

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTCHRIFT 147 537

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. <sup>3</sup>
(11)	147 537	(44)	08.04.81	3(51) C 07 D 211/14
(21)	AP C 07 D / 217 246	(22)	29.11.79	
(31)	965 137	(32)	29.11.78	(33) US

---

(71) siehe (73)

(72) Zimmerman, Dennis M., US

(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

---

(54) Verfahren zur Herstellung von  
1,2,4,5-Tetra-alkyl-4-aryl-piperidinen

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetra-alkyl-4-aryl-piperidinen, die zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems geeignet sind und als schmerzstillendes Mittel verwendet werden können. Zur Herstellung von beispielsweise 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin wird 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat mit einer 1,6-molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether umgesetzt. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Ammoniumchloridlösung wird die organische Schicht abgetrennt.

Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetra-alkyl-4-aryl-piperidinen

---

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetra-alkyl-4-aryl-piperidinen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Von 4-Arylpiperidinen ist seit langem bekannt, daß sie eine wertvolle Klasse von Verbindungen darstellen, die zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems von Tieren fähig sind. Mehrere 4-Phenylpiperidine mit verschiedenen Substituenten im Piperidinring sind bekannt.

Von McElvain et al. ist in J. Am. Chem. Soc., 80, 3915 bis 3923 (1958) 1,3,4-Trimethyl-4-(o-methoxyphenyl)piperidin (s. S. 3923) beschrieben. Diese Verbindung wird als Nebenprodukt bei der Synthese von 1,4-Dimethyl-4-(alpha-methoxyphenyl)-piperidin gewonnen. Die letztgenannte Verbindung gehört zu der Klasse von 1,4-Dialkyl-4-arylpiperidinen gemäß US-PS 2 892 842.

In US-PS 3 043 845 sind die Verbindungen 1-Methyl-3-benzoyl-4-phenylpiperidin und 1-Methyl-3-(alpha-hydroxy-alpha-methylbenzyl)-4-phenylpiperidin angegeben.

Über ein anderes 1,2,3-Trialkyl-3-arylpiperidin wird in US-PS 2 892 842 als Analgetikum berichtet.

In US-PS 3 080 372 findet sich eine Reihe von 1-Aroylalkyl-3,4-dialkyl-4-arylpiperidinen, die sich als Depressoren des Zentralnervensystems eignen.

Eine Reihe von 1-substituierten 2,3-Dialkyl-3-arylpiperidinen findet sich in den US-PS 3 324 139, 3 325 502 und 3 574 219. Ein 4-Alkyl-4-arylpiperidinderivat ist jedoch nicht beschrieben. Außerdem findet sich darin kein Hinweis auf Tetra-alkyl-4-arylpiperidine.

Die US-PS 4 081 450 bezieht sich auf eine Gruppe von 1,3,4-Trialkyl-4-arylpiperidinen. Tetra-alkylpiperidine der nunmehr beanspruchten Art sind jedoch nicht erwähnt.

Eine Reihe von 1,2,3-Trialkyl-3-arylpiperidinen ist von Kugita et al. in J. Med. Chem., 8, 313 (1965) und von Jacoby et al. in J. Med. Chem., 17, 453 (1974) beschrieben. Es findet sich darin jedoch kein Hinweis auf Tetra-alkylpiperidine der nunmehr beanspruchten Art. Vielmehr fehlt in diesen Literaturstellen jeder Anhaltspunkt für die nunmehr beanspruchte Erfindung.

Verschiedene 1,3,4-Trialkyl-3-arylpiperidine sind von Kugita et al. in J. Med. Chem., 7, 298 (1963) beschrieben. Wiederum fehlt jeder Hinweis auf Tetra-alkyl-4-arylpiperidine der nunmehr beanspruchten Art.

Verschiedene 1,4-Dialkyl-4-arylpiperidine, die einen weiteren Alkylsubstituenten in 2- oder 3-Stellung enthalten können, sind aus US-PS 3 936 468 bekannt. Ein Hinweis auf die nunmehr beanspruchten Verbindungen kann dieser Patentschrift jedoch nicht entnommen werden.

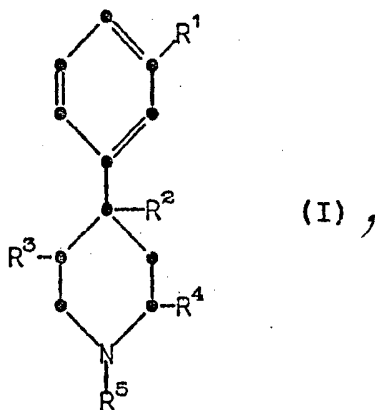
Vor kurzem wurde gefunden, daß eine Alkylgruppe in 3-Stellung des Piperidinrings für eine besonders gute biologische Wirkung von Bedeutung ist und ferner, daß durch die Trennung der optischen Isomeren Verbindungen erhalten werden, die eine Narkotikumagonistenwirksamkeit und Agonisten-Antagonisten-Mischwirksamkeit haben, vergleiche US-PS 4 081 450.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung neuer 4-Arylpiperidine, die im Piperidinring höher substituiert sind als alle bisher bekannten Verbindungen auf diesem Gebiet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetra-alkyl-4-arylpiperidinen,, die sich als Analgetika eignen. Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4-Phenylpiperidinen der Formel



worin bedeuten

$R^1$  Wasserstoff oder eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe,

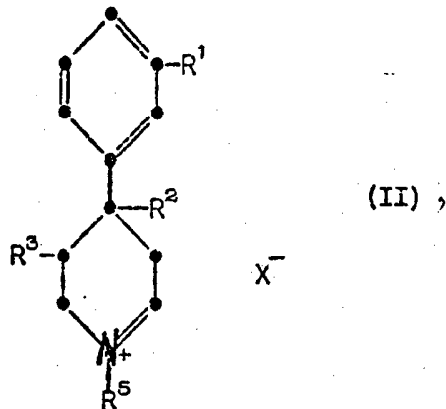
$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$ , die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

R<sup>5</sup>

eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder die Gruppe

CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

und der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Iminiumsalz der Formel

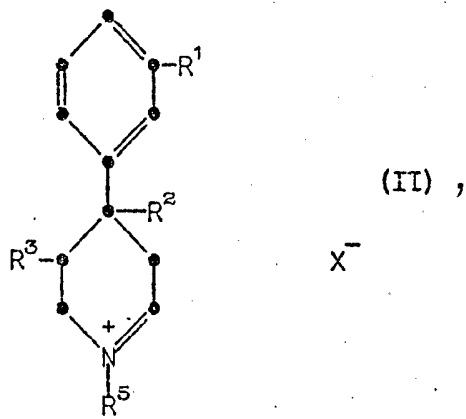


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und X ein Anion darstellt, mit einem Alkylierungsmittel mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen umgesetzt wird.

