

KONINKRIJK BELGIË**DIENST VOOR DE NIJVERHEIDSEIGENDOM****UITVINDINGSOCTROOI****Nr 561320**

aanvraag ingediend op 2 oktober 1957 te 10 u. ;
octrooi toegekend op 31 oktober 1957.

NAAMLOZE VENNOOTSCHAP LABORATORIA PHARMACEUTICA
DR. C. JANSSEN, en de NAAMLOZE VENNOOTSCHAP NEDERLAND-
SCHE COMBINATIE VOOR CHEMISCHE INDUSTRIE, respectievelijk
verblijf houdende te TURNHOUT en te AMSTERDAM (Nederland).

(Mandataris : L. van BAUWEL).

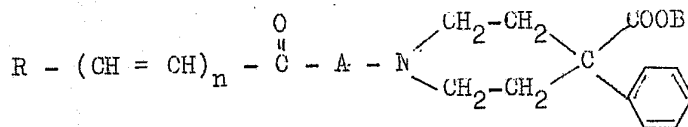
WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN NIEUWE 4-CARBALKOXY-
4-FENYL PIPERIDINE DERIVATEN.

(hebbende het voorwerp uitgemaakt ener octrooiaanvraag ingediend in
Nederland op 4 oktober 1956 - verklaring van de deponenten).

De onderhavige uitvinding betreft nieuwe analgetisch en/of spasmolytisch werkzame 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine derivaten en werkwijzen voor de bereiding van deze stoffen.

Het hoofddoel van de onderhavige uitvinding is het verkrijgen van verbindingen die in de geneeskunde kunnen gebruikt worden als analgetica, als anestetica of als middelen voor het remmen van de spontane motiliteit van de darm.

Gevonden werd namelijk dat verbindingen van de algemene formule:



waarin A een alkylideen radicaal voorstelt met 2 tot 4 koolstofatomen,

B een alkylgroep voorstelt met niet meer dan 5 koolstofatomen,

n gelijk is aan nul of aan 1

en R een niet-verzadigd cycloparaffine radicaal is, of een al dan niet gesubstitueerd fenyl, thienyl, furyl, of pyridyl radicaal, werkzame analgetica, anesthetica en/of middelen voor het remmen van de spontane motiliteit van de darm zijn.

Sommige van deze nieuwe stoffen vertoeren een verrassend hoge analgetische werkzaamheid. Zo heeft het ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon een werkzaamheid die 23 maal zo groot is dan die van morfine in dezelfde test. Andere verbindingen, waarvan de werkzaamheid minstens zo groot is dan die van morfine zijn de overeenkomstige methyl, isopropyl, isobutyl en n-amyl esters van het ω -(4-carboxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; de methyl, ethyl, n-propyl en isopropyl esters van het ω -(4-carboxy-4-fenyl-piperidyl-1) butyrofenon; het ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) valerofenon; het 2-, 3- en 4- methyl- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 2-, 3- en 4-hydroxy- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 2-, 3-, en 4-methoxy- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 3-acetoxy- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 3- en 4-chloor- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 3- en 4-broom- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 2- en 3-nitro- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 3- en 4-dimethylamino- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propiofenon; het 3-cyano- ω -(4-carbethoxy-

4-fenyl-piperidyl-1) propioferon; het 4-hydroxy-3,5-dimethoxy- ω -
(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon; het 4-methyl- en
2-hydroxy- ω -(4-carbomethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon; het
-[ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] cyclopent-1-
een, -cyclohex-1-ee en -cyclohept-1-ee; het 2-[ω -(4-carbethoxy-
4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] furaa; de methyl, ethyl en iso-
propyl esters van het 2-[ω -(4-carboxy-4-fenyl-piperidyl-1) pro-
pionyl] thiofeer; het 3-[ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1)
propionyl] pyridine, en het 1-(2-furyl)-5-(4-carbethoxy-4-fenyl-
piperidyl-1) pent-1-enon-3.

