



C
(45) Patentti myönnetty
Patenttihallitus 11.09.1989

(51) Kv.Ik./Int.Cl.⁴ C 07 D 211/22, 401/04, 409/04,
471/04 // C 07 D 207/33, 213/24,
333/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	831567
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.05.83
(24) Alkupäivä - Giltighetsdag	06.05.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.11.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	07.05.82
25.02.83 USA(US) 376229, 468040	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del., USA(US)

(72) Engelbert Ciganek, Kennett Square, Pa., USA(US)

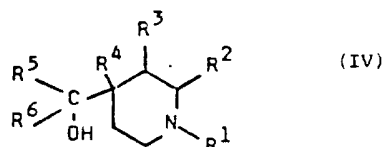
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-aryl-4-piperidinkarbinoler

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kaavan IV mukaisten 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolien valmistusta,

käyttökelpoisia anti-depressiivisinä ja anorektisina aineina.



jossa R¹ on vety, C₁₋₁₂-alkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyli tai bentsyyli, R² ja R³ tarkoittavat vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä tai R¹ ja R² muodostavat yhdessä C₃₋₄-alkyleenisillan tai R² ja R³ muodostavat yhdessä C₃₋₆-alkyleenisillan, R⁴ on fenyyli, mono- tai disubstituoitu fenyyli, bifenylyyli, jossa mahdollisesti joko toinen tai molemmat aromaattiset renkaat on substituoitu yhdellä tai kädellä substituentilla, 2-pyrrolyyli, joka voi olla substituoitu 1-3 C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä, pyridyyli tai 5-ase-massa C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä substituoitu 2-tienyyli ja R⁵ ja R⁶ tarkoittavat C₁₋₁₂-alkyyliä tai C₃₋₈-sykloalkyyliä tai R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä C₃₋₁₁-alkyleenisillan, sillä edellytyksellä että R⁴ ei ole p-t-butyyli-fenyyli tai 2'-bifenylyyli, kun R¹, R⁵ ja R⁶ tarkoittavat metyyliä ja R² ja R³ tarkoittavat vetyä. Nämä yhdisteet ovat

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av 4-aryl-4-piperidinkarbinoler med formeln IV, där R¹ är väte, C₁₋₁₂-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl eller bensyl, R² och R³ betecknar väte eller C₁₋₄-alkyl eller R¹ och R² bildar tillsammans en C₃₋₄-alkylenbrygga eller R² och R³ bildar tillsammans en C₃₋₆-alkylenbrygga, R⁴ är fenyl, mono- eller disubstituerad fenyl, bifenylyl, där eventuellt antingen den ena eller vardera aromatiska ringen är substituerad med en eller två substituent, 2-pyrrolyl, som kan vara substituerad med 1-3 C₁₋₄-alkylgrupper, pyridyl eller 2-tienyl substituerad i 5-ställning med C₁₋₄-alkyl och R⁵ och R⁶ betecknar C₁₋₁₂-alkyl eller C₃₋₈-cykloalkyl eller R⁵ och R⁶ bildar tillsammans en C₃₋₁₁-alkylenbrygga, förutsatt att R⁴ ej är p-t-butylfenyl eller 2-bifenylyl, då R¹, R⁵ och R⁶ betecknar metyl och R² och R³ betecknar väte. Dessa föreningar är användbara som antidepressiva och anorektiska medel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolien valmistamiseksi

Keksintö koskee 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolien valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia masennuslääkkeinä ja eräissä tapauksissa ruokahalua vähentävinä aineina.

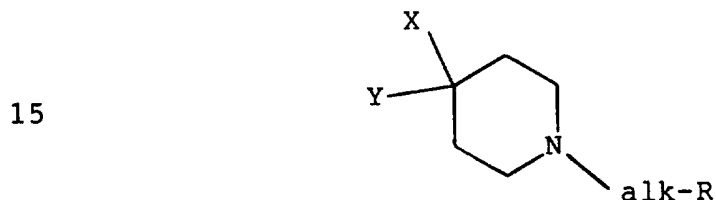
Mielisairauden piiriin sisältyvät sekä psykoosit että neuroosit. Hoitoa edellyttäviä oireita ovat masentuneisuus, tuskaisuus, kiihottuneisuus, ja aistiharhat. Lääkeaineiden joukossa, joita on käytetty erityisesti sekä reaktiivisten että endogeenisten masennustilojen hoitamiseen, ovat monoamiini-oksidaasi (MAO)-inhibiittorit, kuten iproniatsidi, tranyylisypromiini, nialamidi, feneltsiini ja pargyliini, ja MAO:ta ei-inhiboivat trisykliset aromaattiset dibentsatsepiinit, kuten imipramiini ja dibentsosyklohepteenit kuten amitriptyliini.

Kaikilla näillä lääkkeillä on haitallisia sivuvaikutuksia, jotka rajoittavat niiden käyttökelpoisuutta. MAO-inhibiittorit voivat olla edullisia masentuneisuuden lievempien muotojen yhteydessä, mutta vakavien toksisten vaikutusten vaara on painava peruste niiden käyttöä vastaan. Ne voivat aiheuttaa maksavaurioita ja äkillistä hypertensiota, erityisesti annettuna juuston, banaanien tai muiden amiinipitoisten ravintoaineiden yhteydessä. MAO-inhibiittorit voivat aiheuttaa myös vapinaa, unettomuutta, liikahikoilua, kiihottumista, hypermaanisuutta, hajamielisyyttä, aistiharhoja, kouristuksia ja ortostaattista hypertensiota. Ne aiheuttavat usein pyörrytystä, huimausta, päänsärkyä, siemensyöksyn estymistä, virtsaamisvaikeutta, heikoutta, väsymystä, suun kuivaamista, ummetusta ja näön hämärtymistä.

Imipramiini voi aiheuttaa näön hämärtymistä, suun kuivumista, ummetusta, virtsaumpion, ortostaattista hypotensiota, hengityksen hidastumista, sydänlihaseinfarktin, ja verentungoksesta johtuvaa sydämen toiminnanvajavuutta. Samanlaisia vaikeuksia on koettu myös amitriptyliinin yhteydessä.

Jatkuvasti esiintyy tarvetta psykoterapeuttisista aineista, joilla on harvempia sivuvaikutuksia kuin nykyisin käytössä olevilla lääkkeillä; samoin psykoterapeuttisista aineista, joiden vaikutustavat ovat erilaiset kuin
5 nykyisin käytössä olevilla aineilla, koska millään näistä ei ole täydellisen tehokasta vaikutusta.

GB-patenttijulkaisussa nro 888 657 ja CA-patentissa nro 1 079 734 kuvataan piperidiinikarbinoleja, jotka ovat käyttökelpoisia kivuntuntua turruttavina ja yskää ehkäise-
10 vinä aineina, joiden kaava on

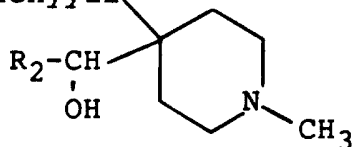


20 jossa X on fenyyli; Y on hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli tai 1-hydroksipropyli; alk on alkyleeni, jossa on enintään kuusi hiiliatomia; ja R on happi- tai typpipitoinen heterosyklinen ryhmä, tetrahydrofurfurylioksietyyli, aryyli, aryylioksi, aralkoksi, alkoksi, jossa on enintään kuusi
25 hiiliatomia tai alkoksi jossa on substituenttina hydroksi, etoksi tai fenoksi.

Sellaisen rakenteen omaavia yhdisteitä, joissa Y on alkanoyyli ja muut substituentit ovat samalla tavalla määriteltäviä, tunnetaan myös GB-patenttijulkaisun nro 841 120
30 perusteella.

Kägi ym., Helvetica Chimica Acta, Vol. XXXII, 2489 (1949) kuvaavat erilaisten analgeettisten aineiden synteesin; keksinnön kohteena ovat väliyhdisteet, joiden kaava on

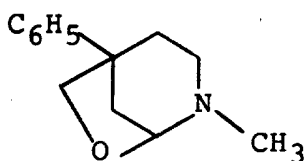
2,3-dimetoksifenyyli



5

jossa R_2 on CH_3 tai $n-C_3H_7$.

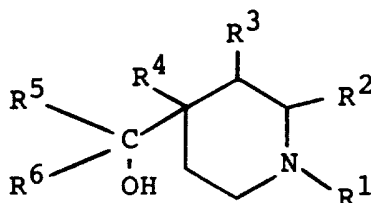
Lewis ym, J. Chem. Soc. C., 1970, 1074 kuvaavat yh-
10 disteitä, joiden kaava on



15

Keksinnön ja sen kohteiden ja etujen ymmärrettävyyden
korostamiseksi viitataan seuraavaan selostukseen ja ohei-
siin patenttivaatimukseen, joissa on esitetty yksityiskoh-
taisemmin keksinnön erilaisia uusia piirteitä.

20 Keksinnön kohteena on menetelmä 4-aryyli-4-piperidii-
nikarbinolien valmistamiseksi, joilla on kaava IV



25

jossa

30

a) R^1 on H, metyyli, etyyli tai bentsyyli;

b) R^2 ja R^3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta ryh-
män jäsen, jonka muodostavat H, metyyli ja etyyli; tai R^1
ja R^2 yhdessä merkitsevät alkyleenisiltaa $-(CH_2)_3-$;

c) R^4 on

35

1) 6-metoksi-2-naftyyli tai fenyyli tai fenyyli, jos-
sa on substituenttina yksi tai kaksi substituenttia ryhmäs-

tä, jonka muodostavat F, Cl, metyyli, etyyli, CF_3 , fenyyli, metoksi, etoksi, fenyylioksi, metyyllitio ja dimetyyliamino;

2) 4-bifenylyyli;

3) 1-metyyli-2-pyrrolyyli;

5 4) 3-pyridyyli; tai

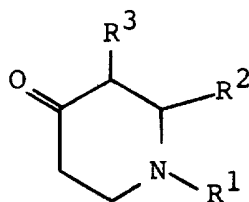
5) 5-metyyli-2-tienyyli; ja

d) R^5 ja R^6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta metyyli tai etyyli tai R^5 ja R^6 yhdessä merkitsevät haarautunutta tai suoraa alkyleenisiltaa, jossa sillassa on 3-7 hiiliatomia, edellyttäen kuitenkin, että kun R^1 , R^5 ja R^6 ovat metyyliä ja R^2 ja R^3 ovat vetyjä, silloin R^4 ei ole 2'-bifenylyyli.

