



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 211/36  
C 07 D 207/12  
C 07 D 223/06



# Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

## (12) PATENTSCHRIFT A5

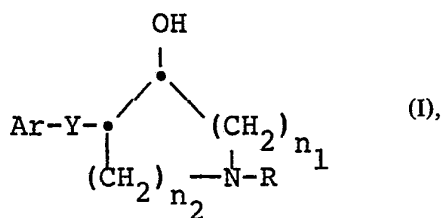
(11)

637 935

|                                       |                     |                |                          |
|---------------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| (21) Gesuchsnummer:                   | 7630/82             | (73) Inhaber:  | CIBA-GEIGY AG, Basel     |
| (62) Teilgesuch von:                  | 10501/77            |                |                          |
| (22) Anmeldungsdatum:                 | 29.08.1977          |                |                          |
| (30) Priorität(en):                   | 01.09.1976 LU 75701 |                |                          |
| (24) Patent erteilt:                  | 31.08.1983          |                |                          |
| (45) Patentschrift<br>veröffentlicht: | 31.08.1983          | (72) Erfinder: | Dr. Romeo Paioni, Riehen |

### (54) Verfahren zur Herstellung neuer Derivate von Perhydro-aza-heterocyclen.

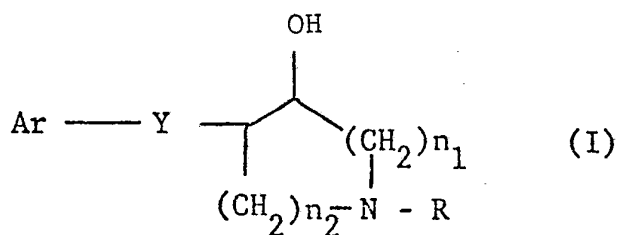
(57) Die neuen Derivate von Perhydro-aza-heterocyclen der Formel



worin R Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,  $n_1$  und  $n_2$  jeweils für die Werte 1 bis 3 stehen, wobei  $n_1 + n_2$  höchstens vier ist, und Ar einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, und deren Säureadditionssalze werden durch Reduktion von analogen Verbindungen, die anstelle der Hydroxygruppe einen Oxorest enthalten, und gewünschtenfalls anschliessende Salzbildung hergestellt. Die Verbindungen hemmen vor allem die Noradrenalin- und Serotoninaufnahme und können als Antidepressiva Verwendung finden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Derivate von Perhydro-aza-heterocyclen der Formel



worin

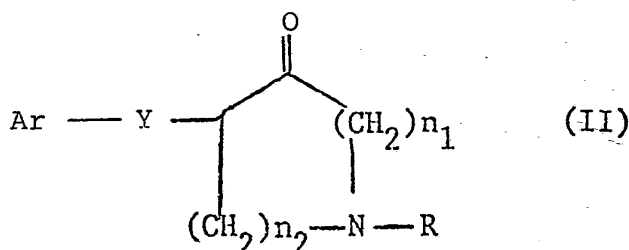
R Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

$n_1$  und  $n_2$  jeweils für die Werte 1 bis 3 stehen, wobei  $n_1 + n_2$  höchstens vier ist, und

Ar einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt,

und deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R, Ar, Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die unter der Formel I angegebene Bedeutung haben, reduziert, und gegebenenfalls eine erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die freie Verbindung der Formel I überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I, in denen R Wasserstoff, Niederalkyl oder Propargyl ist, Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Ar Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Anthryl ist, worin jeweils Phenyl oder ein aromatischer Ring von Naphthyl oder Anthryl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mononiederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Nitro oder Cyan substituiert ist, wobei diese Substituenten jeweils 1-, 2- oder 3fach vorhanden und entweder gleich oder verschieden sein können, und  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Säureadditionssalze herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I, in denen R Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Propargyl bedeutet, und worin Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und Ar Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl ist, wobei Phenyl, Naphthyl oder der aromatische Ring von Tetrahydronaphthyl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, N-Mononiederalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl substituiert ist, wobei Niederalkyl jeweils bis zu 4 C-Atome hat, oder durch Halogen, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyan substituiert ist, wobei diese Substituenten jeweils 1- oder 2fach vorhanden und entweder gleich oder verschieden sein können, und  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Säureadditionssalze herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I, in denen R Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Propargyl, und Ar Phenyl, Naphthyl oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl bedeutet, welche gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyan höchstens zweifach substituiert sind, wobei die genannten Substituenten aromatisch gebunden sind und jeweils einmal oder im Falle von Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen auch zweimal vorhanden und gleich oder voneinander verschieden sein können und Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Säureadditionssalze herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I, in denen R Wasserstoff, Niederalkyl oder Propargyl, und Ar Phenyl, Naphthyl oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl ist, wobei Phenyl, vorzugsweise höchstens zweifach, durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen, oder durch Trifluormethyl substituiert sein kann, wobei die genannten Substituenten gleich oder voneinander verschieden sein können, und Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Säureadditionssalze herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das cis-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethyl-phenoxy)-1-methyl-piperidin und dessen pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze herstellt.