Daar gebleken is dat stoffer van dit soort, naast een anal-
getische werkzaamheid, tevens in de regel aesthetische eigen-
schappen vertonen, zijn de hierboven vermelde stoffen vooral
bruikbaar in de chirurgie. Andere stoffen vertonen een zeer
sterke darmmotiliteitremmende werking. Zo heeft het 1-m-tolyl-5-
(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) pent-1-enon-3 een werkzaamheid
die minstens 14 maal zo groot is als die van atropine in dezelfde
test, terwijl een aantal dezer stoffen een werkzaamheid vertonen,
die de werkzaamheid van atropine belangrijk overtreft, zo bv.
het 2-chloor- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon, het
2,4-dimethyl- en 2-hydroxy-4-methyl- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-pipe-
ridyl-1) propioferon; het 5-broom- en 5-cyanomethyleen-2-[ω -4-
carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] thiofeer, en het 1-p-
tolyl-, 1-p-anisyl- en 1-(4-chloorfenyl)-5-(4-carbethoxy-4-fenyl-
piperidyl-1) pent-1-enon-3.

De test die werd toegepast om deze darmmotiliteitremmende
werking te bepalen was een wijziging van de houtskool test be-
schreven door Macht et al., J. Am. Pharm. Ass. 20, 558 (1931).
In plaats van ratten echter werden muizen gebruikt; bovendien
werden de resultaten op een andere wijze bepaald, door het al-
dar niet zwart worden van de blindedarm als criterium te nemen.
Zo werd de uitwerking beschouwd als zijnde positief, wanneer de

blindedarm geen, en als negatief, wanneer deze wel houtskool bevatte. De sterkte van de darmmotiliteitremmende werking werd dan percentsgewijs uitgedrukt in verhouding tot het aantal vastgestelde positieve eenheden.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen bereid worden op een der drie volgende wijzen:

1. Door een Mannich condensatie met een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine. Drie variërenten op deze methode werden aangewend. Deze zullen verder worden toegelicht in de hierna volgende Voorbeelden 1, 3 en 4. Een Mannich-reactie grijpt over 't algemeen plaats wanneer een stof, die een reagerende methyleen groep bevat, vermengd wordt met formaldehyd en een amine. Deze methode werd beschreven door F.F. Blicke in Organic Reactions, New York 1947, Vol. I, blz. 303.

Om de stoffer volgens de onderhavige uitvinding te bereiden, vermengt men een gedeeltelijk alifatisch keton met formaldehyd of met een stof die gedurende de reactie formaldehyd vormt, zo b.v. paraformaldehyd, en een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine en verhit het mengsel in een laag kokend oplosmiddel.

2. Door toevoeging van een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine aan een α, β -onverzadigd keton. Soms geschiedt deze reactie zelfs bij het vermengen der twee stoffen. Twee varianten op deze methode worden beschreven in de hiernavolgende Voorbeelden 5 en 6. Bij het syntetiseren van andere stoffen, werd deze methode gebruikt door Pohland, J. Am. Chem. Soc. 75, 4458(1953).
3. Stoffen, waarbij de C=O groep en het piperidino-nitrogeen atoom verbonden zijn door een rechtstreekse keten van meer dan twee koolstofatomen, kunnen volgens een der voorgaande methoden bereid worden. Voor deze stoffen

zal men condensatie van een ω -halogeen (of een ω -tosyloxy) gedeeltelijk alifatisch keton met een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine moeten aarwender. Een voorbeeld dezer methode is beschreven in het hiernavolgend voorbeeld 7. Bij het bereiden van andere stoffen werd deze methode reeds gebruikt door Blicke et al., J. Am. Chem. Soc. 52, 235 (1930).

De uitvinding wordt nu rader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden; vanzelfsprekend wordt de uitvinding niet tot deze enkele voorbeelden beperkt.