Tämä keksintö käsittää myös edellä mainittujen piperidiinikarbinolien ja alifaattisten mono- ja dikarboksyylisä 15 happojen, joissa on 1-8 hiiliatomia, esterit; edellä mainittujen piperidiinikarbinolien ja farmaseuttisesti seostuvien epäorgaanisten happojen amiinisuolat; ja edellä mainittujen piperidiinikarbinolien N-oksidit.

Keksinnön mukaisia 4-aryyli-4-piperidiinikarbinoleja 20 voidaan valmistaa reaktiosarjan avulla, jotka reaktiot suoritetaan sarjana seuraavasti:

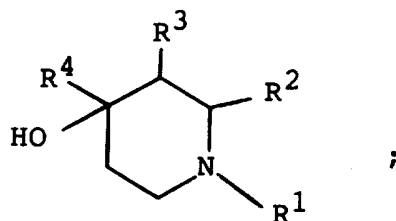
1) yhdisteestä R^4Br muodostetaan litiumyhdiste n-butyyllilitiumin kanssa, jolloin saadaan yhdistettä R^4Li , jonka annetaan sitten reagoida piperidinonin kanssa, jonka 25 kaava on



30

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyjä, jolloin saadaan yhdiste

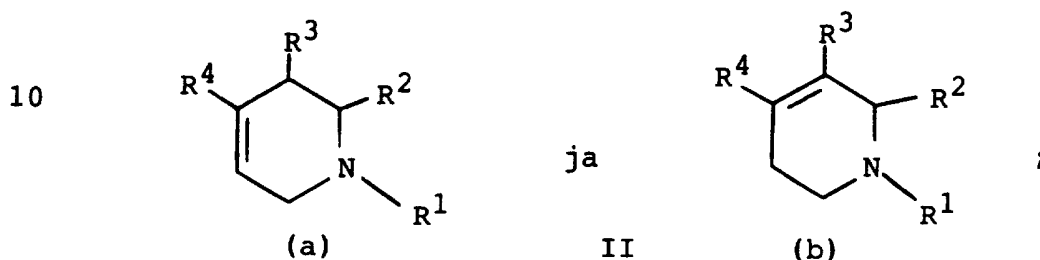
5



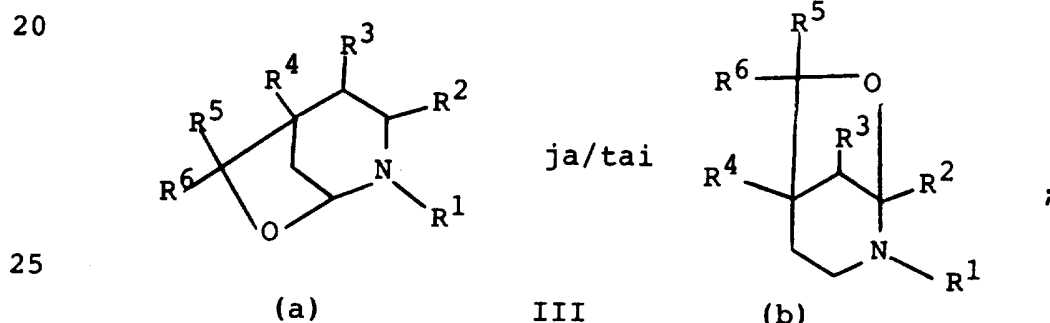
5

I

2) yhdiste (I) dehydratoidaan olefiinien seokseksi



3) yhdisteestä (II) muodostetaan litiumyhdiste n-butyylilitiumin kanssa ja sen annetaan sitten reagoida ketonin R^5COR^6 kanssa, jossa R^5 ja R^6 ovat edellä määriteltäviä, jolloin saadaan oksa-atsabisyklo-oktaani



ja

4) yhdiste (III) pelkistetään, jolloin saadaan yhdiste IV.

Edellä kuvattujen reaktioiden spesifisemmät yksityiskohdat ilmenevät seuraavasta. On selvää, että edellä kuvattua ei ole tarkoitettu keksintöä rajoittavaksi.

1) Yhdisteen I valmistus

R^4Br :n litiumyhdisteen muodostaminen voidaan suorittaa $-100 - +50^\circ C$:ssa eetteriliuotuksessa, esimerkiksi dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa. Tunnettuja li-

tiumyhdisteiden muodostamiseen yleisesti käytettyjä aineita ovat esimerkiksi, n-butyyllilitium, metyyllilitium, ja sek.- ja tert.- butyyllilitium. Kuten alalla on tunnettua, alkyylilitiumyhdisteen asemesta voidaan käyttää magnesium

5 (Grignard)-reagenssia, jossa tapauksessa muodostunut väliyhdiste on orgaaninen magnesiumyhdiste. Myös, kuten alalla on tunnettua, esimerkiksi kuten Gschwend ja Rodriguez, Organic Reactions, Volume 26, ovat kuvanneet, eräistä yhdisteistä R^4H , joissa R^4 on edellä määritelty, voidaan val-

10 mistaa litiumyhdisteitä suoraan mieluummin kuin väliyhdisteen R^4Br kautta. Tetrametyylietyleenidiamiinia voidaan käyttää yhdessä alkyylilitium-yhdisteen kanssa. Sellaisia suoraan litiumyhdisteiksi muodostettavia yhdisteitä ovat alkoksibentseenit, jolloin litiumyhdisteen muodostuminen

15 tapahtuu alkoksisubstituenttiin nähden orto-asemassa, ja pyrroli ja 5-alkyyllitiofeenit, joissa litiumyhdisteen muodostuminen tapahtuu 2-asemissa.

Yhdisteen I valmistuksen toisessa vaiheessa orgaanisen litium- tai orgaanisen magnesiumyhdisteen annetaan reagoida edellä mainitun piperidinonin kanssa joko pelkkänä tai eetteriliuotuksessa, esimerkiksi dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, $-70 - +50^{\circ}C$:ssa.

2) Yhdisteen II valmistus

Yhdisteen I dehydrataatio yhdisteeksi II voidaan suorittaa katalyytin, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, metaanisulfonihappo/fosforipentoksidin, trifluorietikkahapon tai aryylisulfonihapon läsnäollessa, joko liuotuksessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, tai liuottimetta. Substituenttien R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 luonteesta riippuen dehydrataatio voidaan suorittaa sopivassa lämpötilassa rajoissa $0^{\circ}C - +200^{\circ}C$. Dehydrataation jälkeen happo-katalyytti neutraloidaan amiinisuolan muuttamiseksi vapaaksi amiiniksi II.

3) Yhdisteen III valmistus

Yhdisteestä II voidaan valmistaa metalliyhdiste kuten

35 edellä on selostettu yhdisteen I valmistuksen yhteydessä. Litiumyhdisteen muodostaminen voidaan suorittaa - 70 -

+70°C:ssa, ensisijaisesti -10 - -20°C:ssa siten, että läsnä ei ole happea eikä vettä. Näin valmistetun, liuoksessa olevan metallisuolan voidaan antaa reagoida edellä mainitun ketonin R^5COR^6 kanssa eetteriliuotuksessa, esimerkiksi 5 dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, -100 - +50°C:ssa. Hydrolysoimalla saatu litium- tai magnesiumsuola saadaan yhdiste III.

4) Yhdisteen IV valmistus

Pelkistämällä yhdiste III saadaan yhdistettä IV. Pelkistäminen voidaan suorittaa boorihydridi-reagenssien, kuten 10 natriumboorihydridin avulla alkoholissa tai natriumsyaaniboorihydridin avulla alkoholi/etikkahappo-seoksessa, tai hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi käyttämällä palladium-katalyyttiä, etikkahappo- tai alkoholiliuotuksessa epäorgaanisen hapon läsnäollessa. 15

Missä tahansa edellä mainituista menetelmistä, joissa on läsnä piperidiiniosan sisältäviä yhdisteitä, N-substituentti voi olla R^1 :n asemesta bentsyyli, jossa tapauksessa lopputuote on yhdiste IV paitsi että N-substituentti on 20 R^1 :n asemesta bentsyyli. N-bentsyloitu tuote on arvokas väliyhdiste ja voidaan muuttaa hydrogenolysoimalla katalyyttisesti käyttämällä palladium-katalyyttiä etikkahappoliuotuksessa sekundääriseksi amiiniksi, ts. yhdisteeksi IV, jossa R^1 on H. Sekundäärinen amiini voidaan alkyloida sopivan 25 alkyyli- tai sykloalkyylihalogenidin avulla, jolloin saadaan valmistetuksi yhdistettä IV, jossa R^1 on alkyyli, jossa on 1-12 hiiliatomia tai sykloalkyyli, jossa on 3-8 hiiliatomia. Eräitä R^1 -ryhmiä voidaan liittää vaihtoehtoisella menetelmällä, jossa sekundäärinen amiini asyloidaan ensin 30 asyylikloridilla, jonka asyyli-ryhmä vastaa, pelkistettynä, haluttua R^1 -ryhmää. Asyloimalla valmistettu amidi voidaan pelkistää hydridi-pelkistysaineella, kuten BH_3 :lla tai $LiAlH_4$:llä, jolloin saadaan haluttua amiinia IV.

Sopivia farmakologisesti hyväksyttävien happojen, 35 kuten kloorivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon ja maleiinihapon, suoloja voidaan valmistaa kaikista vapaista emäk-

sistä IV. Sellaiset suolat voivat olla suositeltavia va-
paitten emästen ollessa öljyjä. Emästen IV suolat voivat
myös olla paremmin varastointia kestäviä, ja ne voivat olla
paremmin absorboituvia suun kautta annettuina, kun vapaat
5 emäkset.

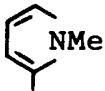
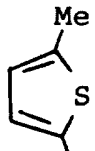
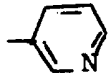
Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat ovat
Celsius-asteita. Taulukkoon 1 on koottu esimerkeissä val-
mistetut yhdisteet. Taulukossa "Me" on CH_3 , "Et" on C_2H_5 ,
"Ph" on C_6H_5 ja "PhCH₂" on bentsyyli.