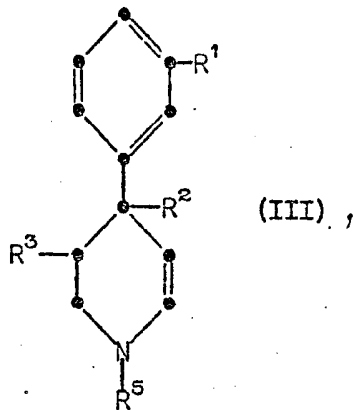
Im Rahmen der Erfindung liegen ferner pharmazeutische Zubereitungen, die die durch die obige Formel definierten analgetisch wirksamen Verbindungen in Kombination mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthalten. Diese Zubereitungen eignen sich für die Behandlung von Schmerzzuständen und verwandten Störungen des Zentralnervensystems (CNS).

Zur Behandlung von Schmerzzuständen wird einem Tier eine analgetisch wirksame Menge eines 4-Phenylpiperidins der obigen Formel verabreicht.

Das Verfahren zur Herstellung der Ausgangsstoffe für die Herstellung der Analgetika der obigen Formel wird im folgenden beschrieben. Im einzelnen handelt es sich dabei um ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropyridiniumsalzen der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und X<sup>-</sup> ein Anion darstellt, wobei eine Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Überschuß einer Säure, -HX, umgesetzt wird.

Wie bereits erwähnt, können die Reste  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  untereinander gleiche oder voneinander verschiedene Alkylreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten. Beispiele hierfür sind die folgenden Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, n-Pentyl und Isopentyl. Bevorzugte Piperidine sind solche, in deren Formel  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  n-Alkylgruppen sind, beispielsweise n-Propylgruppen. Eine besonders bevorzugte Gruppe von Piperidinen der Formel (I) sind Verbindungen, in deren Formel  $R^3$  eine Methyl- oder Ethylgruppe und  $R^2$  und  $R^4$  untereinander gleiche oder voneinander verschiedene n-Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeuten.

Der Rest  $R^5$  in der Formel (I) kann eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Pentyl, Isohexyl, 2,3-Dimethylheptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, n-Decyl und 2,3-Diethylhexyl sein. Eine bevorzugte Gruppe von Alkylsubstituenten innerhalb der Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen umfaßt Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isobutyl und n-Pentyl.

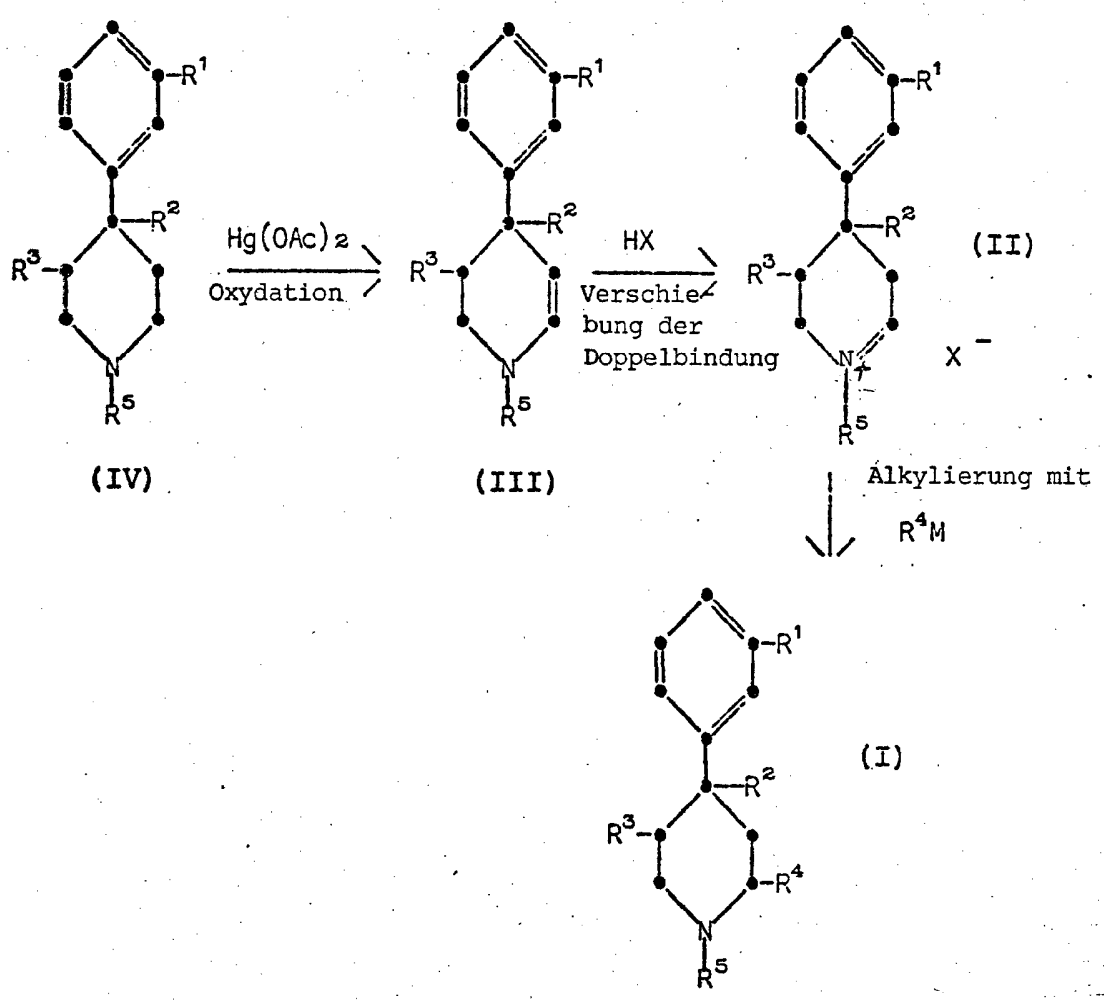
$R^5$  kann außerdem eine Alkenyl- oder Cycloalkylmethylgruppe der Formel  $CH_2R^6$  sein, worin  $R^6$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht. Zu Beispielen für in Betracht kommende Alkenylgruppen gehören Allyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Pentenyl, 3-Heptenyl und 5-Hexenyl. Zu im allgemeinen verwendete Cycloalkylmethylgruppen gehören Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl und Cyclohexylmethyl.