Voorbeeld I

Een mengsel van 10,8 g (0,04 mol.) 4-carbethoxy-4-fenyl piperidine hydrochloride, 1,8 g (0,06 mol.) paraformaldehyd, 4,8 g (0,04 mol.) acetofenon en 0,25 cm³ geconcentreerd zoutzuur in 30 cm³ isopropanol werd aan de terugvloeikoeler verhit. Na één uur koken werd nog 1,2g (0,04 mol.) paraformaldehyd aan de oplossing toegevoegd en het koken onder terugvloeiing werd nog 2 uur voortgezet. De ontstane oplossing werd langzaam afgekoeld, tenslotte tot -10°C. Het witte kristallijne produkt werd gefiltreerd. Na concentratie van de moederloog werd een tweede hoeveelheid kristallen bekomen. De twee partijen kristallen werden samengevoegd en ongekristalliseerd uit een mengsel van ethanol en aceton. Het eindprodukt was het hydrochloride van ω -(4-carbethoxy-4-fenyl--piperidyl-1) propioferon.

Smeltpunt: 175°C - 176°C.

Door gebruik te maken van overeenkomstige hoeveelheden van deze of andere 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidines en overeenkomstige hoeveelheden van dergelijke ketonen, werden de in de hierna volgende tabel opgenomen verbindingen bereid. De symbolen R, B en n in deze tabel hebben dezelfde betekenis als deze hoger aangegeven bij de algerere formule, terwijl het symbool A in

deze formule de groep $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ voorstelt voor al de in de tabel opgenomen verbindingen. De aangegeven smeltpunten, in graden Celsius aangeduid, zijn deze van het hydrochloride. Alle smeltpunten zijn ongecorrigeerd; doch indien na een smeltpunt de aanduiding "ontl." vermeld staat, betekent zulks dat het hydrochloride smelt onder ontleding.

TABEL A

R	n	P	S.P. in °C.
fenyl (symbool = \emptyset)	0	$-\text{CH}_3$	196 - 199
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	175 - 176
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	167 - 169
id	0	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	174 - 177
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	182 - 183
id	0	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	164 - 165
id	0	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	155 - 156
id	0	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	158 - 160
o-methyl- \emptyset	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	145 - 148
m- id	0	- id	172 - 174
p- id	0	$-\text{CH}_3$	195 - 196
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	182 - 184
p-methyl- \emptyset	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	165 - 167
id	0	$-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$	189 - 190
id	0	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	148 - 149
p-ethyl- \emptyset	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	158 - 160
p-tertiair butyl- \emptyset	0	- id	167 - 180
o-hydroxy- \emptyset	0	$-\text{CH}_3$	197 - 199
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	158 - 160
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	150 - 151
id	0	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	151 - 152
id	0	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	162 - 163

R	L	D	S.P. in °C.
o-methoxy- ϕ	O	-CH ₂ -CH ₃	171 - 174
m- id	O	id	163 - 164
p- id	O	id	160 - 162
p-propoxy- ϕ	O	id	171 - 172
m-acetoxy- ϕ	O	id	177 - 179
p-dimethylaminoethyl- ϕ	O	id	215 - 216
o-chloor- ϕ	O	id	83 - 85
m- id	O	id	189 - 190
p- id	O	id	197 - 198
m-bromo- ϕ	O	id	183 - 185
p- id	O	id	186 - 188
p-iodo- ϕ	O	id	187 - 189
o-nitro- ϕ	O	id	176 - 180
m- id	O	id	189 - 191
p- id	O	id	196 - 199
p-amino- ϕ	O	id	168 - 171
p-acetamino- ϕ	O	id	213 - 215
p-diethylamino- ϕ	O	id	140 - 145 (ontl.)
m-(1-piperidyl)- ϕ	O	id	194 - 196
p- id	O	id	135 - 138 (ontl.)
m-cyano- ϕ	O	id	195 - 196
p- id	O	id	180 - 181
p-cyromethyleer- ϕ	O	id	142 - 146
p-carbomethoxy- ϕ	O	id	134 - 139
p-[ω -(4-carbomethoxy-4-phenylpiperidyl-1)propionyl]-feryl	O	-CH ₂ -CH ₃	209 - 215 (ontl.)
2,4-dimethyl- ϕ	O	id	157 - 160
2,5-dimethyl- ϕ	O	id	148 - 150
2-methyl-4-hydroxy- ϕ	O	id	170 - 173
2-hydroxy-4-methyl- ϕ	O	id	187 - 189
2,4-dihydroxy- ϕ	O	id	184 - 187

