesunięcie wiązania podwójnego i wytworzenie soli otrzymując przykładowo tetrafluoroboran 1-benzyl-4,5-dwumetylo-4-fenyl-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy.

W wyniku alkilowania tak otrzymanej soli iminiowej, przykładowo prowadzonego z zastosowaniem n-propylolitu, otrzymuje się 1-benzyl-2-(n-propylo)-4,5-dwumetylo-4-fenyl-piperydynę.

Grupę benzylową, przyłączoną do pierścienia piperydynowego w pozycji 1 usuwa się z łatwością na drodze uwodornienia w obecności katalizatora takiego jak platyna lub pallad na węglu i tym samym otrzymuje się 1-niepodstawioną pochodną piperydyny, będącą związkiem pośrednim do wytwarzania innych pochodnych według wynalazku, mianowicie 2-(n-propylo)-4,5-dwumetylo-4-fenyl-piperydynę. Tego rodzaju związek pośredni ewentualnie alkiluje się przy użyciu środka alkilującego wprowadzającego podstawnik R^5 , zdefiniowany powyżej.

Do typowych środków alkilujących należą halogenki reszt określonych symbolem R^5 , takie jak bromek metylu, jodek allilu, chlorek cyklopropylo-metylu, jodek Irz. decylu, jodek 3-pentenylu, bromek izoheptylu i tym podobne.

Alkilowanie 2,4,5-trójpodstawionej-4-arylo-piperydyny prowadzi się przez zmieszanie równomolowych ilości piperydyny i środka alkilującego w odpowiednim rozpuszczalniku niereaktywnym takim jak aceton, eter dwuetylowy, dwumetylosulfotlenek, etanol i tym podobnych. Stosuje się dodatek zasady takiej jak kwaśny węglan sodu lub trójetylamina, w reakcji alkilowania, w celu wiązania wydzielającego się kwasu. Reakcję w sposób typowy prowadzi się w temperaturze około 20—100°C i zazwyczaj reakcja dobiega końca w przeciągu około 1—4 godzin.

Produkt alkilowania, 1,2,4,5-tetra-podstawioną-4-arylo-piperydynę według wynalazku, wyodrębnia się z łatwością przez proste odpędzenie rozpuszczalnika, w którym zachodziła reakcja i przekrytalizowanie produktu z rozpuszczalnika takiego jak eter dwuetylowy. Jeżeli jest to pożądane otrzymaną pochodną piperydyny przekształca się w sól addycyjną z kwasem w znany sposób.

Tetrapodstawione -4-(3-hydroksyfenilo)piperydyny o wzorze 1, w których symbolowi R^1 odpowiada grupa hydroksylowa wytwarza się bezpośrednio z 1,4,5-trójpodstawionych-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyn.

Jednakże, korzystnie związki tego rodzaju wytwarza się bezpośrednio z odpowiednich 1,2,4,5-tetrapodstawionych-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyn o wzorze 1.

Innymi słowy, wygodnie jest najpierw wytworzyć dużą ilość 2,4,5-trójpodstawionych-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyn a następnie wykorzystywać te związki do alkilowania prowadzącego do wprowadzenia różnorodnych grup określonych symbolem R^5 o znaczeniu podanym wyżej i z kolei przeprowadzić demetylowanie 4-(3-metoksyfenylowej) grupy tak aby otrzymać różnorodne 1,2,4,5-tetrapodstawione-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyny.

Reakcję demetylowania przeprowadzić można przez przereagowanie podstawionej grupą metoksyfenylową piperydyny z kwasem bromowodorowym i kwasem octowym.

Tego rodzaju reakcje demetylowania są doskonale znane ze stanu techniki, patrz w szczególności opis patentowy Stanów Zjednoczonych nr 3 324 139 i nr 4 081 450.