Zu der Gruppe von Verbindungen der Formel (I) gehören auch die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze. Bei diesen Salzen handelt es sich um solche, die mit den üblicherweise verwendeten anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Brom-

wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure und verwandten Säuren hergestellt werden. Auch organische Säuren können zur Ausbildung der unter die Formel (I) fallenden Salze verwendet werden, und zu den in üblicher Weise verwendeten organischen Säuren gehören Essigsäure, Maleinsäure, Picrinsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure und verwandte Säuren. Die Piperidine der Formel (I) bilden außerdem mit einer Vielzahl von Alkylierungsmitteln, z. B. Methylchlorid, Ethylbromid, Allyliodid und Dimethylsulfat, quaternäre Ammoniumsalze.

Die Tetra-alkylpiperidine der Formel (I) werden aus in 1-,3-,4-Stellung trisubstituierten Piperidinen erhalten, indem sie zuerst mit einem dehydrierenden Oxidationsmittel umgesetzt werden, wodurch in 1-, 3- und 5-Stellung trisubstituierte 1,4,5,6-Tetrahydropyridine gebildet werden, worauf eine Wanderung der Doppelbindung durch Salzbildung unter Bildung eines reaktionsfähigen Zwischenprodukts erfolgt, das für ein Alkalimetallalkylierungsmittel aufnahmefähig ist, und schließlich eine Alkylierung mit diesem Alkalimetallalkylierungsmittel durchgeführt wird. Das beschriebene Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht werden:





In den vorstehenden Formeln haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen. X steht für ein Anion und M bedeutet ein Kation, z. B. ein Alkalimetallkation.

Die zur Herstellung der tetrasubstituierten Piperidine der Formel (I) erforderlichen Ausgangsmaterialien sind in 1-, 3- und 4-Stellung trisubstituierte 4-Arylpiperidine der Formel (IV). Diese Verbindungen können nach dem Verfahren der US-PS 4 081 450 erhalten werden. Die trisubstituierten Piperidine werden mit einem Oxidationsmittel umgesetzt, das das Piperidin zu einem in 1-, 4- und 5-Stellung trisubstituierten 4-Aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridin der Formel (III) zu dehydrieren vermag. Bei dem als Ausgangsmaterial verwendeten Piperidin handelt es sich um ein cyclisches tertiäres Amin, das sich durch Umsetzung mit 4 mol Mercuriacetat in 5-prozentiger wäßriger Essigsäure nach dem allgemeinen Verfahren von Leonard et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 439 (1955); 78, 3457 (1956) und 78, 3463 (1956) ohne weiteres zu dem entsprechenden Enamin oxidieren läßt. Wird die Umsetzung bei etwa 50 bis 150 °C durchgeführt, dann ist sie normalerweise innerhalb von 6 bis 10 Stunden praktisch vollständig abgelaufen. Das gebildete Enamin, nämlich ein trisubstituiertes 4-Aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridin, Formel (III), wird im allgemeinen durch Zersetzen etwa noch vorhandenen Oxidationsmittels und etwaiger Nebenprodukte, im Fall von Mercuriacetat durch Zugabe von überschüssigem Schwefelwasserstoff zum Reaktionsgemisch und anschließendes Filtrieren der Mischung zur Entfernung des gefällten Komplexes aus Mercuriacetat und Mercurisulfid, gewonnen. Danach wird das Filtrat alkalisch gemacht, beispielsweise durch Zugabe einer Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, und das Produkt wird mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Diethylether, Dichlormethan oder Ethylacetat, extrahiert.

Das so gewonnene Tetrahydropyridin kann, falls erwünscht, durch übliche Verfahren, wie Chromatographie oder Destillation, weiter gereinigt werden. Als Beispiele für solche durch diese Oxidation hergestellten 1,4,5,6-Tetrahydropyridine der Formel (III) seien genannt:

1,4-Dimethyl-5-ethyl-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin,

1,4-Di-n-propyl-5-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin,

1-Benzyl-4,5-dimethyl-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin,

1-Allyl-4-n-butyl-5-n-propyl-4-(3-hydroxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin und

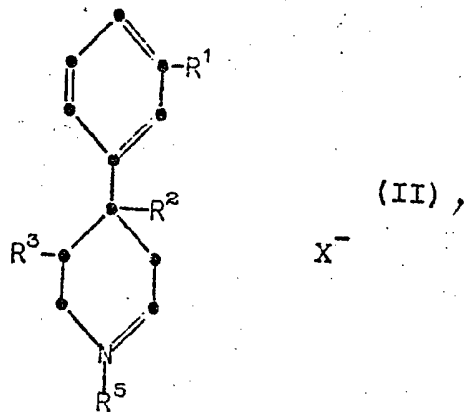
1-Cyclopropylmethyl-4-ethyl-5-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin.