R	r.	B.	
3,5-diacetyl- \emptyset	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	185 - 186
3,5-dimethoxy-4-hydroxy- \emptyset	0	id	200 - 201
3,4,5-trimethoxy- \emptyset	0	id	170 - 171
cyclopent-1-enyl	0	id	157 - 158
cyclohex-1-enyl	0	id	154 - 157
cyclohept-1-enyl	0	id	150 - 151
2-furyl	0	id	174 - 181 (ontl.)
2-thienyl	0	$-\text{CH}_3$	190 - 192
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	180 - 181
id	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	150 - 152
id	0	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	162 - 163
id	0	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	158 - 159
5-bromo-2-thienyl	0	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	191 - 192
5-cyanomethyleen-2-thienyl	0	id	160 - 161
3-pyridil	0	id	187 - 188
3-methyl-2-thianft-enyl	0	id	123 - 126
2-naftyl	0	id	200 - 201
2-fluorenyl	0	id	175 - 178
feryl	1	id	163 - 164
m-ethyl- \emptyset	1	id	136 - 139
p- id	1	id	150 - 153
p-methoxy- \emptyset	1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	172 - 175
o-chloor- \emptyset	1	id	144 - 146
p- id	1	id	183 - 186
2-furyl	1	id	162 - 165

Voorbeeld 2

Uitgaande van 10,8 g (0,04 mol.) 4-carbomethoxy-4-feryl piperidine hydrochloride, 1,8 g (0,06 mol.) paraformaldehyd, 5,4 g

(0,04 mol.) propiofenon en 0,25 cm³ geconcentreerd zoutzuur in 30 cm³ isopropanol, werd dezelfde werkwijze gevolgd als in voorbeeld 1. Het eindproduct was α -methyl- β -(4-carbethoxy-4-feryl-piperidyl-1)propiofenon.

Smeltpunt: 107°C - 110°C.

Door 5,6 g 2-propionylthiofeen te gebruiken in plaats van het propiofenon werd op dezelfde wijze het product 2-[α -methyl- β -(4-carbethoxy-4-feryl-piperidyl-1) propionyl] thiofeen verkregen.

Smeltpunt: 94°C - 95°C. Verder kan butyrofenon gebruikt worden in plaats van propiofenon.

Voorbeeld 3

Een mengsel van 5,4 g (0,02 mol.) 4-carbethoxy-4-feryl piperidine hydrochloride en 2,8 g (0,02 mol.) 3-hydroxy acetofenon, opgelost in 15 cm³ absolute ethanol werd aan de terugvloei-
 ker verhit. Aan het kokend mengsel werden 0,6 g (0,02 mol.) paraformaldehyd in kleine hoeveelheden per keer en gedurende 2 uren toegevoegd. Na nogmaals 30 minuten koken werd het mengsel afgekoeld. Vervolgens werd een druppel geconcentreerd zoutzuur toegevoegd, gevolgd door een voldoende hoeveelheid ether om de in het reactiemengsel aanwezige druppels olie op te lossen. Na een verdere afkoeling tot -10°C werd een witte kristallijne neerslag van het 3-hydroxy- ω -(4-carbethoxy-4-feryl-piperidyl-1) propiofenon hydrochloride bekomen. Smeltpunt: 169°C - 172°C. Uitgaande van 2,8 g 3-hydroxy acetofenon of 4 g 4-dimethylamino acetofenon hydrochloride, in plaats van het 3-hydroxy acetofenon, werden respectievelijk volgende stoffen bekomen: het 4-hydroxy- ω -(4-carbethoxy-4-feryl piperidyl-1) propiofenon hydrochloride, (Smeltpunt: 199°C - 200°C) en het 4-dimethylamino- ω -(4-carbethoxy-4-feryl-piperidyl-1) propiofenon dihydrochloride (Smeltpunt: 159°C - 160°C).