Dla zilustrowania powyższego omówienia przeznaczymy następujący przykład: piperydynę, taką jak 1-(n-heksylo)-2-etylo-4-(n-propylo)-5-(n-butylo)-

-4-(3-metoksyfenilo)piperydyna rozpuszcza się w nadmiarze 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego i kwasu octowego i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury około 100°C przez około 12 godzin w celu całkowitego oderwania reszty metyloeterowej. Produkt tej reakcji, w obecnym przykładzie 1-(n-heksylo)-2-etylo-4-(n-propylo)-5-(n-butylo)-4-(3-hydroksyfenilo)piperydynę wyodrębnia się przez proste zobojętnienie kwasowej mieszaniny reakcyjnej i wyekstrahowanie produktu do rozpuszczalnika takiego jak octan etylu lub eter dwuetylowy. Pożądany związek uzyskuje się przez odpędzenie rozpuszczalnika organicznego i zazwyczaj jest to produkt krystaliczny,

Należy zwrócić uwagę, że tetrapodstawione piperydyny według wynalazku mogą występować w kilku odmianach izomerycznych. Przykładowo podstawnik R^1 może leżeć powyżej płaszczyzny pierścienia piperydonowanego podczas gdy podstawniki R^2 i R^3 usytuowane będą poniżej płaszczyzny pierścienia.

Alternatywnie podstawniki R^2 i R^3 mogą w stosunku do siebie mieć orientację cis i leżeć powyżej płaszczyzny pierścienia piperydynowego podczas gdy podstawnik R^2 usytuowany będzie poniżej tej płaszczyzny. Zakresem wynalazku objęte są wszystkie odrębne izomery oraz ich mieszaniny racemiczne.

Jak wspomniano powyżej związkami wyjściowymi do wytwarzania związków według wynalazku są 1,3,4-trójpodstawione-4-arylo-piperydyny, które z kolei wytwarza się zgodnie ze sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 4 081 450. Takie związki wyjściowe otrzymuje się zarówno w postaci cis i w postaci trans, przy czym odmianę cis definiuje się w taki sposób, że oba podstawniki alkilowe występujące w pozycji 3 i 4 usytuowane są po tej samej stronie w stosunku do płaszczyzny pierścienia piperydynowego. Izomer trans, ma oczywiście podstawnik w pozycji 3 położony po przeciwnej stronie płaszczyzny pierścienia piperydynowego niż podstawnik w pozycji 4.

Biorąc jako związek wyjściowy czystą postać cis lub czystą postać trans 1,3,4-trójkalkilo-4-arylo-piperydyny i postępując w sposób zgodny z obecnym wynalazkiem otrzymuje się mieszaninę racemicznych dwóch 1,2,4,5-tetrapodstawionych-4-arylo-piperydyn. Jeżeli jest to pożądane otrzymany racemat można rozdzielić znanymi metodami, takimi jak krystalizacja frakcjonowana lub chromatografia.

Do typowych 1,2,4,5-tetrapodstawionych-4-arylo-piperydyn o wzorze 1 należą:

1-etylo-2-metylo-4-(izopropylo)-5-(n-propylo)-4-fenylo-piperydyna,

1-(2,3-dwumetyloheptylo)-2,3-dwumetylo-5-(n-propylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna,

1-cyklopropylometylo-2,4,5-trójetyle-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyna,

1-allylo-2,3-dwu(n-propylo)-5-metylo-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna,

1-(5-heksenylo)-2-metylo-4,5-dwuetylo-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyna,

1-(n-decylo)-2,4,5-trójt(n-butylo)-4-fenylo-piperydyna,

1-cykloheksylometylo-2-etylo-4,5-dwu(n-pentylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna,

1-cyklopentylometylo-2-(n-pentylo)-4,5-dwumetylo-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyna,

1,2-dwumetylo-4,5-dwu(n-propylo)-4-fenylo-piperydyna,

1-benzylo-2-metylo-4,5-dwuetylo-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna,

bromek 1-izooktylo-2,4-dwumetylo-5-(n-butylo)-4-fenylo-piperydyniowy,

chlorek 1-(n-pentylo)-2,4,5-trójmetylo-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyniowy,

p-toluenosulfonian 1,2,4,5-tetrametylo-4-fenylo-piperydyniowy,

szczawian 1-etylo-2,4-dwu(n-propylo)-5-metylo-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyniowy,

metanosulfonian 1,2-dwumetylo-4,5-dwuetylo-4-fenylo-piperydyniowy,

bromek 1,1,2-trójmetylo-4,5-dwuetylo-4-fenylo-piperydyniowy,

chlorek 1-(2-metylo-4-heksenylo)-1-metylo-2,4,5-trójetyle-4-fenylo-piperydyniowy,

1-benzylo-2,4,5-trójt(n-propylo)-4-fenylo-piperydyna oraz

1-(3-oktenylo)-2,4,5-trójmetylo-4-fenylo-piperydyna.

