

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149805 B**



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0919/74

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 211/26**  
**C 07 D 211/60**

(22) Indleveringsdag: 20 feb 1974

(24) Løbedag: 03 mar 1972

(41) Alm. tilgængelig: 20 feb 1974

(44) Fremlagt: 06 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(62) Stamansøgning nr.: 0990/72

(30) Prioritet: 03 mar 1971 US 120754

(71) Ansøger: \*BRISTOL-MYERS COMPANY; New York, US.

(72) Opfinder: Stanley John \*Dykstra; US, Joseph Lucius \*Minielli; US.

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **o-Aminophenethylpiperidiner til anvendelse som  
mellemprodukter for fremstilling af substituerede  
piperidiner**

DK 149805 B

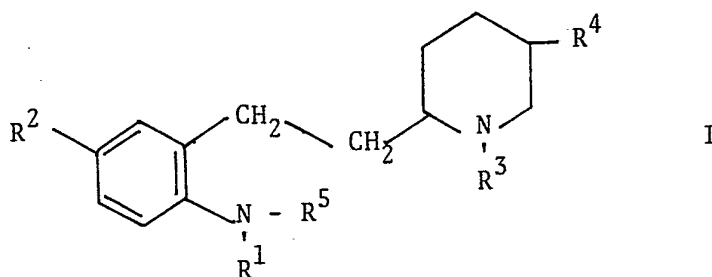
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte o-aminophenethylpiperidiner til anvendelse som mellemprodukter for fremstilling af substituerede piperidiner med den i kravets indledning angivne almene formel I og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, og o-aminophenethylpiperidinerne er ejendommelige ved at have den i kravets kendetegnende del angivne formel II. De værdifulde slutprodukter, som er omhandlet i DK-fremlæggeskrift nr. 137.954, er hidtil ukendte og besidder fysiologisk aktivitet, hvorved de særligt er effektive som antiarrhythmiske midler og antiserotonin-midler.

Midler, der antagoniserer serotonin, har interesse i den eksperimentelle biologi og i behandlingen af forskellige fysiologiske forstyrrelser, såsom migrænehovedpine, serotonin-producerende tumor, toxemia under graviditet, habituel abort og i behandlingen af forskellige inflammatoriske og allergiske reaktioner. Methysergid og lysergid er velkendte antiserotonin-midler. Andre serotonin-antagonister, som har været omtalt i litteraturen om dette emne er 2'-(3-dimethylaminopropyl-

thio)kanelsyreanilid og beslægtede forbindelser beskrevet af Krapcho m.fl. i J. Med. Chem. 6, 219 (1963); 7, 376 (1964); 9, 809 (1966) og 12, 164 (1969), samt visse i USA-patentskrift nr. 3.192.213 omhandlede aminoalkylanilider, der også tilskrives hypotensiv aktivitet.

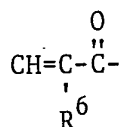
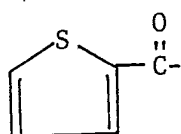
Et antal strukturelt ubeslægtede kemiske forbindelser har været anvendt i behandlingen af cardial arrhythmia; se A. Burger, Medicinal Chemistry, 3. udgave, side 1082-1085 (Wiley). Et af de vigtigste lægemidler for den kliniske behandling af forstyrrelser af hjerterytmen er quinidin. Et andet kemisk middel, der har været anvendt som antiarrhythmikum er lokal anestetiket procainamid. Andre kendte antiarrhythmiske midler er lidnocain og diphenylhydantion. Ingen af disse forbindelser er kemisk beslægtede med de værdifulde slutprodukter, som kan fremstilles med mellemprodukterne ifølge den foreliggende opfindelse.

De værdifulde slutprodukter er substituerede piperidiner med den almene formel:

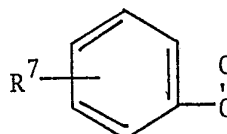


hvor

- $R^1$  betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,
- $R^2$  betegner hydrogen eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer,
- $R^3$  betegner alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,
- $R^4$  betegner hydrogen, alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer eller en dialkylcarboxamidogruppe, hvori dialkylgrupperne har fra 1 til 4 carbonatomer,
- $R^5$  betegner alkanoyl med fra 1 til 4 carbonatomer, alkansulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer,

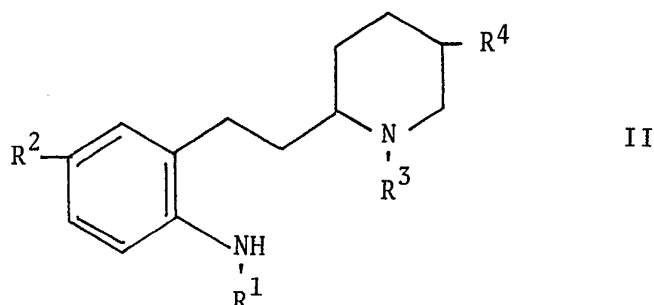


eller



hvor  $R^6$  betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,  $R^7$  betegner hydrogen, halogen, amino, hydroxy, acetoxy, alkylthio med fra 1 til 4 carbonatomer eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, idet phenylringen, når  $R^7$  betegner hydrogen eller alkoxy, kan have indtil to yderligere alkoxy substituer med fra 1 til 4 carbonatomer, samt optisk aktive antipoder og ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable salte deraf.

De hidtil ukendte o-aminophenethylpiperidiner ifølge den foreliggende opfindelse har formen II:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor angivne betydning, eller er salte deraf.

