



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 211/12

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

11

**638 184**

21 Gesuchsnummer: 410/81

62 Teilgesuch von: 529/77

22 Anmeldungsdatum: 17.01.1977

24 Patent erteilt: 15.09.1983

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1983

73 Inhaber:  
CIBA-GEIGY AG, Basel

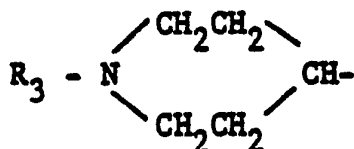
72 Erfinder:  
Dr. Georges Haas, Binningen  
Dr. Alberto Rossi, Oberwil BL  
Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen  
Dr. Oswald Schier, Oberwil BL

**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



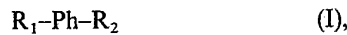
darstellt, in welchem  $R_3$  Wasserstoff bedeutet, Ph einen gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro und/oder Halogen substituierten p-Phenylrest bedeutet und  $R_2$  Niederalkyl darstellt, haben psychotrope, vor allem antidepressive Wirkungen und können als psychotrope Arzneimittelwirkstoffe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



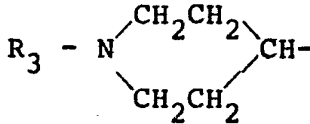
worin  $R'_1$  einen 4-(1-X-Piperidyl)-, 4-(1-X-Hydroxypiperidyl)-, 4-(1-X-Oxopiperidyl)- oder 4-(1-X-1,2,5,6-Tetrahydropyridyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, X einen  $\alpha$ -Aralkylrest bedeutet und  $R'_2$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl oder Oxoniederalkyl bedeutet, oder einem Salz davon, den Rest  $R'_1$  unter reduktiver Abspaltung des Restes X und einer vorhandenen Hydroxy- bzw. Oxo-Gruppe bzw. Reduktion einer Doppelbindung zu 4-Piperidyl reduziert, wobei gleichzeitig von Niederalkyl verschiedener Rest  $R'_2$  zu Niederalkyl reduziert wird.

## 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 Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro und/oder Halogen substituierten p-Phenylrest bedeutet und  $R_2$  einen Niederalkylrest darstellt, ausgenommen 4-(p-Methylphenyl)-piperidin, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R_1'$  einen 4-(1-X-Piperidyl)-, 4-(1-X-Hydroxypiperidyl)-, 4-(1-X-Oxopiperidyl)- oder 4-(1-X-1,2,5,6-Tetrahydropyridyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, X einen  $\alpha$ -Aralkylrest bedeutet und  $R_2'$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl oder Oxoniederalkyl bedeutet, oder einem Salz davon, den Rest  $R_1'$  unter reduktiver Abspaltung des Restes X und gegebenenfalls von Hydroxy bzw. Oxo oder Reduktion der Doppelbindung zu 4-Piperidyl reduziert, wobei gleichzeitig auch ein von Niederalkyl verschiedener Rest  $R_2'$  zu Niederalkyl reduziert wird, und gewünschtenfalls eine erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein erhältliches Salz in die freie Verbindung überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), worin  $R_1'$  4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl) und  $R_2'$  Niederalkyl bedeutet, ausgeht.

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 Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen monosubstituiertes p-Phenyl bedeutet,  $R_2$  geradkettiges Niederalkyl, 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 Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen bis Atomnummer 17 monosubstituiertes oder unsubstituiertes p-Phenyl bedeutet,  $R_2$  Niederalkyl 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.

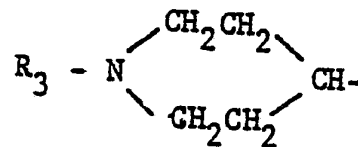
9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-(4-Äthyl-2-chlorphenyl)-piperidin oder ein Salz davon herstellt.

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.

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



worin  $R_1$  einen Rest der Formel



25 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, ausgenommen 4-(p-Methylphenyl)-piperidin, in freier Form oder in Salzform.

30 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.

Niederalkyl 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.

Niederalkoxy 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.

35 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 tetra- 40 benazinantagonistische Wirkung, die beispielsweise an der Ratte im Tetrabenazin-Katalepsietest in Dosen von 3–30 mg/kg i.p. nachgewiesen werden kann. Die neuen Verbindungen sind ferner besser verträglich als vorbekannte 45 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 Nor-

adrenalin-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. 4-(p-Methylphenyl)-piperidin ist aus Coll. Crech. Chem. Commun. 40, 3904ff. (1975) bekannt.