1,2,4,5-tetrapodstawione-4-arylo-piperydyny o wzorze 1 według wynalazku stanowią cenne związki o działaniu przeciwbólowym, przydatne w leczeniu zwierząt cierpiących z powodu bólu. Skuteczność działania tych związków jest porównywalna ze skutecznością meperydyny, co wykazano, przykładowo w standardowej próbie przeprowadzanej na myszach, u których obserwuje się ból doprowadzający do konwulsji (wicia się).

Związki według wynalazku nie są związkami morfino-podobnymi, jednakże w trakcie badania ich działania na myszach stwierdzono własności podobne do własności narkotyczno-antagonistycznych.

Działanie przeciwbólowe szeregu związków według wynalazku zostało wykazane w przeprowadzonych standardowych próbach polegających na zwalczaniu bólu powodującego skurcze ogonów u szczurów i wicie się u myszy.

W tablicy I przeprowadzono typowe wyniki badań uzyskane przy wykorzystywaniu związków według wynalazku. Wyniki próby opartej na wiciu się myszy przedstawiono w formie ustalonej doświadczalnie wartości dawki skutecznej w mg/kg badanego związku wymaganej dla powstrzymania sztucznie wywołanego wicia się myszy w 50% (ED_{50}). Wyniki te podano w kolumnie II zarówno dla podskórnego jak i doustnego podawania badanego związku wymienionego w kolumnie I (odpowiednio S. C. i p. o.).

W kolumnie II przedstawiono wyniki działania otrzymanych związków na szczury poddawane działaniu ciepła. Badanym zwierzętom podawano podskórnie związki wymienione w kolumnie I. Uzyskane rezultaty wyrażono w formie wartości minimalnej dawki skutecznej w mg/kg związku badanego, wymaganej dla opóźnienia o jedną sekundę na bodziec bólotwórczy w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. (MED _{1 sek.}).

Tablica I

Kolumna I związek badany	Kolumna II wicie się myszy ED ₅₀		Kolumna III skurcze ogona u szczurów MED ₁ sek.
	S. C.	p. o.	
meperydyny	2,8	21	3,0
1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyna	19,0	16,0	10
1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna	1,25	9,2	1
1,2,5-trójmetrylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyna	4	11,5	2
1,2,5-trójmetrylo-4-(n-propylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyna	29,0	16,0	20

Wynalazek obejmuje również preparaty farmaceutyczne zawierające 1,2,4,5-tetrapodstawioną-4-arylopiperydynę o działaniu przeciwbólowym o wzorze 1. Preparaty takie są przydatne w leczeniu bólu u zwierząt, w tym również u ludzi.

Omawiane preparaty zawierają piperydyny według wynalazku w ilości wystarczającej do wywołania działania przeciwbólowego, w połączeniu z dowolnym spośród szeregu farmaceutycznych rozcieńczalników, substancji dodatkowych i nośników.

Do typowych rozcieńczalników stosowanych w omawianych preparatach zalicza się laktozę, sacharozę, skrobię, celulozę mikrokrystaliczną, siarczan wapnia, benzoęsan sodu i tym podobne. Zazwyczaj preparaty takie zawierają około 1–30% wagowych składnika aktywnego.

Preparaty mogą mieć postać sprasowanych tabletek lub żelatynowych kapsułek dla ułatwienia podawania doustnego. Alternatywnie, preparaty mogą być również rozpuszczane w sterylnej wodzie lub solance i umieszczane w odpowiednich fiolkach z przeznaczeniem do podawania dożylnego lub śródmięśniowego.

Tetrapodstawione-4-arylo-piperydyny według wynalazku przejawiają cenne właściwości przeciwbólowe i dlatego przydatne są przy zwalczaniu bólu.