10

Taulukko I

Esim.		R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
nro							
	1	Me	H	H	Ph	Me	Me
15	2	Me	H	H	$\underline{m}\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$	Me	Me
	3	Me	H	H	$2,3\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{-(CH}_2)_4\text{-}$	
	4	Me	H	H	$\underline{m}\text{-FC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	5	Me	H	H	$\underline{p}\text{-FC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	6	Me	H	H	$\underline{m}\text{-ClC}_6\text{H}_4$	Me	Me
20	7	Me	H	H	$\underline{p}\text{-ClC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	8	Me	H	H	$\underline{m}\text{-ClC}_6\text{H}_4$	Et	Et
	9	Me	H	H	$\underline{o}\text{-MeC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	10	Me	H	H	$\underline{m}\text{-MeC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	11	Me	H	H	$\underline{p}\text{-MeC}_6\text{H}_4$	Me	Me
25	12	Me	H	H	$3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Me	Me
	13	Me	H	H	$3,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Me	Me
	14	H	H	H	$\underline{m}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	15	Me	H	H	$\underline{o}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	16	Me	H	H	$\underline{m}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	Me
30	17	Me	H	H	$\underline{m}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	Et
	18	Me	H	H	$\underline{m}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Et	Et
	19	Me	H	H	$\underline{p}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	Me	Me
	20	Me	H	H	$2,3\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Me	Me
	21	Me	H	H	$\underline{p}\text{-MeSC}_6\text{H}_4$	Me	Me
35	22	Me	H	H	$\underline{m}\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	$\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	
	23	Me	H	H	$2,3\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{-(CH}_2)_5\text{-}$	

Taulukko I (jatkoa)

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5						
24	Me	H	H		Me	Me
25	Me	H	H		Me	Me
10 26	Me	H	H		Me	Me
27	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₆ -	
28	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₇ -	
29	Me	H	H	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	Me
15 30	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	
31	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Et
32	Me	H	H	<u>p</u> -PhOC ₆ H ₄	Me	Me
33	Me	H	H	<u>p</u> -Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	Me
34	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	
20 35	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	
36	Me	H	H	<u>m</u> -PhC ₆ H ₄	Me	Me
37	PhCH ₂	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	Me
38	PhCH ₂	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	
39	Me	H	H	6'-metoksi-2'-naftyyli	Me	Me
25 40	Me	H	H	<u>m</u> -EtOC ₆ H ₄	Me	Me
41	Et	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
42	Me	H	H	4'-bifenylyyli	Me	Me
43	Me	H	CH ₃	<u>m</u> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	Me
44	Me	CH ₃	H	<u>m</u> -CH ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
30 45	-(CH ₂) ₃ -	H		<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
46*	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-CH ₂ CH ₂ $\overset{+}{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	
47**	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-CH ₂ CH ₂ $\overset{\pm}{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	

* = cis- ja trans-isomeerien dl-seos35 ** = cis- ja trans-isomeerien l-seos

+ = tämän aseman epimeerit

± = tämän aseman ainoa konfiguraatio

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan antaa reaktiivis- ja endogeenistyyppisten psykiatris-
ten masennustilojen hoitotarkoituksiin kaikilla tavallisil-
la keinoilla, jotka ovat käyttökelpoisia farmaseuttisten
5 aineiden yhteydessä. Niitä voidaan antaa yksinään, mutta
yleensä niitä annetaan farmaseuttisen kantajan kanssa, joka
on valittu valitun antotavan ja normaalin farmaseuttisen
käytännön perusteella.

Aktiivista aineosaa voidaan antaa suun kautta kiin-
10 teinä annostusmuotoina, kuten kapseleina, tabletteina ja
jauheina, tai nestemäisinä annostusmuotoina kuten eliksii-
reinä, siirappeina ja suspensioina; sitä voidaan antaa myös
parenteraalisesti, steriileinä nestemäisinä annostusmuotoi-
na, tai peräaukkoon lääkepuikkojen muodossa.

15 Standardimenetelmä keksinnön mukaisesti valmistettu-
jen yhdisteiden masennusta ehkäisevän vaikutuksen osoitta-
miseksi ja vertailemiseksi, joka menetelmä on hyvin korre-
loitavissa niiden tehokkuuteen ihmisillä, on tetrabenatsii-
nillä hiiriin indusoidun rauhoittavan vaikutuksen ja masen-
20 tuneisuuden estäminen. (Everett, "The Dopa Response
Potentiation Test and Its Use in Screening for Antidepressant
Drugs", s. 164-167 julkaisussa Antidepressant Drugs
[Proceedings of the First International Symposium], S.
Garattini ja M.N.G. Dukes (toimittajat), 1967).

25 10 Carworth CF₁S-naarashiiren, kunkin paino 18-21 g.
ryhmiä pidettiin nälässä 1,5 tuntia ja niihin intuboitui
vasta-aineyhdisteitä suun kautta annoksin, jotka sisälsivät
niitä 0, 1, 3, 9, 27 ja 81 mg/kg 0,20 ml:ssa 1-prosenttista
Methocel®-tuotetta (metyyliselluloosaa). Hiiret altistet-
30 tiin 30 minuuttia myöhemmin tetrabenatsiinilla (metaani-
sulfonaattina), annoksella 32 mg/kg vatsaontelonsisäisesti
(liuotettuna 0,20 ml:aan 0,05-prosenttista KCl:n vesiliuos-
ta, pH 2,0). Tunnin kuluttua vasta-aineen antamisesta (30
minuutin kuluttua tetrabentasiinin antamisesta) hiiristä
35 tutkittiin merkkejä eksploratoorisesta aktiivisuudesta ja
laskeutumasta (silmäluoman sulkeutuminen). Normaaliksi

- eksploratoriseksi aktiivisuudeksi (rauhhoittavan vaikutuksen lievittyminen) merkittiin annos, jonka vaikutuksesta hiiri, joka oli nostettu hännästään koelaatikon 10:n eläimen ryhmästä ja pantu ruostumattomasta teräksestä olevan koe-
- 5 laatikon kannelle (12,5 tuumaa (31,8 cm) x 8 tuumaa (20,3 cm), 0,33 tuuman verkko), joka käänsi päätään vaakatasossa 30° kumpaankin suuntaan tai siirtyi verkolle panon jälkeen 10 sekunnin kuluessa verkon reunalle. Laskeutumasta vapautumiseksi merkittiin annos, jonka vaikutuksesta
- 10 tarkalleen kahden sekunnin kuluttua hiiren sijoittamisesta katsomaan tarkkailijaan päin silmäluomen sulkeutuminen kummankin silmän osalta oli vähemmän kuin 50 %. Seuraava taulukko esittää arvoja, jotka on saatu testattaessa edellä mainittujen esimerkkien yhdisteitä.

Taulukko 2

Tetrabenatsiinilla indusoidun masentuneisuuden vastainen vaikutus hiirillä yhden tunnin kuluttua yhdisteen annosta suun kautta

	Esimerkki	Suun kautta annettu ED ₅₀ -annos (mg/kg), joka ehkäisee:	
		rauhottavan vaikutuksen lievittymistä	laskeutumaa
5	1	5,6	0,78
10	2	0,01	0,016
	2A	0,01	0,014
	3	14	2,8
	4	0,20	0,12
	5	0,48	0,33
15	6	0,04	0,03
	7	0,57	0,33
	8 (HCl-suola)	0,29	0,26
	9	0,48	0,33
	10	0,04	0,04
20	11	0,69	0,57
	12	0,11	0,064
	13	0,30	0,23
	14 (HCl-suola)	4,4	2,7
	15	2,3	0,57
25	16	0,12 x)	0,077 x)
	17	0,10	0,11
	18 (HCl-suola)	0,71	0,71
	19	1,1	0,33
	20	4,6	2,1
30	21	1,3	1,3
	22	0,92	0,67
	23	38	17
	24	1,2	0,78
	25	0,99	0,69
35	26	29	18

Taulukko 2 (jatkoa)

	Esimerkki	rauhoittavan vaikutuksen lievittymistä	laskeutumaa
	27	1,4	0,9
5	28	3,8	1,7
	29	0,99	0,86
	30	0,17	0,084
	31 (HCl-suola)	0,064	0,056
	32	81	81
10	33	0,78	0,35
	34	0,48	0,45
	35	1,4	1,1
	36 (HCl-suola)	1,1	0,66
	37 (HCl-suola)	81	81
15	38 (HCl-suola)	81	81
	39	0,33	0,33
	40 (HCl-suola)	0,9	0,9
	41	0,73	0,46
	42	1,5	1,0
20	43	7,2	5,8
	44	0,33	0,33
	45	0,33	0,48
	46	1	1
	47	1	1
25	amtriptyliini (standardi)	2,7	0,7
	imipramiini (standardi)	2,2	0,94
	x) huippuaika-arvot		

30 Tulokset ruokahaluttomuustutkimuksista

Näissä tutkimuksissa käytettiin naarashiiriä, painoltaan 16-20 g, joita oli pidetty nälässä yön ajan 17-21 tuntia. 0,5 tunnin kuluttua siitä kun hiirille oli annettu asteittaisin suun kautta annetuin annoksin yhdistettä, josta oli valmistettu Methocel[®]-vesiliuoksia (metyylisel-

35

luloosaa, viskositeetti 100 cps, grade MC, Dow Chemical Co.) ja joissa oli 2,8 % valmistetta Tween 80, ja annostusten ollessa 0,1 ml kehon painon 10 grammaa kohden, kukin hiiri siirrettiin yksilölliseen, kirkkaaseen Lucite[®] - osastoon (13,3 cm x 12,7 cm x 12,7 cm), jossa oli 0,64 cm x 0,64 cm:n metalliverkkopohja. Kuhunkin häkkiyksikköön oli sijoitettu lineaarisesti viisi osastoa. Kunkin osaston sisäpuolella oli musta Lucite[®] -tanko-osa (13 cm x 1,2 cm x 1,2 cm), jonka päällä oli kymmenen täplämäistä syvännettä (läpimitta 0,8 cm), joissa kussakin oli 0,05 ml 50-prosentista makeutettua kondensoitua maitoa (Borden's Eagle Brand). 30 minuutin kuluttua hiiret palautettiin "kenkälaatikko"-koteloihin ja laskettiin maitotäplien lukumäärät, jotka kukin hiiri oli syönyt. Arvioitiin ja laskettiin myös osittain syödyt täplät. Viisi hiirtä rohdosannosta kohden voi syödä enintään 50 täplää (2,5 ml maitoa). Jos 5 hiirtä on syönyt yhdeksän täplää tai vähemmän, sen katsotaan olevan osoituksena ruokahaluttomuudesta. ED₅₀-arvot on arvioitu todettujen määrällisten reagoitien perusteella.