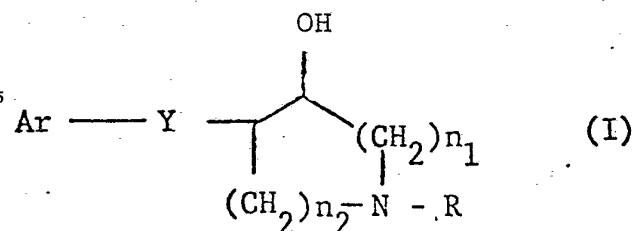
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das cis-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin und dessen pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden auf trennt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Gemisch der cis- und trans-Isomeren in die Verbindungen der cis- und trans-Konfiguration auf trennt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Derivate von Perhydro-aza-heterocyclen und deren Säureadditionssalzen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen entsprechen der Formel



worin

R Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

$n_1$  und  $n_2$  jeweils für die Werte 1 bis 3 stehen, wobei  $n_1 + n_2$  höchstens vier ist, und

Ar einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest R ist in erster Linie Niederkalkyl, kann aber auch Niederkalkenyl oder Niederkalkinyl sein.

Aromatische Kohlenwasserstoffreste sind insbesondere Phenyl, ferner Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, hydriertes Naphthyl wie 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl, Anthryl wie 1-, 2- oder 9-Anthryl, 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracenyl wie 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracen-1-yl oder 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracenyl wie 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracen-1-yl, -2-yl oder -9-yl. Substituenten im Phenylteil von Phenylniederkalkyl, Phenylniederkalkenyl und Phenylniederkalkinyl, oder in einem aromatischen Ring von Naphthyl der angegebenen Art oder in einem oder zwei aromatischen Ringen von Anthryl, 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracenyl oder 9,10-Dihydro-9,10-äthanoanthracenyl jeweils der oben angegebenen Art sind z. B. gegebenenfalls, wie durch Halogen, substituiertes Niederkalkyl, wie Niederkalkyl oder Trifluormethyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederkalkoxy, Methylendioxy oder Halogen, und/oder gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, verestertes Carboxy, z. B. Niederkalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy, z. B. gegebenenfalls N-substituiertes Carbamoyl, wie Carbamoyl, N-Mononiederkalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederkalkyl-carbamoyl, weiter z. B. Nitro oder Cyan, wobei die angegebenen Reste jeweils 1-, 2- oder 3fach vorhanden und entweder gleich oder verschieden voneinander sein können und substituierte Reste einen oder mehrere Substituenten in irgendwelchen der zur Substitution geeigneten Stellungen aufweisen können.

Substituenten von Niederkalkyl, sowie Niederkalkenyl oder Niederkalkinyl sind z. B. gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederkalkoxy, Phenylloxy und/oder Halogen, oder gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, verestertes Carboxy, z. B. Niederkalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy, z. B. Carbamoyl, N-Mononiederkalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederkalkyl-carbamoyl, oder Cyan.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung enthalten mit «nieder» bezeichnete Reste und Verbindungen vorzugsweise bis zu 7, insbesondere bis zu 4, Acylreste bis zu 5 Kohlenstoffatome.

Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendeten Allgemeinbegriffe haben z. B. folgende Bedeutungen:

Niederkalkyl kann unverzweigt oder, insbesondere am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom, verzweigt sein und ist z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl.

Niederkalkenyl enthält eine oder mehrere Doppelbindungen und ist z. B. Allyl, 1- oder 2-Methylallyl oder 3,3-Dimethylallyl, während Niederkalkinyl z. B. Propargyl bedeutet.

Niederkalkoxy ist z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy oder tert.-Butyloxy, ferner n-Pentyloxy oder Neopentyloxy.

Halogen ist insbesondere Chlor oder Brom, kann aber auch Fluor, ferner Jod sein.

Niederkalkoxycarbonyl ist z. B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, während N-Mononiederkalkyl- und N,N-Diniederkalkyl-carbamoyl z. B. N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Äthylcarbamoyl, N-Äthyl-N-methyl-carbamoyl oder N,N-Diäthylcarbamoyl ist.

Niederkalkoxy-niederkalkyl ist z. B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, 2-Methoxyäthyl, 2-Äthoxyäthyl, 1-Methoxy-2-propyl, 1-Äthoxy-2-propyl oder 1-äthoxy-2-butyl, wobei Niederkalkoxy vom Verknüpfungskohlenstoffatom des Niederkalkylteils vorzugsweise durch mindestens 2, üblicherweise 2 bis 3 Kohlenstoffatome getrennt ist.

