

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

53821

Patent dodatkowy
do patentu 53691

Zgłoszono: 16. XII. 1964

Pierwszeństwo: 20. XII. 1963 dla zastrz.
2, 4, 5
22. V. 1964 dla zastrz. 3
(Szwajcaria)

Opublikowano: 30. VIII. 1967

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d

63/18

UKD

Współtwórcy wynalazku: Dr Ernst Jucker, dr Anton Abnöther, dr Jean-Michel Bastian, dr Erwin Rissi, dr Andre Stoll

Właściciel patentu: Sandoz A. G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo (4,5) cyklohepta (1,2-b) tiofenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu.

Według patentu nr 53691 pochodne 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową, albo R_3 i R_4 razem tworzą grupę czterometylenową lub pięciometylenową, albo R_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R_3 wraz z R_1 lub R_2 tworzą razem grupę dwu-, trój- lub czterometylenową wytwarza się na drodze kondensacji 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu ze związkiem Grignarda o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie po pochodnej 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, którą poddaje się następnie odszczepieniu wody.

Wynalazek dotyczy wytwarzania sposobem według patentu nr 53691 nowych pochodnych 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową lub R_4 oznacza niższą grupę alkilową, a R_3 z R_2 oznacza grupę trój- lub czterometylenową, ewentualnie R_3 z R_1 oznaczają grupę dwu- lub trójmetylenową, przy czym zawsze

2

jeden z podstawników R_1 i R_2 jest atomem wodoru.

Według wynalazku otrzymuje się nowe związki o ogólnym wzorze 1 w ten sposób, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on o wzorze 2 poddaje się reakcji z magnezoorganicznym związkiem chlorowcowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami.

Proces prowadzi się na przykład następująco: wiórki magnezowe zalane czterohydrofuranem lub eterem dwuetylowym, zadaje się roztworem zasadowo podstawionej pochodnej chlorowcoalkilowej w czterohydrofuranie lub eterze dwuetylowym.

W sposobie według wynalazku jako zasadowo podstawione pochodne halogenoalkilowe można stosować: haloidki 3-dwualkiloaminopropylowe, jak np. haloidki 3-dwumetyloamino- lub 3-dwuetyloaminopropylowe, haloidki 3-dwumetyloamino-2-metylopropylowe, haloidki 1-alkilopiperidyl- (3)- lub 1-alkilopirolidyl- (3)-metylowe lub haloidki 1-alkilopirolidyl- (3)- lub 1-alkilopiperidyl- (2)-etylowe, przy czym jako haloidki wchodzi w rachubę

chlorki, bromki lub jodki, a jako reszty alkilowe reszta metylowa, etylowa lub izopropylowa.

Dodatek małych ilości bromku etylenu, bromku etylu lub jodku metylu i śladów jodu przyspiesza wytwarzanie związków Grignarda. Mieszanie reakcyjną ogrzewa się ewentualnie pod chłodnicą zwrotną celem doprowadzenia reakcji do końca.

Zamiast wiórów magnezowych można również stosować stop miedziowo-magnezowy (według Gilmana).

Roztwór Grignarda zadaje się w temperaturze 0–30° rozpuszczonym w czterohydrofuranie lub eterze dwuetylowym 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onem i miesza jeszcze przez pewien czas w temperaturze pokojowej, ewentualnie ogrzewa następnie do wrzenia.

Tak otrzymane produkty reakcji hydrolizuje się w dogodny sposób, na przykład przez zadanie lodowato zimnym roztworem chlorku amonowego. Powstają związki o ogólnym wzorze 4, które mogą być wyodrębnione znanymi metodami.

Ze związków o ogólnym wzorze 4 otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1 przez traktowanie środkami odczepiającymi wodę. Jako środki odczepiające wodę stosuje się na przykład kwasy mineralne, silne kwasy organiczne, bezwodnik kwasu octowego, chlorek tionylu lub tlenochlorek fosforu. Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami w znany sposób przez traktowanie kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Korzystnymi w stosowaniu terapeutycznym solami są na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, maloniany, fumarany, maleiniany, winiany, jablczany, sześciowodorobenzoesany lub p-toluenosulfoniany.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi organicznymi lub nieorganicznymi kwasami wyróżniają się silnym działaniem neuroleptycznym i antydepresyjnym przy niewielkiej toksyczności. Hamują one aktywność motoryczną, spontaniczną oraz wzmożoną przez podanie amfetaminy, jak również warunkowe i emocjonalne reakcje zwierząt doświadczalnych. Związki te posiadają również właściwości antycholinergiczne i antagonistyczne w stosunku do rezerpiny oraz potęgują działanie noradrenaliny.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku mogą więc znaleźć zastosowanie przy leczeniu schorzeń psychicznych, psychoz i neuroz oraz różnych form depresji. Mogą one być stosowane bezpośrednio jako leki lub w postaci preparatów do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Celem otrzymania odpowiednich postaci preparatów łączy się je z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd. do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd., do czopków: naturalne lub utwardzone oleje i woski. Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące,

ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itd.