Wynalazkiem objęty jest również sposób wywoływania niewrażliwości na ból u zwierząt, polegający na podawaniu związku według wynalazku w dawce wystarczającej dla wywołania działania przeciwbólowego. Zazwyczaj podawane dawki zawierają się w zakresie od około 0,5 do 150 mg na kilogram masy ciała. Korzystnie dawki te zawierają się w zakresie od około 1,0 do około 50 mg związku na kg masy ciała.

Wskazany sposób wykorzystywania działania terapeutycznego związków według wynalazku reali-

zuje się przez podawanie tych związków doustnie lub pozajelitowo.

Korzystnie środki według wynalazku podaje się doustnie lub domięśniowo. Jeżeli jest to pożądane, preparat według wynalazku w odpowiedniej formie podawać można również podskórnie.

Dla zilustrowania omawianego sposobu podaje się, że preparat zawierający około 50 mg chlorku 1,2,5-trójmetrylo-4-(n-propylo)-4-(3-hydroksyfenilo)-piperydyniowego rozpuszczonego w 1 ml solanki podaje się od 1 do 4 razy dziennie osobnikowi cierpiącemu z powodu bólu i potrzebującemu terapii przeciwbólowej.

Poniższe szczegółowe przykłady podaje się w celu pełniejszego zilustrowania możliwości realizacji wynalazku. Przykłady te stanowią jedynie ilustrację wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład IA. Wytwarzanie produktów wyjściowych. Wytwarzanie 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,6-tetrahydropirydyny.

Roztwór 5,2 g 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)piperydyny w 100 ml 5% wodnego roztworu kwasu octowego zawierających 34,2 g octanu rtęciowego ogrzewano w temperaturze 85°C mieszając przez 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i przesączono. Przesącz mieszaninę i nasycono nadmiarem siarkowodoru przez 25 minut a następnie mieszaninę kontynuowano przez dalszych 30 minut. Po dwukrotnym przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez pomocniczy materiał filtracyjny o znakomitej przepuszczalności, przesącz zalkalizowano dodając 50% wodorotlenku sodu. Roztwór alkaliczny kilkakrotnie ekstrahowano eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe połączono, przemyto wodą i wysuszono. Rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem otrzymując 4,11 g produktu w postaci oleju. Olej przedstylowano otrzymując 2,0 g 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyny o temperaturze wrzenia 114–118°C pod ciśnieniem 0,1 tora.

Przykład IB. Tetrafluoroboran 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy.

Roztwór 19,6 g 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyny w 200 ml octanu etylu zawierający 5 ml etanolu mieszano i następnie w jednej porcji dodano 10 g kompleksu kwasu tetrafluoroborowego i eteru dwuetylowego. Wytrącający się osad zebrano przez odsączenie i rekrytalizowano z 200 ml octanu etylu z dodatkiem 5 ml etanolu otrzymując 9,43 g tetrafluoroboranu 1,4,5-trójmetrylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyny o temperaturze topnienia 126,5–129°C.

Analiza dla $C_{15}H_{22}BF_4NO$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	56,62	6,65	4,40
Znaleziono:	56,90	6,44	4,43

Przykład IC. Wytwarzanie 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenilo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyny.

Postępując zgodnie z procedurą omówioną w przykładzie IA 43 g 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenilo)-piperydyny poddano reakcji z 276 g octanu rtęciowego w 717 ml 5%-owego wod-

nego roztworu kwasu octowego, otrzymując po oczyszczeniu przez destylację 30,2 g 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyny.

Analiza dla $C_{17}H_{25}NO$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	78,72	9,71	5,40
Znaleziono:	78,51	9,55	5,33

Przykład ID. Tetrafluoroboran 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy.

Roztwór 14 g 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-1,4,5,6-tetrahydropirydyny w 50 ml eteru dwuetylowego mieszano a następnie do roztworu tego dodano w jednej porcji 5 g kompleksu kwasu tetrafluoroborowego i eteru dwuetylowego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 25°C przez 2 godziny, po czym oddzielono wytrącony osad przez odsączenie. Tak otrzymany produkt rekrytalizowano z 50 ml octanu etylu i 50 ml etanolu otrzymując 14,31 g tetrafluoroboranu 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowego o temperaturze topnienia 159,5–162°C.