20 Taulukkoon 3 taulukoidut arvot osoittavat, että tietyillä tämän keksinnön yhdisteillä on käyttöä ruokahaluttomuutta lisäävinä aineina, ja täten ne voivat olla käyttökelpoisia liikalihavuuden hoidossa.

Taulukko 3

25	Esimerkki	ED ₅₀ -annos, joka aiheuttaa ruokahaluttomuutta
	2	60 mg/kg
	2A	36
	4	60
	6	60
30	7	20
	8	20
	10	20
	16	60
	17	60
	30	60
	31	20
	32	60
35	37	60
	39	60
	41	60

Esimerkki 1

4-fenyyli- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli
 n-butyylilitiumia (15 ml 1,5-mol.heksaaniliuosta)
 lisättiin typen suojaamana liuokseen, jossa 4,7 g teknilli-
 5 senä saatavaa 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä (II: $R^1 = \text{Me}$; $R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{fenyyli}$) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, jota pidettiin -10°C :ssa. Syvänpunaista liuosta sekoitettiin -10° :ssa 15 minuuttia ja sitten se siirrettiin hitaana virtauksena sekoitettuun seokseen,
 10 jossa oli 15 ml asetonia ja 25 ml tetrahydrofuraania ja jota pidettiin -70° :ssa. Kun oli sekoitettu 5 minuuttia -70° :ssa lisättiin ylimäärin 10-prosenttista kloorivetyhappoa; seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, ja sitten pestiin tolueenilla. Vesikerros tehtiin emäksiseksi
 15 natriumhydroksidilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Poistamalla liuotin kuivatusta liuoksesta ja tislaamalla jäänös lyhyen kolonnin läpi (hauteen lämpötila $90-135^\circ\text{C}$, 5×10^{-4} mmHg [$0,07 \text{ Pa}$]) saatiin 2,79 g 5-fenyyli-2,6,6-trimetyyli-7-oksa-2-atsabisyklo[3,2,1]oktaania (III: $R^1, R^5, R^6 = \text{Me}$; $R^2, R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{fenyyli}$) öljynä, jonka puhtaus oli
 20 noin 85 %.

Liuosta, jossa oli 1,47 g edellä mainittua tuotetta III seoksessa, jossa oli 10 ml metanolia ja 2 ml etikkahappoa, jäähdytettiin jäällä ja käsiteltiin 0,76 gramman kanssa
 25 natriumsyaaniboorihydridiä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ja ylimääräinen boorihydridi hajoitettiin lisäämällä, jäällä jäähdyttäen, 8 ml väk.kloorivetyhappoa. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuok-
 30 sella ja uutettiin metyleenikloridilla. Poistamalla liuotin kuivatusta liuoksesta ja kiteyttämällä jäännös etyyliasetaatista saatiin 0,98 g 4-fenyyli- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia, sp. $146-147^\circ\text{C}$. NMR (220 MHz CDCl_3 :ssa):
 δ 2,7-2,8 (m, 5H); 7,0-8,2 (m, 9H); 8,0 (s, 3H) ja 8,9
 35 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$:

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

Saatu: C 77,12; H 9,89; N 6,00

Esimerkki 2

- 4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α,α -1-trimetyyli-
5 4-piperidiinimetanoli ja sen hydrokloridi
1,5-mol. n-butyyllitiumin heksaaniliuosta (150 ml)
lisättiin typen suojaamana -70° :ssa sekoitettuun liuokseen,
jossa oli 50 g 3-bromibentsotrifluoridia 300 ml:ssa tetra-
hydrofuraania. Seosta sekoitettiin -70° :ssa 15 minuuttia
10 ja sitten sen annettiin lämmetä -20° :seen. Lisättiin hitaas-
ti, pitämällä lämpötila -20° :ssa, liuos, jossa oli 30 g vas-
tatislattua 1-metyyli-4-piperidonia 50 ml:ssa tetrahydro-
furaania. Seosta sekoitettiin sitten 0° :ssa 0,5 tuntia, ja
sitten huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Lisättiin vettä ja me-
15 tyleenikloridia ja vesikerros uutettiin useaan kertaan me-
tyleenikloridilla. Poistamalla liuotin yhdistetyistä ja
kuivatusta metyleenikloridiliuoksista, ja tislaamalla jään-
nös lyhyen kolonnin läpi ($110-130^{\circ}$:n hauhdelämpötila, $5 \times$
 10^{-4} mmHg [$0,07$ Pa]) saatiin 41,6 g 1-metyyli-4-(3'-tri-
20 fluorimetyylifenyyli)-4-piperidinolia (I: $R^1 = \text{Me}$; R^2 ,
 $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{m-trifluorimetyylifenyyli}$) kiinteänä aineena.

- Seosta, jossa oli 28,1 g tätä tuotetta I ja 100 ml
trifluorietikkahappoa, lämmitettiin kiehattaen 24 tuntia.
Ylimääräinen happo poistettiin vakuuissa, jäännös liuo-
25 tettiin metyleenikloridiin ja liuos tehtiin emäksiseksi
10-prosenttisella natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Pois-
tamalla liuotin kuivatusta orgaanisesta faasista ja tis-
laamalla jäännös lyhyen kolonnin läpi saatiin 24,06 g
1-metyyli-4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,3,6-tetra-
30 hydropyridiiniä (IIa: $R^1 = \text{Me}$; R^2 , $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{m-trifluo-}$
rimetyylifenyyli).

- Liuokseen, jossa tämä tuote IIa oli 150 ml:ssa tetra-
hydrofuraania, lisättiin -10° :ssa 80 ml 1,5-mol. n-butyy-
lilitiumin heksaaniliuosta. Punaista liuosta sekoitettiin
35 -10° :ssa 15 minuuttia ja sitten se siirrettiin hitaana vir-

- tauksena sekoitettuun seokseen, jossa oli 60 ml asetonia ja 60 ml tetrahydrofuraania ja jota pidettiin -20° :ssa. Seoksen annettiin lämmetä 10° :seen ja sitten sitä käsiteltiin 10-prosenttisen natriumkloridin vesiliuoksen kanssa. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin toistuvasti metyleenikloridilla. Poistamalla liuotin yhdistetyistä kuivatuista orgaanisista faaseista, saatiin 34,35 g raakaa 5-(3'-trifluorimetyylifenyyli)-2,6,6-trimetyyli-7-oksa-2-atsabisyklo[3,2,1]oktaania (II: $R^1, R^5, R^6 = \text{Me}$; $R^2, R^3 = \text{H}$; R^4 m-trifluorimetyylifenyyli). Tämä tuote III liuotettiin seokseen, jossa oli 150 ml metanolia ja 25 ml etikkahappoa ja liuosta käsiteltiin, jäällä jäähdyttäen, 9 gramman kanssa natriumsyaaniboorihydridiä. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2 tuntia lisättiin väkevää suolahappoa (50 ml), ja edelleen 0,5 tunnin kuluttua, seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin metyleenikloridilla. Poistamalla liuotin kuivatuista orgaanisista faaseista saatiin 31,74 g tuotetta, joka jaettiin laimeaan suolahappoon ja eetteri/tolueeni-seokseen liukeneviin osiin. Tekemällä vesifaasi uudelleen emäksiseksi ja uuttamalla sen jälkeen metyleenikloridilla saatiin 27,40 g tuotetta. Tislaamalla lyhyen kolonnin läpi (haudelämpötilaan 210° , 10^{-3} mmHg [0,1 Pa]) ja kiteyttämällä tisle sykloheksaanista saatiin 7,59 g 4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- $\alpha, \alpha, 1$ -trimetyyli-4-piperidiinimetanolia, sp. $111-112^{\circ}\text{C}$. NMR(90 MHz CDCl_3 :ssa): ^1H 2,3-2,6 (m, 4H); 7,1-8,3 (m, 9H); 7,8 (s, 3H) ja 8,8 (s, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3 :ssa): singletti kohdalla $-63,02$ ppm CFCl_3 :sta. Hydrokloridin (viitaten taulukkoon 2 esimerkkinä 2A) sp. isopropyylialkoholista kiteyttämisen jälkeen oli $240-241^{\circ}\text{C}$.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{NO}$:

Laskettu: C 56,89, H 6,86, N 4,15

Saatu: C 57,03, H 6,78, N 4,07

Esimerkki 3

- 1-[1'-metyyli-4'-(2",3"-dimetoksifenyyli)-4'-piperidinyyli]-syklopentanol

Liuesta, jossa oli 138 g veratrolia 400 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin kuivajää/asetoni-hauteessa ja sitä käsiteltiin 500 ml:n kanssa 1,6-mol. n-butyyllilitiumin liuesta sellaisella nopeudella, että
5 reaktioseoksen lämpötila pysyi 0°:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Tämän ajan kuluttua muodostunutta valkeata lietettä jäähdytettiin kuivajää/asetoni-hauteessa ja lisättiin 90,4 g 1-metyyli-4-piperidonia sellaisella nopeudella,
10 että reaktioseoksen lämpötila pysyi -10°:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 0°:ssa 2 tuntia, sammutettiin 400 ml:lla vettä ja laimennettiin 400 ml:lla eetteriä. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 400 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (K₂CO₃) ja konsentroitiin
15 vakuuimissa, jolloin saatiin 270,9 g öljyä. Tätä öljyä lämmitettiin vakuuimissa kaiken aineen poistamiseksi, jonka kiehumispiste oli alle 150°/0,025 mmHg (3,3 Pa). Jäännös (97,55 g) sisälsi haluttua 4-(2',3'-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-4-piperidinolia (I: R¹ = Me; R², R³ = H; R⁴ = 2,3-dimetoksifenyyli) ja sitä käytettiin enempää puhdistamatta
20 seuraavassa vaiheessa.