Stosowany jako substancja wyjściowa 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on, związek dotychczas nieznan, można otrzymywać w następujący sposób:

Fosfania 2-tienylo-dwuetylowy kondensuje się z kwasem o-aldehydoftalowym w odpowiednim bezwodnym organicznym rozpuszczalniku i w obecności alkalicznego środka kondensującego. Otrzymany kwas 2-[2-tienylo]-[(2)-winylo]-benzoesowy redukuje się do kwasu 2-[2-tienylo]-[(2)-etylo]-benzoesowego i poddaje wewnątrz cząsteczkowemu zamknięciu pierścienia, przy czym otrzymuje się 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on.

Jako środek redukujący stosuje się, na przykład amalgamat sodowy w uwodornionym alkoholu, a jako środek kondensujący do zamknięcia pierścienia, kwas polifosforowy lub siarkowy.

Wprowadzenie wiązania podwójnego do pozycji 9,10 przeprowadza się na przykład w ten sposób, że 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on ogrzewa się z imidem bromobursztynowym w absolutnym czterochlorku węgla i w obecności katalitycznych ilości nadtlenu benzoilu, a następnie produkt reakcji oczyszcza się za pomocą ziemi okrzemkowej, uwalnia od rozpuszczalnika i ogrzewa się z trójalkilaminą.

W następujących przykładach, które wyjaśniają wykonanie sposobu według wynalazku, jednak nie ograniczają jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury te są skorygowane.

Przykład I. a) 4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol

2,2 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się 15 ml absolutnego czterohydrofuranu i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 10,8 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu w ten sposób, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa następnie mieszanie do wrzenia w ciągu 1 godziny. Podczas chłodzenia wkrapla się następnie w temperaturze 20° w ciągu 15 minut roztwór 8,2 g 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 30 ml absolutnego czterohydrofuranu i ogrzewa dalej w ciągu 30 minut do wrzenia.

Po ochłodzeniu mieszanki reakcyjnej wlewa się ją do 250 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku amonowego, dodaje 200 ml chlorku metylenu i sączy całość przez bardzo czystą ziemię okrzemkową. Po oddzieleniu fazy organicznej wytrząsa się wodny roztwór jeszcze dwa razy z chlorkiem metylenu, przemywa połączone roztwory chlorku metylenu wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje przy ciśnieniu 15 mm słupa rtęci. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu lub mieszaniny etanol-heksan. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 121–122°.

b) 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

4 g 4-(3-dwumetyloaminopropyl)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu w 250 ml bezwodni-

ka kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 6 godzin do wrzenia. Po oddestylowaniu około 200 ml rozpuszczalnika wlewa się do pozostałości podczas mieszania do 1200 ml wody, przesącza wodny roztwór przez bardzo czystą ziemię okrzemkową, alkalizuje silnie za pomocą 20% ługu sodowego i ekstrahuje alkaliczny roztwór trzy razy eterem. Połączone, przemyte wodą i osuszone nad siarczanem magnezowym wyciągi eterowe odparowuje się.

Otrzymaną pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen destyluje w temperaturze 160—165° przy ciśnieniu 0,1 mm słupa rtęci. Malonian: Roztwór 3,8 g 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 10 ml izopropanolu zadaje się gorącym roztworem 1,4 g kwasu malonowego w 10 ml izopropanolu i po ochłodzeniu odsącza wytrąconą sól. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-izopropanol malonian topnieje w temperaturze 142—143° (z rozkładem).

Stosowany jako produkt wyjściowy 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

Fosfonian 2-tienylodwuetylowy

133 g chlorku tienylu o temperaturze wrzenia 73—75° przy 15 mm słupa rtęci ogrzewa się do temperatury 150°, po czym podczas mieszania wkrapla się powoli w tej temperaturze 175 g świeżo destylowanego fosforynu trójetylowego i ogrzewa do temperatury 160—170° jeszcze dalsze 2 godziny, stosując mieszanie. Mieszaninę reakcyjną destyluje się następnie w wysokiej próżni. Otrzymuje się fosfonian 2-tienylodwuetylowy, który wrze w temperaturze 120—124° przy ciśnieniu 0,06 słupa rtęci.