Voorbeeld 4

Een mengsel van 10,8 g (0,04 mol.) 4-carbethoxy-4-fenyl piperidine hydrochloride, 8 g (0,04 mol.) 3-dimethylamino acetofenon hydrochloride en 1,8g (0,06 mol.) paraformaldehyd in 100 cm³ ijsazijn werd in een stikstof atmosfeer aan de terugvloeikoeler verhit. Na één uur koken werd nogmaals 1,2g (0,04 mol.) paraformaldehyd toegevoegd, waarna het koken gedurende 5 uur werd voortgezet. Na afkoeling tot kamertemperatuur, werd het reactiemengsel verdurd met 100 cm³ water, waaraan een overmaat 10 N. natrium hydroxyde oplossing langzaam werd toegevoegd terwijl het mengsel in ijs afkoelde. De ontstane olie werd in ether opgenomen en van de waterlaag verwijderd. Na drogen boven kalium carbonaat, werd de ether oplossing gefilterd, waarna een overmaat zoutzuurgas in het filtraat werd ingeleid. Het aldus bekomen kristallijne neerslag werd omgekristalliseerd uit isopropanol en leverde het zuiver 3-dimethylamino- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidil-1) propiofenon dihydrochloride op.

Smeltpunt: 172°C - 174°C.

Voorbeeld 5

Aan een oplossing van 34,9 g (0,15 mol.) 4-carbethoxy-4-fenyl piperidine in 50 cm³ toluen werd onder roeren en afkoelen tot 10°C 14,6 g (0,10 mol.) fenyl properyl keton druppelsgewijze toegevoegd. Men liet het reactiemengsel gedurende 20 uren bij kamertemperatuur staan en extraheerde daarna met koude verdunde zoutzuur oplossing. De zure waterlaag werd alkalisch gemaakt met verdunde ammonia en de ontstane olie werd in ether opgenomen. Na drogen boven natriumsulfaat werd de ether oplossing gefilterd, waarna een overmaat zoutzuurgas in het filtraat werd ingeleid. Het zoutzure zout dat neersloeg werd omgekristalliseerd uit isopropanol en bracht het β -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1)

butyrofenon hydrochloride op. Smeltpunt: 136°C - 137°C.

Door in plaats van het fenyl propenylketon, 15,2 g propenyl thienyl keton te gebruiken, ontstond het 2-[β -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) butyryl] thiofeen hydrochloride, met als smeltpunt: 143°C - 144°C.

Voorbeeld 6

Een mengsel van 13,5 g (0,05 mol.) 4-carbethoxy-4-fenyl piperidine hydrochloride, 6,4 g (0,05 mol.) fenyl vinyl keton en 0,25 cm³ geconcentreerd zoutzuur in 60 cm³ isopropanol werd gedurende 40 uren aan de terugvloeikoeler verhit. Het warme reactiemengsel werd gefilterd en het filtraat langzaam afgekoeld, uiteindelijk tot -10°C. De ontstane kristallen werden omgekristalliseerd uit aceton. Het eindproduct was het ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidine-1) propiofenon hydrochloride.

Smeltpunt: 175°C - 176°C.

Voorbeeld 7

Een mengsel van 12,4 g (0,05 mol.) 4-carbo-n-propoxy-4-fenyl piperidine, 4,6 g (0,0252 mol.) ω -chloor-butyrofenon en 0,1 g kalium jodide en 30 cm³ xyleen werd gedurende 48 uren in een dichtgesmolten buis bij een temperatuur van 140°C - 145°C verhit. Na afkoeling werd aan de heldere oplossing 50 cm³ petroleum ether toegevoegd en een neerslag van 4-carbo-n-propoxy-4-fenyl piperidine hydrochloride werd gevormd. Na filtreren werden de oplosmiddelen afgedampt en het overschot werd in verdunde zoutzuuroplossing opgenomen. Na filtreren werd deze oplossing alkalisch gemaakt door het toevoegen van een overmaat natrium hydroxyde oplossing. De ontstane olie werd in ether opgenomen. Na drogen boven kalium carbonaat, werd de ether oplossing gefilterd, waarna zoutzuurgas in het filtraat werd in-

geleid. Opnieuw ontstond er een olie, die in warme aceton werd opgelost, waarna de bekomen oplossing langzaam werd afgekoeld, tenslotte tot -10°C , waarbij witte kristallen ontstonden. Dit eindproduct was het γ -(4-carbo-r-propoxy-4-feryl-piperidyl-1) butyroferon hydrochloride.