Liuesta, jossa oli 79,49 g tätä tuotetta I 238 ml:ssa väkevää suolahappoa, lämmitettiin 65°C:ssa 3 tuntia.
25 Tämän ajan kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, tehtiin emäksiseksi 20-prosenttisella natriumhydroksidin vesiliuoksella, ja uutettiin metyleenikloridierillä (3 x 200 ml); yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (K₂CO₃) ja haihdutettiin kuiviin vakuuimissa. Näin
30 saatu tuote tislattiin vakuuimissa, jolloin saatiin 4-(2',3'-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä (IIa: R¹ = Me; R², R³ = H; R⁴ = 2,3-dimetoksifenyyli) väritömänä öljynä, kp. 100-120°/0,05 mmHg (7 Pa), 73,56 g (saanto 84,8 %).

35 Liuesta, jossa oli 4,7 g tätä tuotetta IIa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin n-butyyllilitiumin kanssa esi-

merkissä 1 selostetulla tavalla ja litiumsuolan liuos li-
sättiin seokseen, jossa oli 20 ml syklopentanonia ja 30 ml
tetrahydrofuraania -70°C :ssa. Eristämällä esimerkissä 1
selostetulla tavalla ja kiteyttämällä raakatuote etyyli-
5 asetaatista saatiin 3,29 g 2'-metyyli-5'-(2",3"-dimetoksi-
fenyylispiro[syklopentaani-1,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
oktaania] (III: $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^4 = 2,3\text{-dimetoksi-}$
fenyylispiro[5,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
oktaania] ($\text{R}^5, \text{R}^6 = (\text{CH}_2)_4$); sp. 110°C .

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

10 Laskettu: C 71,89, H 8,57, N 4,41

Saatu: C 72,24, H 8,45, N 4,52

Pelkistämällä juuri edellä mainittu tuote natrium-
syaaniboorihydridillä esimerkissä 1 selostetulla tavalla
saatiin 1-(1'-metyyli-4'-(2",3"-dimetoksifenyylispiro[5,6'-(7)-
15 oktaania]syklopentanolia, sp. $114\text{--}115^{\circ}\text{C}$.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

Laskettu: C 71,44, H 9,15, N 4,38

Saatu: C 71,49, H 9,01, N 4,41

Esimerkki 4

20 4-(3'-fluorifenyylispiro[5,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
nimetanoli

4-(3'-fluorifenyylispiro[5,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
nimetanolia valmistettiin 3-bromifluoribentseenistä esimer-
kissä 2 selostetulla menetelmällä; sp. $158\text{--}159^{\circ}\text{C}$; NMR

25 (CDCl_3 :ssa): δ 2,5-3,2 (m, 4H); 7,2-8,3 (m, 12H) ja 8,8
(s, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3 :ssa): singletti (H-lohkaisun jäl-
keen) kohdalla $-117,4$ ppm CFCl_3 :sta.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}$:

Laskettu: C 71,68, H 8,82, N 5,57

30 Saatu: C 71,68, H 8,77, N 5,69

Esimerkki 5

4-(4'-fluorifenyylispiro[5,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
metanoli

4-(4'-fluorifenyylispiro[5,6'-(7)-oksa[2]atsabisyklo[3,2,1]-
35 metanolia valmistettiin 4-bromifluoribentseenistä esimerkissä

2 selostetulla menetelmällä; sp. 165-166°C; NMR (CDCl₃:ssa): τ 2,6-3,1 (m, 4H); 7,2-8,7 (m, 12H) ja 8,9 (s, 6H); ¹⁹F NMR (CDCl₃:ssa): singletti (H-lohkaisun jälkeen) kohdalla -117,6 ppm CFC1₃:sta.

5 Analyysi yhdisteelle C₁₅H₂₂FNO:
Laskettu: C 71,68, H 8,82, N 5,57
Saatu: C 71,26, H 8,70, N 5,67

Esimerkki 6

4-(3'-kloorifenyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperi-
10 diinimetanoli
4-(3'-kloorifenyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanolia valmistettiin 3-bromifluoribentseenistä käyttä-
mällä esimerkissä 2 selostettua menetelmää; sp. 149-150°C;
NMR (CDCl₃:ssa): τ 2,6-2,8 (m, 4H); 7,1-8,3 (m, 12H) ja
15 8,8 (s, 6H).

Analyyysi yhdisteelle C₁₅H₂₂ClNO:
Laskettu: C 67,28, H 8,28, N 5,23
Saatu: C 67,34, H 8,15, N 5,24

Esimerkki 7

4-(4'-kloorifenyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperi-
20 diinimetanoli
4-(4'-kloorifenyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanolia valmistettiin 4-bromifluoribentseenistä käyt-
tämällä esimerkissä 2 selostettua menetelmää; sp. 192-194°C.

25 Analyysi yhdisteelle C₁₅H₂₂ClNO:
Laskettu: C 67,28, H 8,28, N 5,23
Saatu: C 67,34, H 8,13, N 5,25

Esimerkki 8

4-(3'-kloorifenyyli)- α , α -dietyyli-1-metyyli-4-pi-
30 peridiinimetanoli ja sen hydrokloridi
4-(3'-kloorifenyyli)- α , α -dietyyli-1-metyyli-4-
piperidiinimetanolia valmistettiin 3-bromiklooribentsee-
nistä muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä pait-
si että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin
35 asemesta dietyyliketonia (3-pentanonia). Vapaa emäs muutet-

tiin hydrokloridiksi, jonka sp. oli etanolista kiteyt-
tämisen jälkeen 249–250°C (hajoten); NMR (CDCl₃:ssa):
 τ 2,6 (m, 4H); 6,3–8,0 (m, 12H); 8,3–8,6 (kvartetti,
4H) ja 9,2 (t, 6H).

5 Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇Cl₂NO:

Laskettu: C 61,44, H 8,19, N 4,21

Saatu: C 61,19, H 8,19, N 4,19

Esimerkki 9

10 4-(2'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanoli

4-(2'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 2-bromitolueenista esimerkissä 2
selostetulla menetelmällä; sp. 104–105°C; NMR (CDCl₃:
ssa): τ 2,5–3,0 (m, 4H); 7,0–8,3 (m, 15H) ja 8,9 (s, 6H).

15 Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₅NO:

Laskettu: C 77,68, H 10,19, N 5,66

Saatu: C 77,69, H 10,19, N 5,76

Esimerkki 10

20 4-(3'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanoli

4-(2'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 3-bromitolueenista esimerkissä 2
selostetulla menetelmällä; sp. 139–140°C; NMR (CDCl₃:ssa):
2,6–3,1 (m, 4H); 7,2–8,5 (m, 15H) ja 8,9 (s, 6H);

25 Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₅NO:

Laskettu: C 77,68, H 10,19, N 5,66

Saatu: C 77,68, H 10,12, N 5,83

Esimerkki 11

30 4-(4'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanoli

4-(4'-tolyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 4-bromitolueenista esimerkissä 2
selostetulla menetelmällä; sp. 172–174°C; NMR (CDCl₃:ssa):
 τ 2,6–3,0 (m, 4H); 7,2–8,5 (m, 15H) ja 8,9 (s, 6H).

35 Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₅NO:

Laskettu: C 77,68, H 10,19, N 5,66

Saatu: C 77,80, H 10,23, N 5,67

Esimerkki 12

5 4-(5'-m-ksylyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanoli

4-(5'-m-ksylyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 5-bromi-m-ksyleenistä esimerkissä
2 selostetulla menetelmällä; sp. 123-125°C; NMR (CDCl₃:
ssa) δ 3,0-3,2 (m, 3H); 7,2-8,6 (m, 18H) ja 8,9 (s, 6H).

10 Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO:

Laskettu: C 78,11, H 10,41, N 5,36

Saatu: C 78,21, H 10,19, N 5,48

Esimerkki 13

15 4-(4'-o-ksylyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanoli

4-(4'-o-ksylyyli)- α , α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 4-bromi-o-ksyleenistä esimerkissä
2 selostetulla menetelmällä; sp. 127-128°C; NMR (CDCl₃:ssa):
 δ 2,8-3,1 (m, 3H); 7,2-8,3 (m, 18H) ja 8,9 (s, 6H).

20 Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO:

Laskettu: C 78,11, H 10,41, N 5,36

Saatu: C 78,43, H 10,11, N 5,40

Esimerkki 14

25 4-(3'-metoksifenyyli)- α , α -dimetyyli-4-piperidii-
nimetanoli ja sen hydrokloridi

1-bentsyyli-4-(3'-metoksifenyyli)- α , α -dimetyyli-4-
piperidiinimetanolia valmistettiin 3-bromianisolista muu-
ten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että
ensimmäisessä vaiheessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta
30 käytettiin 1-bentsyyli-4-piperidonia. Tämä tuote (2,90 g)
liuotettiin 20 ml:aan etikkahappoa, lisättiin 0,49 g 10-
prosenttista PD/C:ltä, ja seosta sekoitettiin vetyatmos-
fäärissä 25 tuntia. Seos suodatettiin; suodos haihdutet-
tiin kuiviin, tehtiin emäksiseksi, ja uutettiin metyleeni-
35 kloridilla, jolloin saatiin 1,88 g raakaa vapaata emästä

(IV: $R^1, R^2, R^3 = H$; $R^4 = m\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $R^5, R^6 = \text{Me}$). Se muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sp. asetoni-
listä kiteyttämisen jälkeen oli 232-233°C (hajoten).