Analiza dla $C_{17}H_{25}BF_3NO$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	58,80	7,54	4,03
Znaleziono:	59,08	7,37	4,00

Przykład I. Wytwarzanie produktów końcowych. 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyna.

Roztwór 4,3 g tetrafluoroboranu 1,4,5-trójmetylo-4-(3-metoksyfenylo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowego w 60 ml 1,6 M roztworu metylolitu w eterze dwuetylowym mieszano przez 2 godziny w temperaturze 25°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 50 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto kilkakrotnie wodą i wysuszono a następnie usunięto rozpuszczalnik przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem otrzymując 3,2 g 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny. Tak otrzymany produkt rozpuszczono w 35 ml eteru dwuizopropylowego z dodatkiem 1,5 g kwasu maleinowego w 75 ml octanu etylu. Stwierdzono, że stały osad wytrącający się w trakcie tej reakcji, który oddzielono i wysuszono jest maleinianem 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)piperydyniowym o temperaturze topnienia 119–121,5°C.

Analiza dla $C_{20}H_{29}NO_5$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	66,09	8,04	3,85
Znaleziono:	65,88	7,82	3,72

Przykład II. 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-hydroksyfenylo)-piperydyna.

Roztwór 900 g 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny w 10 ml lodowatego kwasu octowego z dodatkiem 10 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego mieszano w temperaturze 25°C przez 24 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą, zakalizowano do pH 10 dodając wodorotlenku sodu, po czym wodny alka-

liczny roztwór ekstrahowano eterem dwuetylowym. Ekstrakty eterowe połączono, przemyto świeżymi porcjami wody i wysuszono. Wyniku usunięcia rozpuszczalnika na drodze odparowania pod obniżonym ciśnieniem otrzymano olej. Olej ten wykryształizował z octanu etylu. Po rekrytalizacji produktu z 95 ml octanu etylu otrzymano 640 mg 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-hydroksyfenylo)-piperydyny o temperaturze topnienia 207°C (rozkład).

Analiza dla $C_{15}H_{23}NO$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	77,21	9,94	6,0
Znaleziono:	76,94	9,76	5,89

Przykład III. 1,2,5-trójmetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyna.

Roztwór 10 g tetrafluoroboranu 1,5-dwumetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowego w 20 ml eteru dwuetylowego mieszano w temperaturze otoczenia z dodatkiem 100 ml 1,6 M roztworu metylolitu w eterze dwuetylowym przez 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną przemyto chlorkiem amonowym a następnie kilkakrotnie wodą i wysuszono. Po usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem otrzymano 9,4 g 1,2,5-trójmetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny.

Roztwór 790 mg tak otrzymanego produktu rozpuszczonego w 20 ml octanu etylu, zadano w trakcie mieszania 340 mg kwasu maleinowego. Powstały osad oddzielono przez odsączenie i wysuszono, stwierdzając, że otrzymanym związkiem jest maleinian 1,2,5-trójmetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyniowy o temperaturze topnienia 114–116°C.

Analiza dla $C_{22}H_{33}NO_5$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	67,49	8,50	3,58
Znaleziono:	67,29	8,24	3,88

Postępując zgodnie z przykładem II 1,1 g 1,2,5-trójmetylo-4-(n-propylo)-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny poddano reakcji z 25 ml 48% roztworu kwasu bromowodorowego i 25 ml lodowatego kwasu octowego otrzymując po wyodrębnieniu i oczyszczeniu na drodze rekrytalizacji ze 100 ml octanu etylu — 730 mg 1,2,5-trójmetylo-4-(n-propylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-piperydyny o temperaturze topnienia 214–215,5°C.

Analiza dla $C_{17}H_{25}NO$:

	% C	% H	% N
Obliczono:	78,11	10,41	5,36
Znaleziono:	78,07	10,13	5,22

Przykład IV. Rozdzielenie 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny.