Halogenniederkalkyl ist z. B. Fluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, 2-Chloräthyl oder 2-Bromäthyl.

Carboxyniederkalkyl ist z. B. Carboxymethyl, 2-Carboxy-äthyl oder 1-Carboxy-2-propyl, während Niederkalkoxycarbonylniederkalkyl z. B. Methoxycarbonylmethyl, 2-Methoxy-carbonyläthyl, 1-Methoxycarbonyl-2-propyl, 1-Äthoxycarbonyl-2-butyl, 1-Äthoxycarbonyl-3-butyl, 2-Äthoxycarbonyläthyl oder 1-Äthoxycarbonyl-2-propyl ist.

Gegebenenfalls N-substituiertes Carbamoylniederkalkyl ist z. B. Carbamoylmethyl, Carbamoyläthyl, 1-Carbamoyl-2-propyl, N-Methylcarbamoylmethyl, N-Äthylcarbamoylmethyl, N,N-Dimethylcarbamoylmethyl, 2-N-Methylcarbamoylmethyl, 2-N-Äthylcarbamoyläthyl, 2-N,N-Dimethylcarbamoyläthyl, 1-N-Methylcarbamoyl-2-propyl oder 1-N,N-Dimethylcarbamoyl-2-propyl.

Cyanniederkalkyl bedeutet z. B. Cyanmethyl, 1- oder 2-Cyanäthyl, 3-Cyanpropyl und 1-Cyan-2-propyl.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch annehmbare, nichttoxische Säureadditionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen, wie aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Anthranilsäure, 4-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxy-äthansulfonsäure, Äthylensulfonsäure, 4-Chlorbenzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Sulfanilsäure oder Cyclohexylaminsulfonsäure. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind unter den freien Verbindungen und unter den Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können in Form von Isomerengemischen, z. B. von Gemischen von Verbindungen der cis- und trans-Konfiguration, oder von einheitlichen Isomeren, z. B. der cis- oder der trans-Konfiguration, ferner in Form von Racematen oder optischen Antipoden vorliegen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften; insbesondere besitzen sie antidepressive Wirksamkeiten, was anhand von entsprechenden pharmakologischen Versuchen nachgewiesen werden kann. So bewirken diese Substanzen eine Hemmung der Noradrenalinaufnahme, wie z. B. mittels der Hemmung der durch 3-Hydroxy-4-methyl- $\alpha$ -methyl-phen-äthylamin bewirkten Entleerung von Noradrenalin im Rattenhirn [A. CARLSSON, H. CORRODI, K. FUXE und T. HOEFELT: Europ. J. Pharmacol. 5, 367 (1969)] nach peroraler Verabreichung von 100 mg/kg gezeigt werden kann. Weiter bewirken sie eine Potenzierung von serotoninen Effekten, die sich mittels Potenzierung des durch 5-Hydroxytryptophan induzierten Kopftremors an der Maus nach intraperitonealer Verabreichung von 3 bis 100 mg/kg nachweisen lässt. Insbesondere ist diesen Substanzen eine Hemmung der Serotoninaufnahme zu eigen, wie sich mittels der Hemmung der durch 2-Hydroxy-4-methyl- $\alpha$ -äthyl-phen-äthylamin bewirkten Entleerung von Serotonin [A. CARLSSON et al.: Europ. J. Pharmacol. 5, 357 (1969)] im Rattenhirn nach peroraler Verabreichung von Dosen von 3 bis 100 mg/kg zeigen lässt.

Diese pharmakologischen Eigenschaften charakterisieren die neuen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze als Antidepressiva, die in Form von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Depressionen verschiedener Art verwendet werden können.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R Wasserstoff, Niederalkyl oder Propargyl ist, Y obige Bedeutung hat und Ar Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Anthryl der angegebenen Art ist, worin jeweils Phenyl oder ein aromatischer Ring von Naphthyl oder Anthryl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Mononiederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Nitro oder Cyan substituiert ist, wobei diese Substituenten gegebenenfalls jeweils 1-, 2- oder 3fach vorhanden sind und entweder gleich oder verschieden voneinander sein können, und  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  obige Bedeutung haben, sowie von deren Säureadditionssalzen, insbesondere von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen.