NMR (D_2O :ssa): τ 2,6-3,3 (m, 4H); 6,3 (s, 3H); 6,6-8,3
5 (m, 9H) ja 9,0 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$:

Laskettu: C 63,04, H 8,46, N 4,90

Saatu: C 63,19, H 8,41, N 4,87

Esimerkki 15

10 4-(2'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(2'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanolia valmistettiin anisolista muuten esimerkissä 3
selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III val-
15 mistuksessa käytettiin syklopentanonin asemesta asetonia;
sp. 110-111°C; NMR (CDCl_3 :ssa): τ 2,6-3,1 (m, 4H); 6,2
(s, 3H); 6,7-8,5 (m, 9H); 7,9 (s, 3H) ja 8,9 (leveä s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

Laskettu: C 72,96, H 9,57, N 5,32

20 Saatu: C 73,02, H 9,56, N 5,41

Esimerkki 16

4-(3'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(3'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-trimetyyli-4-piperi-
25 diinimetanolia valmistettiin 3-bromianisolista esimerkissä
2 selostetulla menetelmällä; sp. 100°C; NMR (CDCl_3 :ssa):
 τ 2,6-3,3 (m, 4H); 6,1 (s, 3H); 7,1-8,3 (m, 12H); 8,9
(s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

30 Laskettu: C 72,96, H 9,57, N 5,32

Saatu: C 72,52, H 9,42, N 5,29

Esimerkki 17

4-(3'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-dimetyyli- α' -etyyli-4-piperidiinimetanoli

35 4-(3'-metoksifenyyli)- α, α' ,1-dimetyyli- α' -etyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 3-bromianisolista muuten

esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta metyylietyyliketonia (2-butanonia): sp. 134-135°C; NMR (CDCl₃:ssa): τ 2,6-3,3 (m, 4H); 6,2 (s, 3H); 7,2-8,3 (m, 12H); 8,6 (kvartetti, 2H); 9,0 (s, 3H); ja 9,2 (t, 3H).

Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO₂:

Laskettu: C 73,61, H 9,81, N 5,05

Saatu: C 73,73, H 9,69, N 5,17

Esimerkki 18

10 4-(3'-metoksifenyyli)- α,α -dietyyli-1-metyyli-4-piperidiinimetanoli ja sen hydrokloridi

4-(3'-metoksifenyyli)- α,α -dietyyli-1-metyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta dietyyliketonia.

Tuote IV muutettiin hydrokloridiksi, jonka sp. isopropyyli-alkoholista kiteyttämisen jälkeen oli 197-198°C (hajoten);

NMR (CDCl₃:ssa): τ 2 (leveä s, 1H); 2,5-3,2 (m, 4H); 6,1 (s, 3H); 6,3-8,6 (m, 16H); ja 9,2 (t, 6H).

20 Analyysi, laskettu yhdisteelle H₁₈H₃₀ClNO₂:

Laskettu: C 65,93, H 9,22, N 4,27

Saatu: C 65,91, H 9,14, N 4,72

Esimerkki 19

25 4-(4'-metoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(4'-metoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 4-bromianisolistä esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä; sp. 114-115°C; NMR (CDCl₃:ssa): τ 2,6-3,2 (m, 4H); 6,2 (s, 3H); 7,2-8,5 (m, 12H) ja 8,9 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₅NO₂:

Laskettu: C 72,96, H 9,57, N 5,32

Saatu: C 72,63, H 9,47, N 5,39

Esimerkki 20

35 4-(2',3'-dimetoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(2',3'-dimetoksifenyyli)- $\gamma,\alpha,1$ -trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin syklopentanonin asemesta asetonia;
 5 sp. 97°C; NMR (CDCl₃:ssa): δ 2,9-3,3 (m, 3H); 6,2 (2s, 6H); 6,7-8,5 (12H) ja 8,9 (leveä, 6H).

Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO₃:

Laskettu: C 69,59, H 9,28, N 4,77

Saatu: C 69,93, H 9,17, N 4,81

10 Esimerkki 21

4-(4'-metyylitiofenyyli)- $\alpha,\alpha,1$ -trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(4'-metyylitiofenyyli)- $\alpha,\alpha,1$ -trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 4-bromitioanisolistasi-
 15 merkissä 2 selostetulla menetelmällä; sp. 132-133°C; 132-133°C; NMR (CDCl₃:ssa): δ 2,7 (s, 4H); 7,2-8,5 (m + 2s, 15 H) ja 8,9 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₅NOS:

Laskettu: C 68,77, H 9,02, N 5,01

20 Saatu: C 68,82, H 8,93, N 5,12

Esimerkki 22

1- $\sqrt{1}$ '-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidinyyli/syklobutanoli

1- $\sqrt{1}$ '-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidinyyli/syklobutanolia valmistettiin 3-bromianisolista muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta syklobutanonia; sp. 105°C; NMR (360 MHz CDCl₃:ssa): δ 2,5 (t, 1H); 3,1 (d, jakautuu edelleen, 1H); 3,1 (t, 1H); 3,2 (d/d, 1H); 6,2 (s, 3H); 7,8 (s, 3H) ja 7,2-8,8 (m, 15H).
 25
 30

Esimerkki 23

1- $\sqrt{1}$ '-metyyli-4'-(2",3"-dimetoksifenyyli)-4'-piperidinyyli/sykloheksanoli

1- $\sqrt{1}$ '-metyyli-4'-(2",3"-dimetoksifenyyli)-4'-piperidinyyli/sykloheksanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3
 35

selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III synteesissä käytettiin syklopentanonin asemesta sykloheksanonia; sp. 121-123°C; NMR (CDCl₃:ssa): τ 3,1 (t, 1H); 3,2 (m, 2H); 6,2 (2s, 6H); 7,0-7,3 (m, 4H); 7,7-9,1 (15 H) ja 7,9 (s, 3H).

Analyysi yhdisteelle C₂₀H₃₁NO₃:

Laskettu: C 72,03, H 9,37, N 4,20

Saatu: C 71,58, H 9,22, N 4,48.

Esimerkki 24

10 4-(1'-metyyli-2'-pyrrolyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(1'-metyyli-2'-pyrrolyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen I valmistuksessa veratrolin asemesta käytettiin 1-metyylipyrroolia ja yhdisteen III valmistuksessa syklopentanonin asemesta käytettiin asetonia; sp. 110-111°C; NMR (CDCl₃:ssa): τ 3,5 (m, 1H); 4,0 (m, 2H); 6,2 (s, 3H); 7,1-8,5 (m, 12H) ja 8,8 (s, 6H).

20 Esimerkki 25

4-(5'-metyyli-2'-tienyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(5'-metyyli-2'-tienyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen I valmistuksessa veratrolin asemesta käytettiin 2-metyylitiofeenia ja yhdisteen III valmistuksessa syklopentanonin asemesta käytettiin asetonia; sp. 113-114°C; NMR (360 MHz CDCl₃:ssa): τ 3,35 (AB-kvartetti, J = 3,5 Hz, alemman kentän yhdiste jakautui kvarteteiksi, J = 0,7 Hz; 2H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (d, J = 0,7 Hz, 3H); 7,8 (s, 3H); 8,0 (m, 6H); 8,4 (leveä s, 1H) ja 8,8 (s, 6H).

Esimerkki 26

35 4-(3'-pyridyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(3'-pyridyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-
 metanolia valmistettiin 3-bromipyridiinistä muuten esi-
 merkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että karbino-
 lin dehydrataatio suoritettiin lämmittämällä trifluori-
 5 etikkahapon kanssa 180°C:ssa kiehuttamisen asemesta;
 sp. 131-133°C; NMR (360 MHz CDCl₃:ssa): δ 1,4 (d, J =
 2,5 Hz, 1H); 1,5 (d/d, J = 4,5/1,5 Hz, 1H); 2,3 (d/t, J =
 8,5/2 Hz, 1H); 2,7 (d/d, J = 8,5/4,5 Hz, 1H); 7,2 (d, ja-
 kautui edelleen, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,8-7,9 (m + s, 5H);
 10 8,1 (leveä s, 1H) ja 8,8 (s, 6H).

Esimerkki 27

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidi-
 nyyli]sykloheptanoli

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidi-
 15 nyyli]sykloheptanolia valmistettiin 3-bromianisolista muu-
 ten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että
 yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta
 sykloheptanonia; sp. 139-140°C; NMR (CDCl₃:ssa): δ 2,6-
 3,3 (m, 4H); 6,2 (s, 3H) ja 7,2-9,0 (m + s, 24H).

20 Analyysi yhdisteelle C₂₀H₃₁NO₂:
 Laskettu: C 75,67, H 9,94, N 4,41
 Saatu: C 76,23, H 9,64, N 4,28

Esimerkki 28

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidi-
 25 nyyli]syklo-oktanoli

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidi-
 nyyli]syklo-oktanolia valmistettiin 3-bromianisolista muu-
 ten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että
 yhdisteen III valmistuksessa asetonin asemesta käytettiin
 30 syklo-oktanonia; sp. 120-122°C; NMR (CDCl₃:ssa): δ 2,6-3,3
 (m, 4H); 6,2 (s, 3H) ja 7,2-9,0 (m + s, 26H).

Analyysi yhdisteelle C₂₁H₃₃NO₂:
 Laskettu: C 76,09, H 10,03, N 4,33
 Saatu: C 76,11, H 9,70, N 4,09

Esimerkki 29

4-(2',5'-dimetoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-
 piperidiinimetanoli

4-(2',5'-dimetoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 1,4-dimetoksibentseenistä muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III synteesissä syklopentanonin asemesta käytettiin asetonia; sp. 139-140°C; NMR (CDCl₃:ssa): δ 3,0-3,3 (m, 3H); 6,2 (2s, 6H); 6,6-8,5 (m + s, 12H) ja 8,9 (leveä, 6H).

Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO₃:

Laskettu: C 69,59, H 9,29, N 4,77

10 Saatu: C 69,66, H 9,09, N 4,66

Esimerkki 30

1- $\sqrt{1'$ -metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli]-syklopentanoli

15 1- $\sqrt{1'$ -metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli]-syklopentanolia valmistettiin muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta syklopentanonia; sp. 137-138°C.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₂₄F₃NO:

20 Laskettu: C 66,04, H 7,34, N 4,09

Saatu: C 66,14, H 7,23, N 4,09

Esimerkki 31

4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α,α ,1-dimetyyli- α -etyyli-4-piperidiniinimetanoli ja sen hydrokloridi

25 4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α,α ,1-dimetyyli- α -etyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin asetonin asemesta metyylietyyliketonia. Tuote IV muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sp. oli 227-228°C (hajoten); NMR (360 MHz CDCl₃:ssa): δ 2,4-2,5 (m, 4H); 6,5 (m, 2H); 7,0-7,6 (m, 10H); 8,5 (m, 1H); 8,8 (m, 1H); 8,9 (s, 3H) ja 9,1 (t, 3H).