Die Umsetzung des so gebildeten trisubstituierten 4-Aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridins der Formel (III) mit einer Säure führt zur Salzbildung bei gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung unter Bildung eines Iminiumsalzes, nämlich eines in 1-, 4- und 5-Stellung trisubstituierten 4-Aryl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumsalzes der Formel (II). Für diese Salzbildung und Verschiebung der Doppelbindung können beliebige anorganische und organische Säuren verwendet werden, und zu üblicherweise verwendeten Säuren gehören Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Perchlorsäure, Schwefelsäure, Tetrafluorborsäure, Phosphorsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Die Bildung des Iminiumsalzes der Formel (II) erfolgt im allgemeinen durch einfaches Lösen des entsprechenden in 1-, 4- und 5-Stellung trisubstituierten 4-Aryl-1,4,5,6-

tetrahydropyridins der Formel (III) in einem Überschuß der entsprechenden Säure und Stehenlassen des Reaktionsgemisches während einiger Minuten bei einer Temperatur von 0 bis 30 °C. Das Iminiumsalz kristallisiert normalerweise aus der sauren Lösung aus und kann durch Filtrieren gewonnen werden. Beispielsweise kann ein Tetrahydropyridin, wie 1-Cyclopropylmethyl-4-ethyl-5-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin, in einer Säure, wie Tetrafluorborsäure, gegebenenfalls unter Verwendung eines Colösungsmittels, wie Diethylether oder Ethylacetat, gelöst werden, worauf sich das Iminiumsalz sofort bildet und in etwa 1 Stunde aus der Lösung auskristallisiert. Durch Filtrieren des Reaktionsgemisches wird das entsprechende Iminiumsalz, beispielsweise 1-Cyclopropylmethyl-4-ethyl-5-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat, erhalten. Das so gebildete Salz kann, falls erwünscht, durch Umkristallisieren aus Lösungsmitteln, wie Ethylacetat, Ethanol oder Aceton, weiter gereinigt werden.

Die auf diese Weise ausgebildeten Iminiumsalze der Formel (II) sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung der biologisch wirksamen Verbindungen der Formel (I). Solche Iminiumsalze entsprechen der Formel



worin bedeuten:

- $R^1$  Wasserstoff oder eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe,
- $R^2$  und  $R^3$  untereinander gleiche oder voneinander verschiedene Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
- $R^5$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $CH_2R^6$ , worin  $R^6$  für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und  $X^-$  ein Anion wie das von Chlor, Brom, Iod, Perchlorsäure, Tetrafluorbor-säure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure oder Salpetersäure darstellt.

Das als Zwischenprodukt gebildete Iminiumsalz der Formel (II) wird dann durch Umsetzung mit einem Alkylidreagens mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen alkyliert. Mit einem "Alkylidreagens" ist jedes Reagens gemeint, das eine Quelle für nucleophile Alkylcarbaniongruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden kann. Beispielhaft für solche Reagenzien sind die Alkalimetallalkylmetallide mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Butyllithium, Ethyl-natrium, Methyllithium, n-Propylkalium, Isobutyllithium und Iospentyl-natrium. Zu weiteren Alkyliden gehören Grignard-Reagenzien mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methylmagnesiumbromid und n-Butylmagnesiumbromid, sowie Dialkyl-lithiumcuprate mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Diethyl-lithiumcuprat.

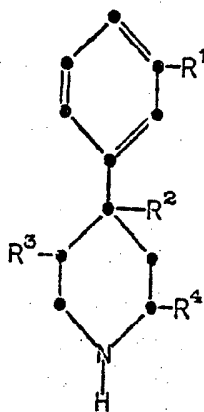
Die Alkylierungsreaktion zur Herstellung der tetrasubstituierten Piperidine der Formel (I) erfolgt durch Vermischen eines Alkyldreagens mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen mit einem in 1-, 4- und 5-Stellung trisubstituierte 4-Aryl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumsalz. Das Alkyldreagens wird meistens in mehr als 1-molarem Überschuß, beispielsweise in einem Überschuß von 1 bis 100 mol im Verhältnis zu dem Iminiumsalz, eingesetzt. Die Alkylierung kann in vielen verschiedenen organischen Lösungsmitteln, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Benzol, Dichlormethan oder Dioxan, durchgeführt werden. Normalerweise ist die Umsetzung in etwa 1 bis 10 Stunden praktisch vollständig abgelaufen, wenn sie bei einer Temperatur von 20 bis 40 °C durchgeführt wird. Das Produkt, ein tetrasubstituiertes 4-Arylpiperidin der Formel (I), läßt sich ohne weiteres durch Zersetzung von etwa nichtumgesetztem Alkylierungsmittel, beispielsweise durch Waschen des Reaktionsgemisches mit wäßrigem Ammoniumchlorid, isolieren. Die organische Schicht wird dann abgetrennt, und das Lösungsmittel wird verdampft, wodurch das in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierte 4-Arylpiperidin der Formel (I) erhalten wird. Diese Verbindung kann, falls erforderlich, durch übliche Arbeitsweisen, wie Chromatographieren, Destillieren oder Kristallisieren, weiter gereinigt werden.

Die Piperidine der Formel (I) sind, wie bereits erwähnt, basische Verbindungen und bilden als solche Salze mit den verschiedensten Säuren. Die mit anorganischen und organischen Säuren gebildeten pharmazeutisch annehmbaren Salze stellen eine weitere Ausführungsform der Erfindung dar. Die in Betracht kommenden Salze sind solche, die im wesentlichen genau so wenig toxisch sind, wie die freien Basen, mit denen sie erhalten wurden. Diese Salze werden durch Umsetzung des tetrasubstituierten 4-Arylpiperidins mit einer etwa äquimolaren Menge oder einem Überschuß einer Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Malein-

säure, Essigsäure oder Citronensäure, hergestellt. Die so erhaltenen Salze sind hochkristallin und lassen sich deshalb leicht durch Umkristallisieren aus Lösungsmitteln, wie Ethanol, Wasser oder Ethylacetat, reinigen. Die Behandlung eines Piperidiniumsalzes mit einer Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, führt zu der freien Base.