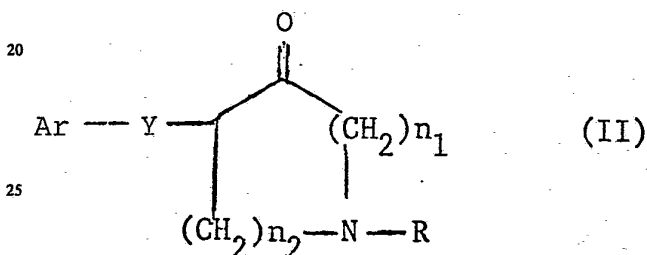
Die Erfindung betrifft besonders die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Propargyl bedeutet, und worin Y obige Bedeutung hat und Ar Phenyl, Naphthyl oder Tetrahydronaphthyl ist, wobei Phenyl, Naphthyl oder der aromatische Ring von Tetrahydronaphthyl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, N-Niederalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl substituiert ist, wobei Niederalkyl jeweils bis zu 4 C-Atome hat, oder durch Halogen, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyan substituiert ist, wobei diese Substituenten gegebenenfalls jeweils 1- oder 2fach vorhanden sind und entweder gleich oder verschieden sein können, und  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  obige Bedeutung haben, sowie von deren Säureadditionssalzen, insbesondere von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen.

Die Erfindung betrifft vor allem die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl oder Isopropyl, ferner Propargyl, und Ar Phenyl, Naphthyl oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl bedeutet, welche gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Trifluormethyl, Carbamoyl, Nitro oder Cyan höchstens zweifach substituiert sind, wobei die genannten Substituenten aromatisch gebunden sind und gegebenenfalls jeweils einmal oder im Falle von Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen auch zweimal vorhanden sind und gleich oder voneinander verschieden sein können, Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  obige Bedeutung haben, Y jedoch vorzugsweise Sauerstoff und  $n_1 + n_2$  zusammen 3 bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen, insbesondere von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R Wasserstoff oder Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder Propargyl, und Ar Phenyl, Naphthyl oder 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl ist, wobei Phenyl vorzugsweise höchstens zweifach durch Niederalkyl, insbesondere Methyl, Niederalkoxy, insbesondere Methoxy, oder Halogen, insbesondere Chlor, Fluor oder Brom höchstens zweifach, oder durch Trifluormethyl substituiert sein kann, wobei die genannten Substituenten gleich oder voneinander verschieden sein können, und Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die obige Bedeutung haben, Y jedoch vorzugsweise Sauerstoff,  $n_1$  und  $n_2$  zusammen 3, und  $n_1$  vor allem 1 und  $n_2$  2 bedeutet, sowie von deren Säureadditionssalzen, insbesondere von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von cis-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethyl-phenoxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethyl-phenoxy)-1-methyl-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethyl-phenoxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethyl-phenoxy)-1-methyl-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(m-chlor-phenoxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(m-chlor-phenoxy)-1-methyl-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(1-naphthyloxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(1-naphthyloxy)-1-methyl-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyloxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyloxy)-1-methyl-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(p-fluor-phenoxy)-piperidin, cis-3-Hydroxy-4-(p-fluor-phenoxy)-1-methyl-piperidin, sowie deren Säureadditionssalzen, insbesondere pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin R, Ar, Y,  $n_1$ ,  $n_2$  sowie  $n_1 + n_2$  die unter der Formel I angegebene Bedeutung haben, reduziert.

Die Reduktion kann z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie etwa Raney-Nickel, Platin, Palladiumschwarz oder Kupferchromit, erfolgen, wobei man ein geeignetes Lösungsmittel, etwa ein Niederalkanol, wie z.B. Äthanol oder Isopropanol einsetzt, und bei normalem, besonders aber unter erhöhtem Wasserstoffdruck hydriert. Als Reduktionsmittel kann ferner in Anwendung der Methode nach Meerwein-Ponndorf-Verley ein Metallalkanolat, etwa ein Erdmetallalkanolat, wie z.B. Aluminiumisopropylat, in Gegenwart des entsprechenden Alkohols, verwendet werden, wobei dieser auch als Lösungsmittel eingesetzt wird. Auch Alkalimetalle, z.B. Natriummetall in einem Niederalkanol, wie Äthanol, oder ein Amalgam, z.B. Natriumamalgam, in Wasser oder wässrigen Niederalkanolat eignen sich als Reduktionsmittel.

Die Reduktion kann ferner mittels Raney-Nickel in wässriger oder wässrig-alkalischer Lösung erfolgen. Mittels solcher Verfahrensbedingungen ist eine stereospezifische Reduktion möglich, indem nämlich im erhaltenen Reduktionsendprodukt, welches ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren darstellt, der Anteil des einen oder des anderen Isomeren erhöht ist oder sogar überwiegt.