3,3 g racemicznej 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenylo)-piperydyny o wzorze 5 i 5,03 g jednowodzianu kwasu (—)dwubenzoiło-d-winowego łączy się i rekrytalizuje ze zmieniających się ilości gorącego etanolu uzyskując różne wydajności rozdzielanych izomerów (tablica II).

15
Tablica II

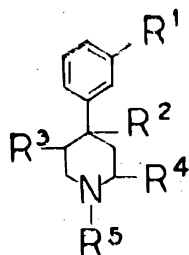
Etanol (ml)	Wydajność (g)	Wolna zasada (stosowano in NaOH)
90	8,64	
90	6,95	
100	6,06	
70	4,42	
70	3,29	t.t. 80,5—82°C [α] ₃₆₅ (-29·82°)
	1,68	[α] ₃₆₅ (+21·74°)

Każda z wyżej wymienionych rekrytalizacji była przeprowadzana etapami poczynszu od pierwszego wytrącenia. Tak więc każdy proces kolejnej rekrytalizacji jest następstwem kolejnego wytrącenia.

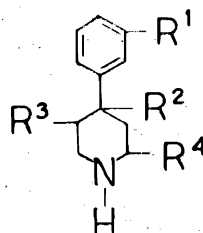
Ostatni wymieniony produkt o skręcalności (+) rekrytalizuje się dalej, poddając najpierw reakcji 1,56 g produktu z 2,37 g (+) jednowodnianu kwasu dwubenzoiło-d-winowego, a następnie rekrytalizacji z 50 ml gorącego etanolu. Otrzymuje się 3,23 g różnych izomerów o temperaturze topnienia 79,5—81°C, które następnie poddaje się reakcji z 1n NaOH uzyskując 1,18 g wolnej zasady, charakteryzującej się [α]₃₆₅ (+29,42).

Zastrzeżenia patentowe

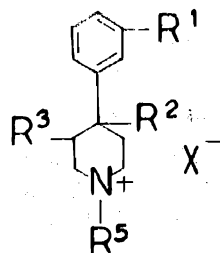
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-arylopiperydyn o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metoksyłową, R², R³ i R⁴ oznaczają niezależnie każdy grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, R⁵ oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla, grupę benzylową lub grupę o wzorze CH₂R⁶, gdzie



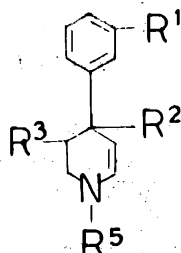
Wzór 1



Wzór 1A



Wzór 2



Wzór 3

16

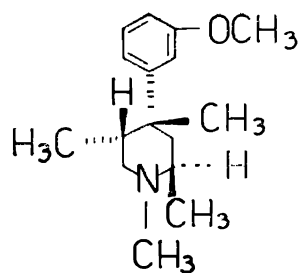
R⁶ oznacza grupę alkenylową o 2—7 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, jak również dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że sól iminową o wzorze 2, w którym R¹, R², R³ i R⁵ mają powyższe znaczenie, a X oznacza anion poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym o 1—5 atomach węgla, i ewentualnie następnie deeteryfikuje w przypadku gdy R¹ oznacza grupę metoksy w celu uzyskania związku, w którym R¹ oznacza grupę hydroksylową i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-metoksyfenilo)-piperidyny, poddaje się reakcji tetrafluoroboran 1,4,5-trójmetylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy z metylolitem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,4,5-tetrametylo-4-(3-hydroksyfenilo)piperidyny poddaje się reakcji tetrafluoroboran 1,4,5-trójmetylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy z metylolitem a następnie z lodowatym kwasem octowym i wodnym roztworem kwasu bromowodorowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,5-trójmetylo-4-n-propylo-4-(3-metoksyfenilo)piperidyny, poddaje się reakcji tetrafluoroboran 1,5-dwumetylo-4-n-propylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy z metylolitem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,2,5-trójmetylo-4-n-propylo-4-(3-hydroksyfenilo)piperidyny poddaje się reakcji tetrafluoroboran 1,5-dwumetylo-4-n-propylo-4-(3-metoksyfenilo)-3,4,5,6-tetrahydropirydyniowy z metylolitem, a następnie z lodowym kwasem octowym i wodnym roztworem kwasu bromowodorowego.



Wzór 5