Zur Erfindung gehört auch die Herstellung der quaternären Piperidiniumsalze durch Umsetzung der freien Piperidinbasen mit einem Alkylierungsmittel, wie Methylchlorid, Dimethylsulfat und Ethylbromid. Auch diese Salze sind hochkristallin und lassen sich leicht durch Umkristallisieren aus üblichen Lösungsmitteln reinigen.

Nicht alle der biologisch wirksamen Piperidine der Formel (I) müssen direkt aus in 1-, 3- und 4-Stellung trisubstituierten 4-Arylpiperidinen hergestellt werden. Es ist auch möglich, einfach ein 2,4,5-Trialkyl-4-arylpiperidin zu alkylieren. Die letztgenannte Verbindung wird aus einem in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-Arylpiperidin gemäß der Erfindung erhalten, dessen Substituent in 1-Stellung unter Bildung eines Zwischenprodukts der Formel



(IA),

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, entfernbar ist. Zu Beispielen für leicht entfern-  
bare Substituenten in 1-Stellung gehören die Methyl-  
und Benzylgruppe. Beispielsweise kann 1-Benzyl-4,5-di-  
methyl-4-phenylpiperidin durch Umsetzung mit Mercuriacetat  
zu 1-Benzyl-4,5-dimethyl-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyri-  
din dehydriert werden, worauf eine Verschiebung der Doppel-  
bindung und Salzbildung erfolgt, wodurch beispielsweise  
1-Benzyl-4,5-dimethyl-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-  
tetrafluorborat gebildet wird. Die Alkylierung des so gebil-  
deten Iminiums Salzes, beispielsweise durch Umsetzung mit  
n-Propyllithium, führt zu 1-Benzyl-2-n-propyl-4,5-dimethyl-  
4-phenylpiperidin. Die Benzylgruppe in 1-Stellung einer sol-  
chen Verbindung läßt sich leicht durch Hydrieren in Gegenwart  
eines Katalysators, wie Platin oder Palladium-auf-Kohle, ent-  
fernen, wodurch ein in 1-Stellung unsubstituiertes Piperidin  
gebildet wird, nämlich 2-n-Propyl-4,5-dimethyl-4-phenylpiperi-  
din. Dieses Zwischenprodukt kann dann mit jedem beliebigen  
 $R^5$ -Alkylierungsmittel, worin  $R^5$  die oben angegebene Be-  
deutung hat, alkyliert werden. Zu verwendbaren Alkylierungs-  
mitteln gehören  $R^5$ -Halogenide, wie Methylbromid, Allyliodid,  
Cyclopropylmethylchlorid, n-Decyliodid, 3-Pentenylodid  
und Isoheptylbromid.

Die Alkylierung eines in 2-, 4- und 5-Stellung trisubsti-  
tuierten 4-Arylpiperidins wird durch Umsetzung von etwa  
äquimolaren Mengen des Piperidins und des Alkylierungs-  
mittels in einem nichtreaktiven Lösungsmittel, wie Aceton,  
Diethylether, Dimethylsulfoxid oder Ethanol bewirkt. Üb-  
licherweise wird bei der Alkylierungsreaktion eine Base,  
wie Natriumbicarbonat oder Triethylamin, als säurebinden-  
des Mittel verwendet. Die Umsetzung wird in der Regel bei  
einer Temperatur von etwa 20 bis 100 °C durchgeführt und ist



gewöhnlich in etwa 1 bis 4 Stunden vollständig abgelaufen. Das Alkylierungsprodukt, ein in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituiertes 4-Arylpiperidin der Formel (I), läßt sich leicht durch einfaches Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Produkts aus einem Lösungsmittel, wie Diethylether, isolieren. Falls erwünscht kann das Piperidin in üblicher Weise in ein Säureadditionssalz übergeführt werden.

Die tetrasubstituierten 4-(3-Hydroxyphenyl)piperidine (Formel I, worin  $R^1$  eine Hydroxylgruppe bedeutet) können direkt aus in 1-, 4- und 5-Stellung trisubstituierten 4-(3-Hydroxyphenyl)piperidinen hergestellt werden. Solche Verbindungen werden jedoch vorzugsweise direkt aus den entsprechenden in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-(3-Methoxyphenyl)piperidinen der Formel (I) hergestellt. In anderen Worten ist es zweckmäßig zunächst große Mengen von in 2-, 4- und 5-Stellung trisubstituierten 4-(3-Methoxyphenyl)piperidinen herzustellen und dann diese Verbindungen zur Alkylierung mit verschiedenen Gruppen  $R^5$ , wie bereits beschrieben, zu verwenden und anschließend die 4-(3-Methoxyphenyl)-gruppen zu entmethylieren, wodurch die verschiedensten in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-(3-Hydroxyphenyl)piperidine erhalten werden. Eine solche Entmethylierung kann durch einfache Umsetzung des methoxyphenylsubstituierten Piperidins mit Bromwasserstoffsäure und Essigsäure erreicht werden. Entmethylierungsreaktionen dieser Art sind allgemein bekannt, siehe insbesondere US-PS 3 324 139 und 4 081 450. Beispielsweise kann ein Piperidin, wie 1-n-Hexyl-2-ethyl-4-n-propyl-5-n-butyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin, in überschüssiger 48-prozentiger wäßriger Bromwasserstoffsäure und Essigsäure gelöst und das Reaktionsgemisch etwa 12 Stunden auf etwa 100 °C erwärmt werden, wodurch vollständige Spaltung der Methylethergruppe bewirkt wird. Das Produkt, beispielsweise

1-n-Hexyl-2-ethyl-4-n-propyl-5-n-butyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidin, wird durch einfaches Neutralisieren des sauren Reaktionsgemisches und Extrahieren mit einem Lösungsmittel, wie Ethylacetat oder Diethylether, isoliert. Durch Verdampfen des organischen Lösungsmittels wird dann die gewünschte Verbindung gewöhnlich als kristalliner Feststoff erhalten.