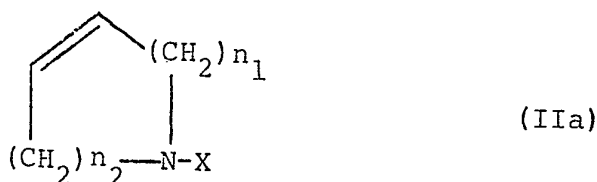
So ist es z.B. möglich, durch Reduktion einer Verbindung der Formel II mittels Raney-Nickel in wässrigen Alkalien, z.B. in Natronlauge, vorzugsweise während mehrerer Stunden, ein Reduktions-Endprodukt zu erhalten, in welchem der Anteil des cis-Isomeren erhöht ist oder sogar überwiegt, während die Reduktion mittels eines Amalgams, etwa eines Alkaliamalgams, wie 4%igem Natriumamalgam, etwa in wässriger Lösung, z.B. während mehrerer Stunden unter Eiskühlung und Rühren mit nachfolgender Zugabe einer anorganischen Base, etwa von Natriumbicarbonat und weiterem mehrstündigem Rühren, ein Reduktions-Endprodukt liefert, in welchem der Anteil des trans-Isomeren erhöht ist oder sogar überwiegt.

Auch die Verwendung von Organometallhydriden der Übergangsmetalle, etwa der des Zinns, z.B. Diphenylzinnhydrid, in einem wasserfeuchten ätherartigen Lösungs-

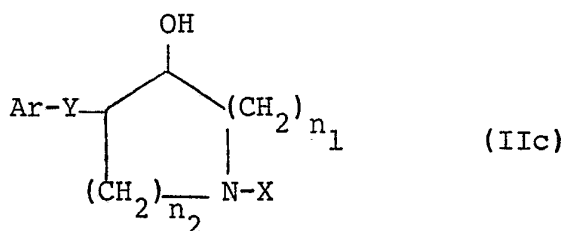
mittel, wie Diäthyläther, eröffnet die Möglichkeit der stereospezifisch verlaufenden Reduktion im vorstehend erläuterten Sinne.

Vor allem aber eignen sich als Reduktionsmittel komplexe Hydride, z. B. Alkalimetallborhydride wie Natriumborhydrid, Bromwasserstoffverbindungen, wie Diboran, oder Alkalimetallaluminiumhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, und insbesondere Alkalimetall-triniederalkylborhydride und verwandte Borverbindungen, wie Kalium-tris-(sek.-butyl)-borhydrid bzw. Lithium-tris-(triäthylsilyl)-borhydrid, welche in einem inerten Lösungsmittel ätherartigen Charakters, wie Dioxan, Diäthyläther oder insbesondere Tetrahydrofuran, oder im Falle der Verwendung von Natriumborhydrid auch in einem wasserfreien Alkanol oder dessen Gemisch mit Tetrahydrofuran, oder auch in wässrig-niederalkanolischer Lösung zur Anwendung gelangen können. Während bereits bei der Reduktion mit Kaliumborhydrid das Verhältnis der entstandenen cis-Verbindung zur trans-Verbindung ca. 2 zu 1 beträgt, wird bei der Reduktion mit Kalium-tris-(sek.-butyl)-borhydrid (K-selectride) in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}$  bis ca.  $+40^{\circ}$  praktisch ausschliesslich die entsprechende cis-Verbindung erhalten.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können nach an sich bekannten Methoden erhalten werden. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel IIa



worin X eine leicht abspaltbare Gruppe, wie die Benzyl-oxycarbonyl- oder Trichloräthoxycarbonylgruppe, bedeutet, mit einem Oxidationsmittel, etwa einer Peroxidverbindung, z. B. mit Wasserstoffperoxid, in Methylenchlorid in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid zur entsprechenden 3,4-Epoxidverbindung oxidieren, letztere anschliessend mit einem Alkalimetallsalz einer Verbindung der Formel IIb Ar-Y-H (IIb), in welcher Ar und Y die unter der Formel I angegebene Bedeutung haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IIc



umsetzen, dann die an das Stickstoffatom gebundene Gruppe X, z. B. durch Hydrogenolyse oder Reduktion, abspalten, anschliessend das nun am Stickstoffatom befindliche Wasserstoffatom in an sich bekannter Weise, z. B. durch direkte Alkylierung, durch Umsetzung mit einem niederen Oxalkan, wie Formaldehyd, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Ameisensäure, oder auch in zwei Stufen durch Einführung einer Niederalkanoyl-, wie der Formylgruppe und Reduktion mittels eines komplexen Hydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid, durch einen von Wasserstoff verschiedenen definitionsgemässen Rest R ersetzen und schliesslich die Hydroxygruppe zum Oxorest oxidieren.