Esimerkki 32

35 4-(4'-fenoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

4-(4'-fenoksifenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin p-bromifenyyli-fenyylieetteristä esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä; sp. 148°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{27}NO_2$:

5 Laskettu: C 77,50, H 8,36, N 4,30

Saatu: C 77,25, H 8,13, N 4,33

Esimerkki 33

4-(4'-dimetyyliaminofenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

10 4-(4'-dimetyyliaminofenyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin p-bromi-N,N-dimetyylianiiliinista muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että karbinolin dehydrataatio suoritettiin lämmittämällä trifluorietikkahapon kanssa suljetussa putkessa 140°C:
15 ssa 4 tuntia kiehumisen asemesta; sp. 142-143°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{28}N_2O$:

Laskettu: C 73,87, H 10,21, N 10,13

Saatu: C 73,89, H 10,15, N 10,27

Esimerkki 34

20 1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidiini]syklopentanoli

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidiini]syklopentanolia valmistettiin m-bromianisolista muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdistettä
25 III valmistettaessa asetonin asemesta käytettiin syklopentanonia; sp. 108-109°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{27}NO_2$:

Laskettu: C 74,70, H 9,40, N 4,84

Saatu: C 74,99, H, 9,12, N 5,03

30 Esimerkki 35

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidiini]sykloheksanoli

1-[1'-metyyli-4'-(3"-metoksifenyyli)-4'-piperidiini]sykloheksanolia valmistettiin m-bromianisolista muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdistettä
35

III valmistettaessa käytettiin asetonin asemesta sykloheksanonia. Tuote IV muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sulamispiste oli 255°C (hajoten); NMR (CDCl_3 :ssa): τ 2,5-2,8 (m, 1H); 3,0-3,3 (m, 2H); 6,2 (s, 3H) ja 6,4-9,3 (m, 22H).

Esimerkki 36

4-(3'-bifenyylyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-metanoli ja sen hydrokloridi

4-(3'-bifenyylyyli)- α,α ,1-trimetyyli-4-piperidiini-metanolia valmistettiin 3-bromibifenyylistä esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä. Tuote IV muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sp. oli $221-223^{\circ}\text{C}$ (hajoten); NMR (CDCl_3 :ssa): τ 2,2-2,7 (m, 9H); 6,3-7,7 (m, 12H) ja 8,7 (s, 6H).

Esimerkki 37

4-(2',3'-dimetoksifenyyli)-1-bentsyyli- α,α -dimetyyli-4-piperidiinimetanoli ja sen hydrokloridi

4-(2',3'-dimetoksifenyyli)-1-bentsyyli- α,α -dimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdistettä I valmistettaessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käytettiin 1-bentsyyli-4-piperidonia ja yhdistettä III valmistettaessa syklopentanonin asemesta käytettiin asetonia. Tuote IV muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sulamispiste asetonitriilistä kiteyttämisen jälkeen oli $236-237^{\circ}\text{C}$ (hajoten).

25 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$:

Laskettu: C 68,05, H 7,95, N 3,45

Saatu: C 68,37, H 7,80, N 3,69

Esimerkki 38

1- $\sqrt{1}$ '-bentsyyli-4'-(2'',3''-dimetoksifenyyli)-4'-piperidinyyli-syklopentanoli ja sen hydrokloridi

1- $\sqrt{1}$ '-bentsyyli-4'-(2'',3''-dimetoksifenyyli)-4'-piperidinyyli-syklopentanolia valmistettiin muuten esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi että ensimmäisessä vaiheessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käytettiin 1-bentsyyli-4-piperidonia. Tuote IV muutettiin hydrokloridi-

suolaksi, jonka sp. 90-prosenttisesta etanolista kiteyttämisen jälkeen oli 235°C (hajoten).

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{34}ClNO_3$:

Laskettu: C 69,51, H 7,93, N 3,24

5 Saatu: C 69,29, H 7,71, N 3,59

Esimerkki 39

4-(6'-metoksi-2'-naftyyli)- α', α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli

10 4-(6'-metoksi-2'-naftyyli)- α, α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 2-bromi-6-metoksinaftaleenista esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä; sp. 170-171°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{27}NO_2$:

Laskettu: C 76,64, H 8,68, N 4,47

Saatu: C 76,59, H 8,73, N 4,38

15 Esimerkki 40

4-(3'-etoksifenyyli)- α', α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanoli ja sen hydrokloridi

20 4-(3'-etoksifenyyli)- α, α ,1-trimetyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin 3-etoksibromibentseenistä esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä; vapaa emäs muutettiin hydrokloridisuolaksi, jonka sp. isopropyylialkoholista kiteyttämisen jälkeen oli 229-230°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{28}ClNO_2$:

Laskettu: C 65,05, H 8,99, N 4,46

25 Saatu: C 65,19, H 9,03, N 4,64

Esimerkki 41

4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α', α -dimetyyli-1-etyyli-4-piperidiinimetanoli

30 4-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α, α -dimetyyli-1-etyyli-4-piperidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkissä 2 selostetulla tavalla paitsi että ensimmäisessä vaiheessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käytettiin 1-etyyli-4-piperidonia, sp. 110°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{24}F_3NO$:

35 Laskettu: C 64,74, H 7,67, N 4,44

Saatu: C 64,73, H 7,90, N 4,55

Esimerkki 42

4-(4'-bifenyyli)- α', α ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanoli

- 5 4-(4'-bifenyyli)- α', α ,1-trimetyyli-4-piperidii-
nimetanolia valmistettiin 4-bromibifenyylistä esimerkissä
2 selostetulla menetelmällä; sp. 192-193°C; NMR (CDCl₃:
ssa): δ 2,2-2,8 (m, 9H); 7,1-8,5 (m + s, 12H) ja 8,8 (s, 6H).

Esimerkki 43

- 10 4-(3'-metoksifenyyli)- α', α ,1,3-tetrametyyli-4-pipe-
ridiinimetanoli

- 4-(3'-metoksifenyyli)- α', α ,1,3-tetrametyyli-4-pipe-
ridiinimetanolia valmistettiin 3-bromianisolista muuten
esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdis-
teen II valmistuksessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käy-
15 tettiin 1,3-dimetyyli-4-piperidonia. Tuote saatiin öljynä,
joka tislautui hauteen lämpötilan ollessa 130-160°C ja va-
kuumin ollessa pienempi kuin 5×10^{-4} torria (0,07 Pa);
se oli kahden isomeerin seosta (suhde 83/17) (R³ cis- tai
trans-asemassa aryyli-ryhmän suhteen) määritettynä 360 MHz-NMR-
20 spektroskopiaa käyttäen. Pää-isomeerilla C-3-metyyli-ryhmä
on dublettina (J=7,2 Hz) kohdalla δ 8,5 ja kaksi α -metyyli-
ryhmää kohdilla 8,7 ja 8,9. MS laskettu yhdisteelle C₁₇H₂₇NO₂:
m/z 277,204; saatu: 277,204.

Esimerkki 44

- 25 4-(3'-tolyyli)- α', α ,1,2-tetrametyyli-4-piperidiini-
metanoli

- 4-(3'-tolyyli)- α', α ,1,2-tetrametyyli-4-piperidiini-
metanolia valmistettiin 3-bromitolueenista muuten esimerkin
2 menetelmällä paitsi että yhdistettä II valmistettaessa
30 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käytettiin 1,2-dimetyyli-
4-piperidonia; sp. 139°C; NMR (360 MHz CDCl₃:ssa): δ 2,8-2,9
(m, 3H); 3,0 (d, jakautui edelleen, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,4
(m, 2H); 7,5-7,9 (m + 2s, 10H); 8,0 (leveä s, 1H); 8,9 (kak-
si s:ää, 6H) ja 9,4 (d, J=7 Hz, 3H).

- 35 Analyysi yhdisteelle C₁₇H₂₇NO:

Laskettu: C 78,11, H 10,41, N 5,36

Saatu: C 78,23, H 10,31, N 5,30

Esimerkki 45

5 7-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α , α -dimetyyli-7-indolitsidiinimetanoli

7-(3'-trifluorimetyylifenyyli)- α , α -dimetyyli-indolitsidiinimetanolia valmistettiin muuten esimerkin 2 menetelmällä paitsi että yhdisteen II valmistuksessa 1-metyyli-4-piperidonin asemesta käytettiin 7-indolitsidinonia.
10 Tuote oli kahden stereoisomeerin seosta suhteessa 3:2, sp. 120-122°C.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₂₄F₃NO:

Laskettu C 66,04, H 7,39, N 4,28

Saatu: C 65,99, H 7,48, N 4,39

15 Esimerkki 46

(+)-cis- ja trans-3-metyyli-1- $\int$ 1'-metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli $\int$ syklopentanol
(+)-cis- ja trans-3-metyyli-1- $\int$ 1'-metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli $\int$ syklopentanolia valmistettiin, kahden raseemisen diastereomeerin seoksena (60/40), muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdistettä III valmistettaessa asetonin asemesta käytettiin (+)-3-metyylisyklopentanonia, sp. 112-113°C.
19F NMR-spektri: singletti kohdalla -62,6 ppm (Freon ® 11
25 CFCl₃:sta); 1H-NMR-spektri: kaksi dublettia (J=7 Hz) kohdalla 9,0 ja 9,1 suhteessa 2:3, muiden ohella.

Esimerkki 47

(-)-cis- ja trans-3-metyyli-1- $\int$ 1'-metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli $\int$ syklopentanol
30 (-)-cis- ja trans-3-metyyli-1- $\int$ 1'-metyyli-4'-(3"-trifluorimetyylifenyyli)-4'-piperidinyyli $\int$ syklopentanolia valmistettiin, kahden optisesti aktiivisen diastereomeerin seoksena, muuten esimerkissä 2 selostetulla menetelmällä paitsi että yhdisteen III valmistuksessa käytettiin (-)-3-
35 metyylisyklopentanonia; sp. 103-104°C. $[\alpha]_D^{20}$ -6,7° (c=1,07,

CHCl₃). NMR-spektrit olivat identtiset esimerkin 46 tuotteen spektrien kanssa.

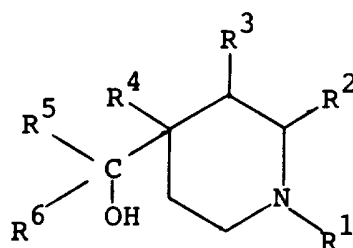
Keksinnön edullisinta suoritusmuotoa edustaa esimerkin 2 mukainen yhdiste.