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, wie Butyl, Propyl oder vor allem Äthyl 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 in einer Verbindung der Formel



worin  $R_1'$  einen 4-(1-X-Piperidyl)-, 4-(1-X-Hydroxypiperidyl)-, 4-(1-X-Oxopiperidyl)- oder 4-(1-X-1,2,5,6-Tetrahydropyridyl)-rest bedeutet, Ph die angegebene Bedeutung hat, X einen  $\alpha$ -Aralkylrest bedeutet und  $R_2'$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl und Oxoniederalkyl bedeutet, oder einem Salz davon, den Rest  $R_1'$  unter reduktiver Abspaltung des Restes X und gegebenenfalls von Hydroxy bzw. Oxo oder Reduktion der Doppelbindung zu 4-Piperidyl reduziert, wobei gleichzeitig auch ein von Niederalkyl verschiedener Rest  $R_2'$  zu Niederalkyl reduziert wird und gewünschtenfalls die erhaltliche Verbindung in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt, ein erhaltliches Isomerengemisch (Racematgemisch) in die reinen Isomeren (Racemate) auftrennt, 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.

Der  $\alpha$ -Arylalkylrest X ist z. B. Benzyl.

Die reduktive Abspaltung des Restes X der Formel Ar-Y- wird in üblicher Weise bewirkt, insbesondere durch Umsetzung mit katalytisch erregtem Wasserstoff, wie durch Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. von gegebenenfalls sulfidiertem Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel.

Die Reduktion kann in üblicher Weise durch Umsetzung mit einem aus der Literatur jeweils als geeignet bekannten der genannten Reduktionsmittel erfolgen, insbesondere durch übliche Umsetzung mit, z. B. wie vorstehend angegeben, katalytisch erregtem Wasserstoff, 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 erhöhter Temperatur.

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)- $\delta$ -valerolactam und anschließende Reduktion der lactamischen Oxogruppe in üblicher Weise, z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid.

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 erhaltlichen, 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/Schwefelsäure-Gemisches, nitriert, in der erhaltenen 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 Natriumbis-(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 Säuren verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, 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-, Phenyl-, 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 diejenigen Ausführungsformen 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 Diastereoisomerengemische und Racematgemische können auf Grund 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. auf Grund 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 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 Gelatinekapseln, 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 pharmazeutischen 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

Eine Lösung von 13 g N-Benzyl-4-(2,4-dimethylphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin in 100 ml Essigsäure und 25 ml konzentrierter Salzsäure wird mit 0,6 g Palladium (5%ig auf Kohle) versetzt und bei Normaldruck bis zur Aufnahme von 3 Äquivalenten Wasserstoff hydriert. Dann filtriert man vom Katalysator ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Eindampfdruckstand wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert, wobei das rohe ölige 4-(2,4-Dimethylphenyl)-piperidin übergeht. Das Hydrochlorid schmilzt bei 283–285° (aus Äthanol-Äther).

Das Ausgangsmaterial kann durch Überführung von 34 g 4-Brom-m-xylol in die Brommagnesiumverbindung nach Grignard, Umsetzung derselben mit 38 g N-Benzyl-4-piperidon und anschließende Wasserabspaltung mittels Essigsäure-Salzsäure erhalten werden. Es siedet bei 0,05 mm Hg bei etwa 170°.

#### Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man, ausgehend von 17 g N-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-4-(4-äthylphenyl)-piperidin durch katalytische Hydrierung das 4-(4-Äthylphenyl)-piperidin-hydrochlorid vom Smp. 198–202° (aus Äther-Äthanol).

Das Ausgangsmaterial kann man herstellen durch Überführung von p-Bromäthylbenzol mit Magnesium in die Magnesiumverbindung und Umsetzung mit N-Benzyl-4-piperidon und anschließende Wasserabspaltung.

#### Beispiel 3

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben oder nach einer der in der Beschreibung erläuterten Verfahrensweisen kann man ferner herstellen:

- 4-(4-Äthyl-2-chlor-phenyl)-piperidin,  $K_p = 130^\circ$  (bei 0,065 mbar), Smp. (Hydrochlorid) = 245–260°,  
 4-(4-Isobutylphenyl)-piperidin, Smp. (Hydrochlorid) = 258–262°,  
 4-(4-Äthyl-3,5-dinitro-phenyl)-piperidin, sowie ferner  
 4-(4-n-Propylphenyl)-piperidin,  $K_p = 130\text{--}140^\circ$  (unter 0,065 mbar), Smp. (Hydrochlorid) = 228–230°,  
 4-(4-n-Butylphenyl)-piperidin,  $K_p = 170^\circ$  (unter 0,053 mbar), Smp. (Hydrochlorid) = 225–230°, sowie ferner  
 4-(4-Äthyl-3-chlor-phenyl)- und 4-(3,4-Dimethylphenyl)-piperidin.

#### Beispiel 4

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.

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

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

#### Herstellung

- Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker, einem Teil der  
 20 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  
 25 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 zuge-  
 30 mischt. Die erhaltene Mischung wird zu Tabletten von 250 ml mit Bruchkerbe(n) verpresst.