Kwas 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy

Do roztworu 117 g fosfonianu 2-tienylodwumetyloformamidu dodaje się 30 g sproszkowanego, dobrze osuszonego metylanu sodowego, przy czym roztwór ogrzewa się do temperatury 45—50°. Kolbę wstawia się do łaźni z lodem i wkrapla roztwór 80 g kwasu o-aldehydoftalowego w 200 ml dwumetyloformamidu w ten sposób żeby temperatura utrzymywała się między 35—40°, po czym miesza się w ciągu 30—60 minut w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę reakcyjną zadaje się podczas dobrego chłodzenia 1600 ml wody o temperaturze 10—15°, przy czym wydziela się czerwony olej. Całość alkalizuje się węglanem potasowym, przy czym olej znowu się rozpuszcza, następnie wytrząsa czerwono-brunatny roztwór trzy razy z benzenem i zakwasza ostrożnie wodny roztwór w temperaturze 10—15° za pomocą kwasu solnego do wartości pH=4. Po kilku godzinach stania w lodówce odsącza się wytrącony kwas 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy, suszy i przekrystalizowuje z benzenu. Temperatura topnienia otrzymanego kwasu wynosi 133—135°.

Ługi macierzyste wytrząsa się trzy razy z chlorkiem metylenu, fazę organiczną suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje przy ciśnieniu 15 mm słupa rtęci. Pozostałość krystalizuje się z benze-

nu, przy czym otrzymuje się jeszcze dalszą porcję kwasu 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego o temperaturze topnienia 133—135°.

Kwas 2-[2-tienylo (2)-etylo]-benzoesowy

7,5 g sodu stapia się pod bezwodnym toluenem, po czym wkrapla podczas częstego wstrząsania 375 g czystej rtęci w ten sposób, żeby toluen wrzał. Następnie ogrzewa się mieszaninę stosując mieszanie do temperatury 120—140°. Po oddestylowaniu całego toluenu chłodzi się do temperatury 50°. Jednorodny amalgamat zalewa się następnie roztworem 20 g kwasu 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego w 150 ml 95% etanolu i wytrząsa mieszaninę w ciągu 30 minut. Następnie oddziela się rtęć, przemywa dwukrotnie etanolem i rozcieńcza połączone etanolowe roztwory 1200 ml wody. Roztwór sączy się przez bardzo czystą ziemię okrzemkową, zakwasza kwasem solnym i chłodzi do temperatury 5°. Po kilku godzinach sączy się wytrącony kwas 2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowy i krystalizuje z mieszaniny chloroformu i heksanu. Temperatura topnienia otrzymanego kwasu wynosi 110—111°.

9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on

59 ml 84% kwasu fosforowego i 86 g pięciotlenku fosforu miesza się w temperaturze 125—130° w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się w tej temperaturze 20 g sproszkowanego kwasu 2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowego w ciągu 30 minut.

Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 125—130°, wlewa do 1000 ml wody, sączy roztwór przez bardzo czystą ziemię okrzemkową i ekstrahuje trzy razy chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się 2n roztworem węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym, odparowuje rozpuszczalnik i destyluje pozostałość w wysokiej próżni, przy czym 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on przechodzi w temperaturze 125—140° przy ciśnieniu 0,05 słupa rtęci jako zielony olej $n_D^{24} = 1,6559$.

4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on

W celu uzyskania podwójnego wiązania w pozycji 9,10 postępuje się w ten sposób, że mieszaninę 32,1 g 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu, 26,7 g imidu N-bromobursztynowego i 0,3 g nadchlorku benzoilu w 250 ml absolutnego czterochlorku węgla ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury 50° sączy się mieszaninę reakcyjną przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm słupa rtęci. Otrzymaną oleistą pozostałość ogrzewa się następnie w ciągu 2 godzin z 200 ml trójetyloaminy podczas mieszania. Po odparowaniu trójetyloaminy zadaje się roztwór trzy razy 2 n kwasem solnym i dwa razy wodą. Po osuszeniu roztworu nad siarczanem magnezowym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on przechodzi w temperaturze 173—180° przy ciśnie-

niu 0,1 mm słupa rtęci jako olej i krystalizuje po oziębieniu. Temperatura topnienia 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu po przekrystalizowaniu z etanolu wynosi 109–110°.