Falls ein Ausgangsstoff der allgemeinen Formel II gewünscht wird, in welchem R Wasserstoff ist, wird die vorge-

nannte Oxidation vor der Abspaltung des Restes X durchgeführt und anschliessend der Rest X abgespalten.

Die vorgenannte Oxidation kann beispielsweise nach der Methode von Pfitzner und Moffat, vgl. J. Amer. Chem. Soc. 85, 3027 (1963) und 87, 5661-70 und 5670-78, besonders 5675 (1965) mittels Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid, z. B. in Gegenwart von Pyridin und Trifluoressigsäure, weiter nach der Methode von Albright und Goldman, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2416 (1967) mittels Dimethylsulfoxid und Acetanhydrid, nach der Methode von Corey und Kim, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972) mittels N-Chlor-succinimid und Dimethylsulfoxid, oder nach der Methode von Oppenauer durch Umsetzung mit Aluminium-tri-tert.-butoxid in Gegenwart eines Überschusses an einem Keton, wie Aceton oder Cyclohexanon, durchgeführt werden.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die neuen Verbindungen in freier Form oder in der ebenfalls von der Erfindung umfassten Form ihrer Salze, wobei die neuen Verbindungen oder Salze davon auch als Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon vorliegen können. Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit basischen Mitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen und diese wiederum, sofern sie saure Substituenten, wie phenolische Hydroxylgruppen oder Carboxylgruppen enthalten, mit geeigneten starken basischen Stoffen in Salze mit Basen übergeführt werden. Andererseits können erhaltene freie Basen mit organischen oder anorganischen Säuren, z. B. mit den oben genannten Säuren, Säureadditionssalze bilden. Zur Herstellung von Säureadditionssalzen sowie Salzen mit Basen werden insbesondere solche Säuren und Basen verwendet, die sich zur Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen eignen.

Diese oder andere Salze, insbesondere Säureadditionssalze der neuen Verbindungen, wie z. B. Pikrate oder Perchlorate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und reinigt, und aus den Salzen wiederum die Basen freisetzt.

Die neuen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, als optische Antipoden oder Racemate, oder sofern sie mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch als Racematgemische vorliegen.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Diastereoisomeren in bekannter Weise, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Racemate aufgetrennt werden.

Erhaltene Racemate lassen sich nach an sich bekannten Methoden in die Antipoden zerlegen, z. B. durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, durch Behandeln mit geeigneten Mikroorganismen oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säure, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Salzgemisches, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, in die diastereomeren Salze, aus denen die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, O,O'-Di-p-toluyweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endprodukte der Formel I als reine Isomeren oder Isomerengemische. Solche können z. B. Gemi-

sche von Verbindungen der cis- und trans-Konfiguration sein.

Isomeregemische der vorstehenden Art werden auf übliche Weise, z. B. mittels Kristallisation und/oder Chromatographie-Methoden, etwa mittels einer Silica-Gel-Säule unter Verwendung üblicher Lösungsmittelgemische als Eluiermittel in die reinen Isomeren getrennt. Erhaltene cis-Isomere lassen sich in üblicher Weise in trans-Isomere umwandeln, z. B. durch Behandlung der Lösung eines cis-Isomeren etwa in Essigsäure oder Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen von Schwermetallsalzen, etwa Quecksilberacetat, oder durch Behandeln einer Lösung der cis-Isomeren in einem Kohlenwasserstoff, etwa Benzol mit Azoverbindungen, etwa Azodiisobutyronitril und nachfolgender Behandlung mit einer Lösung von Jod in einem Lösungsmittel, z. B. einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Nitrobenzol. Ferner kann die Umwandlung durch Behandeln einer Lösung der cis-Verbindung in einer Säure, etwa Essigsäure, die geringe Mengen einer starken Säure, etwa Perchlorsäure enthält, bewirkt werden.

Erhaltene trans-Isomere können auf übliche Weise in die cis-Isomeren, etwa durch Bestrahlen einer Lösung der trans-Isomeren in einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol, welches einen Aktivator, etwa Diphenylsulfid enthalten kann, mittels kurzwelligem Licht, etwa dem einer Quecksilberdampf-Hochdrucklampe, umgewandelt werden. Ferner kann man eine in der trans-Konfiguration vorliegende Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  obige Bedeutung hat, z. B. Acyl bedeutet, durch Einwirkung eines Niederalkanols, etwa Äthanol, in Gegenwart eines Alkalisalzes, z. B. Kaliumacetat, oder eines Erdalkalisalzes, z. B. Calciumcarbonat, in die entsprechende Verbindung der cis-Konfiguration umwandeln.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet, oder bei denen eine Reaktionskomponente gegebenenfalls in Form ihrer Derivate, wie Salze vorliegt.