Es sei darauf hingewiesen, daß die tetrasubstituierten Piperidine der Formel (I) in mehreren verschiedenen isomeren Formen vorliegen können. Beispielsweise kann die Alkylgruppe  $R^4$  oberhalb der Ebene des Piperidinrings angeordnet sein, während die Alkylgruppen  $R^2$  und  $R^3$  beide unterhalb der Ringebene angeordnet sind. Die Alkylgruppen  $R^3$  und  $R^4$  können aber auch in cis-Stellung zueinander und beispielsweise oberhalb der Piperidinringebene angeordnet sein, während die Gruppe  $R^2$  unter dieser Ebene liegt. Im Rahmen der Erfindung liegen sowohl alle abgetrennten Isomeren als auch die racemischen Gemische derselben.

Wie bereits erwähnt, sind die Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in 1-, 3- und 4-Stellung trisubstituierte 4-Arylpiperidine, die ihrerseits nach dem Verfahren der US-PS 4 081 450 hergestellt werden. Diese Ausgangsverbindungen können sowohl in der cis- als auch der trans-Form erhalten werden, wobei es sich bei den cis-Isomeren um die Verbindung handelt, worin beide Alkylgruppen in der 3- und 4-Stellung des Piperidinrings auf derselben Seite der Ringebene angeordnet sind. Bei den trans-Isomeren ist selbstverständlich der Alkylsubstituent in 3-Stellung auf der entgegengesetzten Seite des Rings wie der 4-Alkylsubstituent angeordnet. Geht man von einem reinen cis- oder reinen trans-1,3,4-Trialkyl-4-arylpiperidin aus, dann wird ein racemisches Gemisch von zwei in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-Arylpiperidinen nach Formel (I) erhalten. Falls erwünscht, können die Racemate

nach üblichen Arbeitsweisen aufgespalten werden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie.

Beispiele für in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierte 4-Arylpiperidine der Formel (I) sind die folgenden:

1-Ethyl-2-methyl-4-isopropyl-5-n-propyl-4-phenylpiperidin,

1-(2,3-Dimethylheptyl)-2,4-dimethyl-5-n-propyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin,

1-Cyclopropylmethyl-2,4,5-triethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin,

1-Allyl-2,4-di-n-propyl-5-methyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin,

1-(5-Hexenyl)-2-methyl-4,5-diethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin,

1-n-Decyl-2,4,5-tri-n-butyl-4-phenylpiperidin,

1-Cyclohexylmethyl-2-ethyl-4,5-di-n-pentyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin,

1-Cyclopentylmethyl-2-n-pentyl-4,5-dimethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin,

1,2-Dimethyl-4,5-di-n-propyl-4-phenylpiperidin,

1-Benzyl-2-methyl-4,5-diethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin,

1-Isooctyl-2,4-dimethyl-5-n-butyl-4-phenylpiperidinium-bromid,

1-n-Pentyl-2,4,5-trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidinium-chlorid,

1,2,4,5-Tetramethyl-4-phenylpiperidinium-para-toluol-sulfonat,

1-Ethyl-2,4-di-n-propyl-5-methyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidiniumoxalat,

1,2-Dimethyl-4,5-diethyl-4-phenylpiperidiniummethansulfat,

1,1,2-Trimethyl-4,5-diethyl-4-phenylpiperidiniumbromid,

1-(2-Methyl-4-hexenyl)-1-methyl-2,4,5-triethyl-4-phenyl-piperidiniumchlorid,

1-Benzyl-2,4,5-tri-n-propyl-4-phenylpiperidin und

1-(3-Octenyl)-2,4,5-trimethyl-4-phenylpiperidin.

#### Ausführungsbeispiele

Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

Ausgangsmaterialien

## B e i s p i e l A

Herstellung von 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin

Eine Lösung von 5,2 g 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin in 100 ml 5-prozentiger wäßriger Essigsäure, die 34,2 g Mercuriacetat enthält, wird 8 Stunden unter Rühren auf 85 °C erwärmt. Nach Abkühlen und Filtrieren des Reaktionsgemisches wird das Filtrat 25 Minuten unter Rühren mit überschüssigem Schwefelwasserstoff gesättigt, wonach das Rühren noch 30 Minuten fortgesetzt wird. Nach zweimaligem Filtrieren des Reaktionsgemischs durch eine Filterhilfe wird das Filtrat mit 50-prozentigem Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mehrere Male mit Diethylether extrahiert, und die Etherextrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen unter vermindertem Druck werden 4,11 g Produkt als Öl erhalten. Die Destillation dieses Öls ergibt 2,0 g 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin. Kp. = 114 bis 118 °C bei 0,133 mbar (0,1 Torr).

## B e i s p i e l B

1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat

Zu einer Lösung von 19,6 g 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin in 200 ml Ethylacetat mit einem Gehalt von 5 ml Ethanol werden unter Rühren auf einmal 10 g der Komplexverbindung aus Tetrafluorborsäure und Diethylether gegeben. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus 200 ml Ethylacetat und 5 ml Ethanol

umkristallisiert, wodurch 9,43 g 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat erhalten werden. F. = 126,5 bis 129 °C.

Analyse,  $C_{15}H_{22}BF_4NO$

berechnet: C 56,62, H 6,65, N 4,40;

gefunden: C 56,90, H 6,44, N 4,43.

### B e i s p i e l C

Herstellung von 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydropyridin

Nach der in Beispiel A beschriebenen Arbeitsweise werden 43 g 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin mit 276 g Mercuriacetat in 717 ml 5-prozentiger wäßriger Essigsäure umgesetzt, wodurch nach Reinigung durch Destillation 30,2 g 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin erhalten werden. Kp = 126 bis 138 °C bei 0,2 mbar (0,15 Torr).

Analyse,  $C_{17}H_{25}NO$

berechnet: C 78,72, H 9,71, N 5,40;

gefunden: C 78,51, H 9,55, N 5,33.