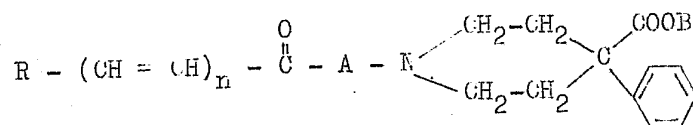
Smeltpunt: $117^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$.

Door gebruik te maken van overeenkomstige hoeveelheden van deze of andere 4-carbalkoxy-4-feryl piperidines en overeenkomstige hoeveelheden van dergelijke halo-ketonen, werden de in de hiernavolgende Tabel B opgenomen verbindingen bereid. De symbolen A en B in deze tabel hebben dezelfde betekenis als deze hoger aangegeven bij de algemene formule, terwijl de symbolen R en n in die formule respectievelijk de feryl-groep en nul voorstellen voor al de in de Tabel opgenomen verbindingen. Betreffende de smeltpunten, gelden voor Tabel B dezelfde opmerkingen als deze gegeven voor tabel A.

A	B	S.P. in $^{\circ}\text{C}$
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	203 - 204
id	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	135 - 136
id	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	117 - 120
id	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	146 - 149
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	179 - 180
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	id	98 - 100

Revindikaties

1. Stoifen van de algemene formule



waarin A een alkylideen radicaal voorstelt met 2 tot 4 koolstofatomen,

B een alkylgroep voorstelt met niet meer dan 5 kool-

stofatomen,

n gelijk is aan nul of aan 1 en

R een onverzadigd cycloparaffine radicaal is, of een al dan niet gesubstitueerd fenyl, thienyl, furyl of pyridyl radicaal

2. Stoffen volgens revindikatie 1, waarin A het ethylideen radicaal voorstelt.

3. Stoffer volgens revindikatie 1, waarin B de ethylgroep voorstelt.

4. Het ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon.

5. Het 3-methyl- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon.

6. Het 2-hydroxy- ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propioferon.

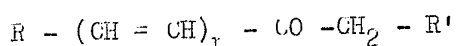
7. Het 1-[ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] cyclopent-1-een.

8. Het 1-[ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] cyclohex-1-een.

9. Het 2-[ω -(4-carbethoxy-4-fenyl-piperidyl-1) propionyl] thiofeen.

10. Werkwijze voor de bereiding van stoffer volgens revindikatie 1, met het kenmerk, dat men een ω -halogeenaalkylketon laat reageren met een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine.

11. Werkwijze voor de bereiding van stoffer volgens revindikatie 1, met het kenmerk dat men formaldehyd of een stof die gedurende de reactie formaldehyd voortbrengt, een 4-carbalkoxy-4-fenyl piperidine, of een zout daarvan, laat reageren met een keton van de algemene formule:



waarin R en n de boven aangegeven betekenissen hebben en R' waterstof of een alkyl groep met niet meer dan 2 koolstofatomen voorstelt.

12. Werkwijze voor de bereiding van stoffen volgens revindikatie 1, met het kenmerk, dat men een 4-carbalkoxy-4-fenylpiperidine, of een zout daarvan, laat reageren met een α, β -onverzadigd keton van de algemene formule:



waarin R' waterstof of een alkylgroep met niet meer dan 2 koolstofatomen, en R een al dan niet gesubstitueerde fenyl, thienyl, furyl of pyridylrest voorstelt.

13. Werkwijze voor de bereiding van stoffen volgens een der revindikaties 1 tot 9 met het kenmerk dat men een der methoden aanwendt zoals beschreven in de voorbeelden 1 tot 7.