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, z. B. können Ausgangsstoffe in der cis- oder der trans-Konfiguration vorliegen.

Die neuen Verbindungen können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, die sich zur enteralen, z. B. oralen oder rektalen, oder zur parenteralen Verabreichung eignen und eine therapeutische wirksame Menge des Wirkstoffes gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen, enthalten, wobei die Trägerstoffe anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. So verwendet man Tabletten oder Gelatine kapseln, welche den Wirkstoff, d. h. eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben, zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und/oder Schmiermitteln, z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, enthalten. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z. B. Stärken, Agar, Algin-säure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel enthalten. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von

Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonisch wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen 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 wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Drägiert-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,5 mg/kg und etwa 50 mg/kg, für Warmblüter mit einem Gewicht von etwa 70 kg, insbesondere zwischen etwa 0,05 und etwa 3,0 g.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

1,44 g (0,005 Mol) des im Beispiel 1f) beschriebenen 1-Methyl-4-(3,4-dimethylphenoxy)-3-piperidonhydrat-hydrochlorid werden mit 5 ml 1n Natronlauge und 30 ml Äther geschüttelt, bis alles gelöst ist. Die Ätherphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zwecks Trocknen zweimal mit 5 ml Benzol versetzt und eingedampft, und anschliessend in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Dann lässt man bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 20 ml einer 0,5-m-Lösung von Kalium-tri-sec.-butylborhydrid (0,01 Mol) in Tetrahydrofuran zutropfen, rührt das Reaktionsgemisch anschliessend noch 3 Stunden bei Raumtemperatur und dampft es dann auf ca.  $\frac{2}{5}$  seines Volumens ein. Der Rückstand wird in einem Eis-Wasser-Bad auf 0° gekühlt, tropfenweise mit 24 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen werden vereinigt, mit 0,1n Salzsäure, dann mit 0,1n Natronlauge und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid kristallisiert, wobei man das cis-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenyl)-1-methyl-piperidin vom Smp. 127–129° erhält.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 83,1 g (1 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin werden in 300 ml Benzol gelöst. In diese Lösung werden 83 g Natriumhydrogencarbonat eingetragen, das Gemisch unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0° gekühlt und innerhalb einer Stunde bei dieser Temperatur mit 332 ml einer 50%igen Lösung von Chlorameisensäure-benzylester in Toluol (1 Mol) tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch  $2\frac{1}{2}$  Stunden bei 0° gerührt und anschliessend auf 1,5 Liter Eiswasser gegossen. Die Benzolphase wird abgetrennt, die wässrige Phase 3mal mit 250 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt; anschliessend werden die vereinigten organischen Phasen mit 1n Salzsäure, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert und liefert das 1-Carbobenzyloxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin vom Siedepunkt 102–113°/0,01 mm Hg.

b) 108,5 g (0,5 Mol) 1-Carbobenzyloxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin werden in 1000 ml Dichloräthan gelöst und por-

tionenweise mit 182 g (0,9 Mol) 85%iger m-Chlor-perbenzoesäure versetzt. Die leicht exotherme Reaktion wird mit einem Wasserbad auf Raumtemperatur gehalten. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch, in dem sich eine weisse Suspension bildet, noch 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die ausgefallene m-Chlor-benzoesäure abfiltriert, das Filtrat nacheinander mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, dann mit Eisen-(II)-sulfatlösung, dann mit 0,1n Natronlauge und schliesslich mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das als gelbliches Öl zurückbleibende 3,4-Epoxy-1-carbobenzyloxy-piperidin ist spektroskopisch und dünnschicht-chromatographisch einheitlich und kann ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet werden. Bei der Destillation dieser Verbindung im Hochvakuum beim Siedepunkt 145–146°/0,4 mm Hg, tritt zum Teil Zersetzung ein.

c) 116,5 g (0,5 Mol) 3,4-Epoxy-1-carbobenzyloxy-piperidin werden zusammen mit 122 g (1 Mol) 3,4-Dimethylphenol und 500 ml 2n Natronlauge (1 Mol) in 2000 ml Acetonitril gelöst. Das Reaktionsgemisch wird während 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und im Wasserstrahlvakuum auf ca.  $\frac{1}{3}$  des Volumens eingeeengt. Anschliessend wird die Lösung mit 2000 ml Wasser verdünnt, 3mal mit je 300 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit 2n Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhält als Rückstand ein Gemisch von trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin und trans-4-Hydroxy-3-(3,4-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin als gelbliches Öl erhalten. Die beiden Isomeren werden durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Verwendung von Benzol mit allmählich steigendem Zusatz von Essigsäureäthylester als Eluiermittel getrennt, wobei man als erste Hauptfraktion und Hauptprodukt das trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin und schliesslich nach Mischfraktionen reines trans-4-Hydroxy-3-(3,4-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin isoliert. Beide Isomere fallen als blassgelbe Öle an.