5 Kuten edellä esitetystä ilmenee, keksinnön mukaisesti valmistetut masennustiloja lievittävät ja ruokahaluttomuutta lisäävät aineet ovat teollisesti käyttökelpoisia lääketieteen alueella, erityisesti alueilla, jotka liittyvät sielullisiin häiriöihin ja liikalihavuuteen.

10 Vaikkakin keksinnön ensisijaisia kohteita on kuvattu edellä selostetulla tavalla, on selvää, että keksintöä ei ole tarkoitus rajoittaa tässä kuvattuihin täsmällisiin konstruktioihin ja edelleen on selvää, että oikeudet varataan kaikkiin muutoksiin ja muunnelmiin, jotka liittyvät
15 keksinnön piiriin oheisissa patenttivaatimuksissa määritellyllä tavalla.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolien valmistamiseksi, joilla
5 on kaava (IV)

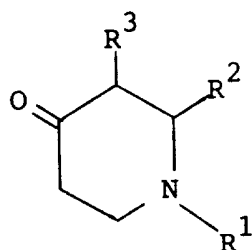


(IV)

jossa

- a) R¹ on H, metyyli, etyyli tai bentsyyli;
- 15 b) R² ja R³ ovat kumpikin toisistaan riippumatta H, metyyli tai etyyli; tai R¹ ja R² yhdessä merkitsevät alkyleenisiltaa $-(CH_2)_3-$;
- c) R⁴ on
 - 1) 6-metoksi-2-naftyyli tai fenyyli tai fenyyli,
 - 20 joka sisältää yksi tai kaksi substituenttia, jotka ovat F, Cl, metyyli, etyyli, CF_3 , fenyyli, metoksi, etoksi, fenyylioksi, metyyllitio tai dimetyyliamino;
 - 2) 4-bifenyyli;
 - 3) 1-metyyli-2-pyrrolyyli;
 - 25 4) 3-pyridyyli; tai
 - 5) 5-metyyli-2-tienyyli; ja
- d) R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin toisistaan riippumatta metyyli tai etyyli tai R⁵ ja R⁶ yhdessä merkitsevät haa-
rautunutta tai suoraa alkyleenisiltaa, jossa on 3 - 7 hii-
30 liatomia, edellyttäen kuitenkin, että kun R¹, R⁵ ja R⁶ ovat metyyliä ja R² ja R³ ovat vetyä, silloin R⁴ ei ole 2'-
bifenyyli, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsit-
tää seuraavat sarjana suoritettavat vaiheet:
 - 1) yhdistettävä R⁴Br käsitellään n-butyyllilitiumilla,
 - 35 jolloin saadaan litiumyhdiste R⁴Li, jonka annetaan sitten reagoida piperidinonin kanssa, jonka kaava on:

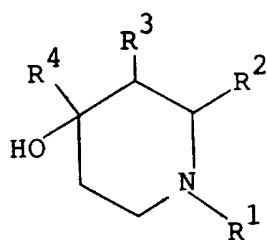
36



5

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäjiä, jolloin saadaan yhdiste

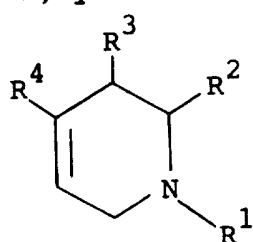
10



(I)

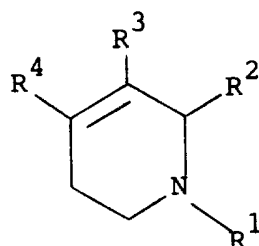
2) yhdiste (I) dehydratoidaan olefiinien seokseksi

15



(a)

ja



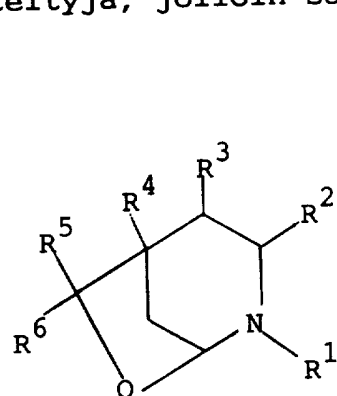
(b)

(II)

20

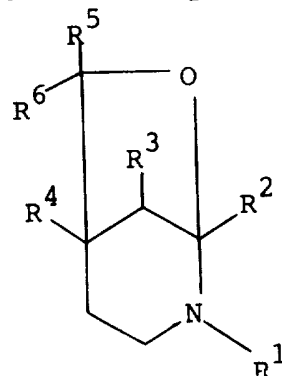
3) yhdistettä (II) käsitellään n-butyyllitiumilla, jolloin saadaan litiumyhdiste, ja sen annetaan sitten reagoida ketonin R^5COR^6 kanssa, jossa R^5 ja R^6 ovat edellä määriteltäjiä, jolloin saadaan oksa-atsabisyklo-oktaani

25



(a)

ja/tai



(b)

(III)

30

35

4) yhdiste (III) pelkistetään, jolloin saadaan yhdiste (IV).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-aryyli-4-piperidiinikarbinoli, jossa R^1 , R^5 ja R^6 ovat metyylejä, R^2 ja R^3 ovat vetyjä ja R^4 on $\underline{m}$ -CF₃C₆H₄.

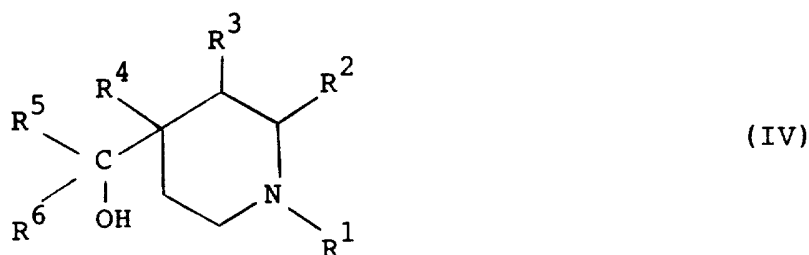
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan mainitun 4-aryyli-4-piperidiinikarbinolin hydrokloridi.

10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-aryyli-4-piperidiinikarbinoli, jossa R^4 on $\underline{m}$ -substituoitu fenyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-aryyli-4-piperidiinikarbinoli, jossa R^1 on bentsyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-aryl-4-piperidinkarbinoler med formeln (IV)



där

a) R¹ är H, metyl, etyl eller bensyl;

b) R² och R³ är vardera oberoende av varandra H, metyl eller etyl; eller R¹ och R² betyder tillsammans en alkylenbrygga $-(CH_2)_3-$;

15

c) R⁴ är

1) 6-metoxi-2-naftyl eller fenyl eller fenyl med en eller två substituenten som är F, Cl, metyl, etyl, CF₃, fenyl, metoxi, etoxi, fenyloxi, metyltio eller dimetyl-amino;

20

2) 4-bifenyl;

3) 1-metyl-2-pyrrolyl;

4) 3-pyridyl; eller

5) 5-metyl-2-tienyl; och

25

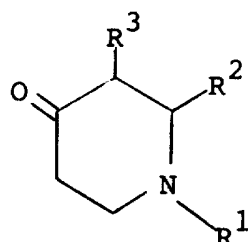
d) R⁵ och R⁶ är vardera oberoende av varandra metyl eller etyl eller R⁵ och R⁶ betyder tillsammans en förgrenad eller rak alkylenbrygga med 3 - 7 kolatomer dock under förutsättning att när R¹, R⁵ och R⁶ är metyl och R² och R³ väte, är R⁴ inte 2'-bifenyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet omfattar följande steg som utförs i serie:

30

1) föreningen R⁴Br behandlas med n-butyllitium, varvid erhålls en litiumförening R⁴Li, som sedan omsätts med piperidinon med formeln:

35

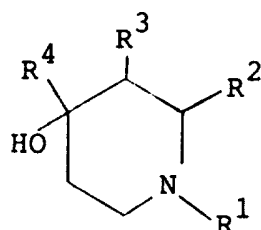
39



5

där R^1 , R^2 , R^3 och R^4 är som ovan definierats, varvid erhålls en förening

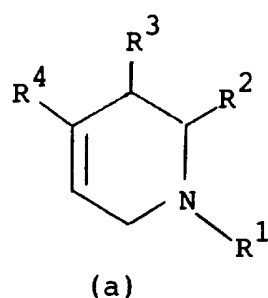
10



(I)

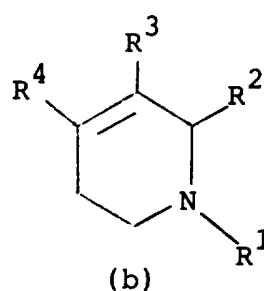
2) föreningen (I) dehydratiseras till en blandning
av olefinerna

20



(a)

och

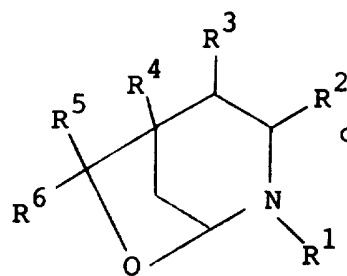


(b)

(II)

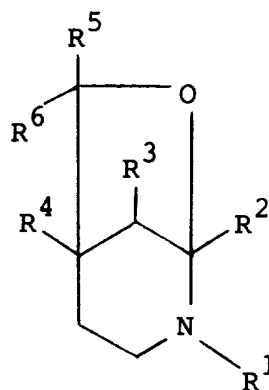
3) föreningen (II) behandlas med n-butyllitium,
varvid erhålls litiumföreningen, som sedan omsätts med en
keton R^5COR^6 , där R^5 och R^6 är som ovan definierats, varvid
erhålls oxaazabicyklooktan

30



(a)

och/eller



(b)

(III)

35

4) förening (III) reduceras, varvid erhålls förening (IV).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer 4-aryl-4-pipe-
5 ridinkarbinol, där R^1 , R^5 och R^6 är metyl, R^2 och R^3 väte
och R^4 m - $CF_3C_6H_4$.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer hydroklorid av
nämnda 4-aryl-4-piperidinkarbinol.

10 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer 4-aryl-4-pipe-
ridinkarbinol där R^4 betecknar en m -substituerad fenyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att man framställer 4-aryl-4-pipe-
15 ridinkarbinol där R^1 är bensyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
888 657.

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:
Helvetica Chimica Acta, vol. 32, (1949), p. 2489-2507.