## B e i s p i e l D

1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-  
pyridinium-tetrafluorborat

Zu einer Lösung von 14 g 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridin in 50 ml Diethylether werden unter Rühren auf einmal 5 g Tetrafluorborsäure-Di-  
ethylether-Komplex gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 25 °C gerührt, worauf der gebildete Nieder-  
schlag abfiltriert wird. Das so erhaltene Produkt wird aus 50 ml Ethylacetat und 50 ml Ethanol umkristallisiert, und  
man erhält 14,31 g 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxy-  
phenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-  
pyridinium-tetrafluorborat.  
F. = 159,5 bis 162 °C.

Analyse,  $C_{17}H_{26}BF_4NO$

berechnet: C 58,80, H 7,54, N 4,03;

gefunden: C 59,08, H 7,37, N 4,00.

## B e i s p i e l 1

1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin

Eine Lösung von 4,3 g 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-  
3,4,5,6-tetrahydro-  
pyridinium-tetrafluorborat in 60 ml einer  
1,6-molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether wird  
2 Stunden bei 25 °C gerührt. Nach Verdünnen des Reaktions-  
gemisches mit 50 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-  
lösung wird die organische Schicht abgetrennt, mehrere Male  
mit Wasser gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel  
wird durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Auf  
diese Weise werden 3,2 g 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxy-

phenyl)piperidin erhalten. Dieses Endprodukt wird in 35 ml Diisopropylether, die 1,5 g Maleinsäure in 75 ml Ethylacetat enthalten, gelöst. Der gebildete feste Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Er erweist sich als 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidiniummaleat. F. = 119 bis 121,5 °C.

Analyse,  $C_{20}H_{29}NO_5$

berechnet: C 66,09, H 8,04, N 3,85;

gefunden: C 65,88, H 7,82, N 3,72.

### B e i s p i e l 2

#### 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidin

Eine Lösung von 900 mg 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin in 10 ml Eisessig, die 10 ml 48-prozentige wässrige Bromwasserstoffsäure enthält, wird 24 Stunden bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt, mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 10 eingestellt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen unter vermindertem Druck wird ein Öl erhalten, das aus Ethylacetat kristallisiert. Umkristallisieren des Produkts aus 95 ml Ethylacetat ergibt 640 mg 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin. F. = 207 °C (Zers.).

Analyse,  $C_{15}H_{23}NO$

berechnet: C 77,21, H 9,94, N 6,00;

gefunden: C 76,94, H 9,76, N 5,89.



## B e i s p i e l 3

1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin

Eine Lösung von 10 g 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat in 200 ml Diethylether, die 100 ml 1,6 m Methyllithium in Diethylether enthält, wird 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 100 ml gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid und mehrere Male mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt, und man erhält 9,4 g 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin.

Eine Lösung von 790 mg dieses Endprodukts in 20 ml Ethylacetat wird unter Rühren mit 340 mg Maleinsäure versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet und erweist sich als 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidinium-maleat. F. = 114 bis 116 °C.

Analyse,  $C_{22}H_{33}NO_5$

berechnet: C 67,49, H 8,50, N 3,58;

gefunden: C 67,29, H 8,24, N 3,88.

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise werden 1,1 g 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin mit 25 ml 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure und 25 ml Eisessig umgesetzt. Nach Isolierung und Reinigung durch Umkristallisieren aus 100 ml Ethylacetat werden 730 mg 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin erhalten. F. = 214 bis 215,5 °C.

Analyse,  $C_{17}H_{26}NO$

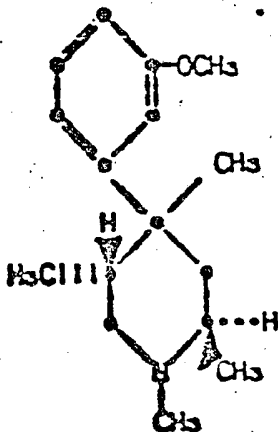
berechnet: C 78,11, H 10,41, N 5,36;

gefunden: C 78,07, H 10,13, N 5,22.

## B e i s p i e l 4

Optische Spaltung von 1,2,4,5-Tetra-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin

3,3 g racemisches 1,2,4,5-Tetra-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-piperidin der Formel



und 5,03 g (-)-Dibenzoyl-d-weinsäure-monohydrat werden zu einer Mischung der entsprechenden (+)(-)- und (-)(-)-Salze umgesetzt. Diese Mischung wird durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol zerlegt und aus dem gefällten Salz wird die (-)-Piperidinbase mit 1n NaOH freigesetzt. Das Filtrat (4,49 g), das hauptsächlich (+)(-)-Salz enthält, wird mit 1n NaOH zur Freisetzung unreiner (+)-Piperidinbase behandelt, die durch Behandlung mit (+)-Dibenzoyl-d-weinsäure-monohydrat, weitere fraktionierte Kristallisation mit Ethanol und Neutralisation mit 1n NaOH weiter gereinigt wird. Nach der Reinigung werden 1,18 g des (+)-Enantiomeren,  $[\alpha]_{365} (+29,82^{\circ})$ , und 1,15 g des (-)-Enantiomeren,  $[\alpha]_{365} (-29,74^{\circ})$ , erhalten.

217246

- 26 -

Die in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-Arylpiperidine der Formel (I) sind wertvolle Analgetika, die sich zur Behandlung von einem an Schmerzen leidenden Tier eignen. Die Verbindungen werden hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkungsstärke mit Meperidin verglichen, wofür beispielsweise die Standard-Mauskrümmungsprüfung angewandt wird. Bei der Prüfung an Mäusen verhalten sich die Verbindungen jedoch nicht morphinartig und zeigen Narkotikum-Antagonisteneigenschaften.

Die analgetische Wirksamkeit einer Reihe von Verbindungen der Formel (I) ist durch die Standard-Rattenschwanzruckprüfung und die Mauskrümmungsprüfung ermittelt worden. In der folgenden Tabelle I sind die bei erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen erhaltenen Versuchsergebnisse aufgeführt. Die Ergebnisse der Mauskrümmungsprüfung sind als wirksame Dosis in mg/kg der geprüften Verbindung angegeben, die zur Unterdrückung der induzierten Krümmung der Testtiere um 50 % erforderlich ist ( $ED_{50}$ ). In der Spalte II sind für die

subcutane(s.c.) und die orale (p.o.) Verabreichung die mit den in Spalte I aufgeführten Verbindungen erhaltenen Ergebnisse angeben.