d) 71,8 g (0,2 Mol) trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin werden in 1000 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 5,0 g eines 5%igen Palladium-auf-Kohle-Katalysators bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator mittels Diatomeenerde abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die rohe Base kristallisiert aus Methanol-Äther und liefert das trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-piperidin vom Smp. 125–127°. Das daraus mit Fumarsäure bereitete neutrale Fumarat kristallisiert aus Äthanol-Äther; Smp. 175–177°.

e) 8,85 g (0,04 Mol) trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-piperidin werden in 20 ml Ameisensäure gelöst und mit 10 ml einer 35%igen wässrigen Formaldehyd-Lösung behandelt. Das Gemisch wird während 4 Stunden auf 80° erhitzt und anschliessend nach dem Erkalten im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und mit einer ca. 6n Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol sauer gestellt. Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum abgedampft, der ölige Rückstand in 300 ml Wasser gelöst und 2mal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit konz. Natronlauge stark alkalisch eingestellt, dann 3mal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird 1mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in einem Überschuss von äthanoli-

scher Chlorwasserstofflösung gelöst und das Hydrochlorid mit Äther ausgefällt, wobei man amorphes trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin-hydrochlorid erhält.

f) 2,0 g (0,0085 Mol) trans-3-Hydroxy-4-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin werden zusammen mit 6,0 g (0,03 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 0,745 g (0,094 Mol) Pyridin in 20 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst. Das Gemisch wird mit einem Eis-Wasser-Bad auf 0° gekühlt und mit 1,6 g (0,014 Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Das Kühlbad wird anschliessend entfernt und die weisse Suspension bei Raumtemperatur 3 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,5 g (0,03 Mol) Oxalsäure in 10 ml Methanol versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch im Eis-Wasser-Bad auf 0° gekühlt, mit 400 ml Wasser verdünnt und der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Die wässrige Phase des Filtrates wird mit konz. wässriger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und 3mal mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum auf ca.  $\frac{1}{4}$  des Volumens eingeeengt. Hierauf wird die Lösung mit ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung sauer gestellt und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und aus Aceton kristallisiert, wobei man das 1-Methyl-4-(3,4-dimethylphenoxy)-3-piperidon-hydrat-hydrochlorid vom Smp. 123–125° erhält.

#### Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch Reduktion von 1,44 g (0,005 Mol) 1-Methyl-4-(2,3-dimethylphenoxy)-3-piperidon-hydrat-hydrochlorid das cis-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin, das nach Umkristallisation aus Methylenchlorid bei 80–82° schmilzt. Das daraus durch Behandlung mit Fumarsäure bereitete neutrale Fumarat kristallisiert aus Methanol/Äther, Smp. 159–161°.

Der Ausgangsstoff wird wie folgt hergestellt:

a) Analog zu der im Beispiel 1c) beschriebenen Verfahrensweise erhält man aus 50 g (0,21 Mol) 3,4-Epoxy-1-carbobenzyloxy-piperidin und 53,8 g (0,42 Mol) 2,3-Dimethylphenol das trans-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-1-carbobenzyloxy-piperidin als bräunliches Öl.

b) Die analog zu Beispiel 1d) mit 50,8 g (0,143 Mol) dieses Produktes durchgeführte Hydrierung liefert trans-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-piperidin. Die Base wird aus Methanol-Äther kristallisiert, Smp. 127–129° und liefert durch Umsetzung mit Fumarsäure ein aus Methanol-Äther kristallisierendes neutrales Fumarat, Smp. 176–178°.

c) Analog zu der im Beispiel 1e) beschriebenen Verfahrensweise wird aus 5,6 g (0,025 Mol) trans-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-piperidin durch Umsetzung mit Formaldehyd und Ameisensäure das trans-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin als amorpher Schaum erhalten. Durch Behandeln der Base mit einer etwa 6n Lösung von Chlorwasserstoff in Äther erhält man ein amorphes Hydrochlorid.

d) Analog zu der im Beispiel 1f) beschriebenen Verfahrensweise erhält man aus 1,7 g (0,0072 Mol) trans-3-Hydroxy-4-(2,3-dimethylphenoxy)-1-methyl-piperidin, 5,1 g (0,0247 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,63 g Pyridin und 1,36 g Trifluoressigsäure in 20 ml trockenem Dimethylsulfoxid das 1-Methyl-4-(2,3-dimethylphenoxy)-3-piperidon-hydrat-hydrochlorid als kristalline Substanz vom Smp. 138–140° (Zersetzung).