Przykład II. 4-(2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen 2,2 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się 15 ml czterohydrofuranu i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu się reakcji wkrapla się roztwór 12,6 g chlorku 2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylowego w 15 ml czterohydrofuranu w ten sposób, żeby rozpuszczalnik wrzał i ogrzewa dalej jeszcze w ciągu 1½ godziny do wrzenia. Następnie wkrapla się w temperaturze 20° w ciągu 15 minut roztwór 8,2 g 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 20 ml czterohydrofuranu i ogrzewa stosując mieszanie przez dalsze ¾ godziny do temperatury 40°.

Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do 250 ml 20% roztworu chlorku amonowego, rozcieńcza 200 ml chlorku metylenu i sączy przez ziemię okrzemkową o wysokiej czystości. Po oddzieleniu fazy organicznej wytrząsa się roztwór wodny trzy razy z chlorkiem metylenu, połączone roztwory chlorku metylenu przemycywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 15 mm słupa rtęci.

Oleisty 4-(2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylo)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol rozpuszcza się następnie w 200 ml kwasu solnego (1:1), kwaśny roztwór przemycywa dwa razy eterem i alkalizuje silnie ługiem sodowym podczas chłodzenia. Wodny roztwór wytrząsa się trzy razy z chlorkiem metylenu, roztwory chlorku metylenu przemycywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod ciśnieniem słupa rtęci 15 mm. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i zadaje izopropanolowym roztworem kwasu salicylowego. Po ochłodzeniu odsąca się wytrącony salicylan 4-(2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen i przekrystalizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia salicylanu 4-(2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylideno)-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu wynosi 167–169°.

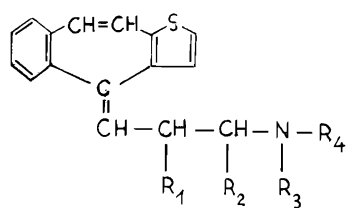
Przykład III. 4-[3-dwumetyloaminopropyl]-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol

2,2 g magnezu aktywowanego jodem zalewa się 15 ml absolutnego eteru dwuetylowego i zadaje kilkoma kroplami bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się roztwór 10,8 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylowego w 20 ml absolutnego eteru dwuetylowego i ogrzewa mieszaninę do wrzenia w ciągu 1 godziny. Podczas chłodzenia wkrapla się następnie w temperaturze 20° w ciągu

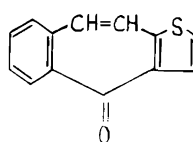
15 minut roztwór 8,2 g 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 30 ml absolutnego eteru dwuetylowego i ogrzewa w ciągu dalszych 30 minut do wrzenia. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie I pod a). Temperatura topnienia wynosi 121–122°.

Zastrzeżenia patentowe

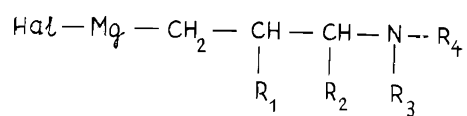
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_3 i R_4 — niższą grupę alkilową, albo R_4 oznacza niższą grupę alkilową, R_3 z R_2 oznacza grupę trój- lub czterometylenową, lub R_3 i R_1 oznaczają grupę dwu- lub trójmetrylenową, przy czym zawsze jeden z podstawników R_1 i R_2 oznacza atom wodoru przez reakcję 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu z magnezoorganicznym związkiem chlorowcowym, hydrolizę otrzymanego produktu i następne odszczepienie wody, według patentu nr 53691 **znamienny tym**, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu o wzorze 2 poddaje się reakcji z magnezoorganicznym związkiem chlorowcowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, utworzony produkt hydrolizuje do pochodnej 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4 w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 3 stosuje się chlorek 3-dwumetyloaminopropylomagnezowy.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 3 stosuje się chlorek 2-[1-metylopiperydylo-(2)]-etylomagnezowy.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem magnezoorganicznym, ewentualnie otrzymanym w obecności małych ilości jodu „i” lub bromku etylenu, bromku etylu lub jodku metylu, prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak eter dwumetylowy lub czterohydrofuran.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odszczepianie wody ze związków o wzorze 4 prowadzi się za pomocą kwasu mineralnego, mocnego kwasu organicznego, bezwodnika kwasu octowego, chlorku tlenylu i/lub tlenochlorku fosforu.



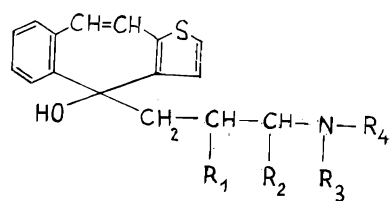
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4