In Spalte III sind die Wirkungen der Verbindungen bei Ratten angegeben, die einem Wärmereiz unterworfen werden. Die in Spalte I angegebenen Verbindungen werden den Prüftieren subcutan verabreicht. Die Versuchsergebnisse sind als die minimale wirksame Dosis (MED) der Verbindung in mg/kg angegeben, deren es bedarf, um die Reaktion auf den Schmerzstimulus gegenüber Kontrolltieren um 1 Sekunde hinauszuschieben.

Tabelle I

Spalte I	Spalte II Mauskrümmung ED <sub>50</sub>	Spalte III Rattenschwanzruck MED <sub>1s</sub>
	s.c.	p.o.
Meperidin	2,8	21
1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin	19,0	16,0
1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin	1,25	9,2
1,2,5-Trimethyl-4-(n-propyl)-4-(3-methoxyphenyl)piperidin	4	11,5
1,2,5-Trimethyl-4-(n-propyl)-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin	29,0	16,0

Im Rahmen der Erfindung liegen auch die in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung tetrasubstituierten 4-Arylpiperidinanalgetika der Formel (I) enthaltende pharmazeutische Zubereitungen. Derartige Zubereitungen eignen sich zur Behandlung von Lebewesen einschließlich Menschen. Die Zubereitungen enthalten eine analgetisch wirksame Dosis eines Piperidins der Formel (I) in Kombination mit einem beliebigen pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Träger. Für solche Zubereitungen üblicherweise verwendete Verdünnungsmittel sind beispielsweise Lactose, Saccharose, Stärke, mikrokristalline Cellulose, Calciumsulfat und Natriumbenzoat. In den meisten Fällen enthalten solche Zubereitungen etwa 1 bis 30 Gewichtsprozent Wirkstoff. Die Zubereitungen können zur einfachen oralen Verabreichung zu Tabletten verpreßt oder in Gelatine kapseln verkapselt werden. Stattdessen können sie auch in sterilem Wasser oder Kochsalzlösung gelöst und zur einfachen intravenösen oder intramuskulären Verabreichung in entsprechende Phiolen eingebracht werden.

Die tetrasubstituierten 4-Arylpiperidine der Formel (I) weisen eine wertvolle analgetische Wirksamkeit auf und eignen sich daher zur Behandlung von Schmerzzuständen. Durch Verabreichung einer analgetisch wirksamen Dosis einer Verbindung der Formel (I) kann einem Tier Analgesie verliehen werden. Üblicherweise verabreichte Dosen liegen im Bereich von 0,5 bis 150 mg/kg Körpergewicht. Eine bevorzugte Dosis liegt zwischen etwa 1,0 und 50 mg/kg. Die Behandlung kann durch Verabreichung einer analgetisch wirksamen Verbindung der Formel (I) auf oralem oder parenteralem Wege erfolgen. Die bevorzugten Verabreichungsarten sind die orale und die intramuskuläre. Falls erwünscht kann auch eine subcutane Verabreichung der Wirkstoffe in geeigneter Zubereitung erfolgen. Als Beispiel für eine derartige Behandlung wird eine Zubereitung, die

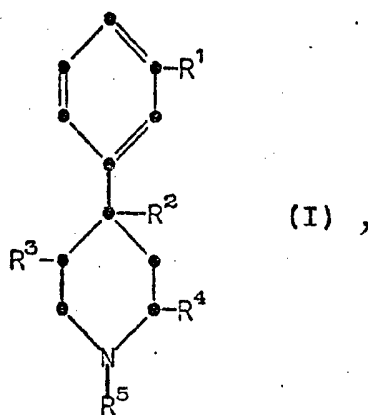
217246

- 30 -

etwa 50 mg 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidiniumchlorid in etwa 1 ml Salzlösung gelöst enthält, täglich 1 bis 4 mal an ein an Schmerzen leidendes Lebewesen, das einer analgetischen Behandlung bedarf, verabreicht.

## Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

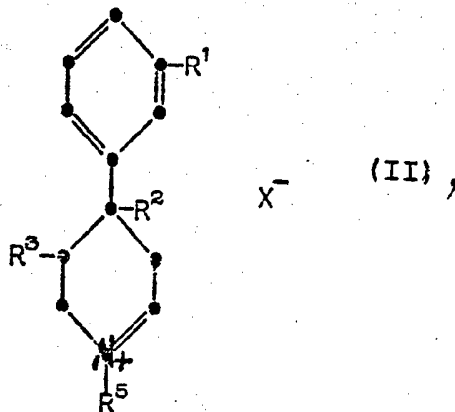


worin bedeuten

- R<sup>1</sup> Wasserstoff oder eine Hydroxyl- oder Methoxygruppe,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
- R<sup>5</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder die Gruppe CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, worin R<sup>6</sup> für eine Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,



und der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Iminiumsalz der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und X ein Anion darstellt, mit einem Alkylierungsmittel mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen umgesetzt wird und, wenn R<sup>1</sup> eine Methoxygruppe bedeutet, gegebenenfalls eine Ether-spaltung unter Bildung der Verbindungen, in deren Formel R<sup>1</sup> eine Hydroxylgruppe bedeutet, durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat mit Methyllithium umgesetzt und 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin gewonnen wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4,5-Trimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat mit

Methylithium umgesetzt, dann eine Umsetzung mit Eisessig und wäßriger Bromwasserstoffsäure durchgeführt und 1,2,4,5-Tetramethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin gewonnen wird.

4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat mit Methylithium umgesetzt und 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidin gewonnen wird.

5. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,5-Dimethyl-4-n-propyl-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-tetrafluorborat mit Methylithium umgesetzt, anschließend eine Umsetzung mit Eisessig und wäßriger Bromwasserstoffsäure durchgeführt und 1,2,5-Trimethyl-4-n-propyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidin gewonnen wird.