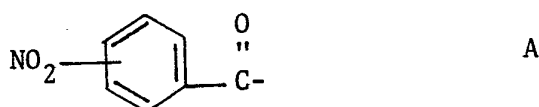
Det vil være indlysende for fagmanden, at forbindelserne med formen I og II eksisterer i mindst én racemisk, stereoisomer form, eftersom de indeholder ét asymmetrisk carbonatom (2-stillingen i piperidinringen). Så snart  $R^4$ -substituenten ikke betegner hydrogen, findes der et yderligere asymmetrisk carbonatom (5-stillingen i piperidinringen), og to racemiske modifikationer forekommer. En sådan blanding af racemater kan opspaltes i de individuelle racemiske forbindelser på basis af fysisk-kemiske forskelligheder, såsom opløselighedsforskelle; f.eks. ved fraktioneret krystallisation af basen eller som syreadditionssalte deraf eller ved kromatografering.

Det skal bemærkes, at udtrykket "ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte", som det anvendes her, betegner en kombination af de omhandlede forbindelser med relativt ikke-toxiske, uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på egnede syrer, som kan anvendes, er svovl-, fosfor-, salt-, hydrobromid-, hydroiodid-, sulfam-, methansulfon-, benzensulfon-, para-toluensulfon-, eddike-, mælke-, rav-, malein-, mucin-, figen-, citron-, glucon-, benzoe-, kanel-, isethionsyre og beslægtede syrer.

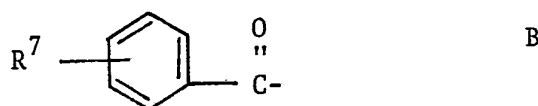
Omdannelsen af mellemprodukterne (II) til slutprodukterne (I) kan foregå ved en analogifremgangsmåde, hvorved en racemisk eller optisk aktiv forbindelse med formelen II omsættes med en forbindelse med formelen



hvor  $R'^5$  betegner  $R^5$  med den ovenfor anførte betydning eller gruppen



og X betegner et halogenatom, eller  $R'^5X$  betegner tilsammen et anhydrid, at man, når  $R^5$  betegner



hvor  $R^7$  betegner acetoxyl, om ønsket, hydrolyserer den resulterende forbindelse til fremstilling af forbindelsen med formelen I, hvor  $R^7$  betegner hydroxy, at man, når  $R'^5$  betegner nitro-benzoylgruppen, hydrogenere den resulterende forbindelse til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor  $R^7$  betegner amino, og at man, om ønsket, opspalter en dannet racemisk forbindelse i de optisk aktive antipoder, samt om ønsket omdanner en fremstillet forbindelse med formelen I til et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Forbindelserne med formelen I udviser værdifuld antiarrhythmisk aktivitet i pattedyr. Disse antiarrhythmiske virkninger er eksempelvis blevet påvist ved standard in vitro og in vivo farmakologiske undersøgelser.

I hunden hindres f.eks. elektrisk eller aconitin-induceret arrhythmia ved oral eller parenteral administrering af piperidinerne med formelen I i overensstemmelse med følgende in vivo undersøgelse.

Brystet af en anæsthetiseret hund åbnes i midterlinien, og højre og venstre hjerteøre åbenbares gennem små slidser i pericardiet. Bipolære registreringselektroder fastgøres til de atriale overflader, og en stump rent klæde på 4 x 4 mm fastgøres til overfladen af højre hjerteøre. Kontrolaflæsninger foretages af forskellige hjertefunktioner, herunder femoralt arterielt blodtryk og højre og venstre atrial-elektrogrammer. Atrial arrhythmia induceres dernæst ved anbringelse af 3-5 dråber af en opløsning af aconitin på klæder, som er fastgjort til højre atrium. En uregelmæssig, hurtig atrial-hastighed frembringes i løbet af et minut. Under forsøget anbringes frisk aconitin (2-3 dråber) på klædet med intervaller på 10 minutter. Forbindelsen, som skal undersøges, administreres intravenøst 5 minutter efter den første etablering af arrhythmien, og infusion fortsættes med lav hastighed, indtil der opnås en effektiv dosis, som gen-etablerer normal hjerterytme.

Intravenøs administrering af så lidt som 0,8 mg/kg 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethylbenzanilid, som er en foretrukken forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen, restaurerer effektivt normal hjerterytme ved aconitin-induceret arrhythmia i hunden. Et velkendt antiarrhythmisk middel, såsom quinidin har, administreret på samme måde, en effektiv dosis på 6,0 mg/kg. Ved elektrisk inducering af arrhythmia er den effektive dosis af 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethylbenzanilid 1,9 mg/kg. Under tilsvarende betingelser er den effektive dosis for quinidin 14 mg/kg.

Intraduodenal administrering, som er et mål for oral effektivitet, af 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethylbenzanilid forhindrer aconitin-induceret arrhythmia i hunden ved en dosis på mindre end 10 mg/kg, mens den effektive dosis til forhindring af aconitin-induceret arrhythmia for quinidin er større end 14 mg/kg.

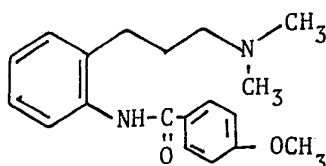
En anden in vivo test omfatter inhibering af chloroform-induceret arrhythmia i musen ved hjælp af J.W. Lawson's metode som beskrevet i J. Pharmacol. Exp. Therap., 160, 22 (1968). Intraperitoneal administrering af 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethylbenzanilid i musen hindrer chloroform-induceret arrhythmia ved en ED<sub>50</sub>-værdi på 7,1 mg/kg, mens man til sammenligning for quinidin har en ED<sub>50</sub>-værdi på 83. Ved anvendelse af denne test gennemførtes endvidere sammenlignende forsøg mellem et antal af de i henhold til opfindelsen fremstillede forbindelser og to referenceforbindelser, hvorved opnåedes følgende resultater:

Antiarrhythmisk aktivitet (mus)

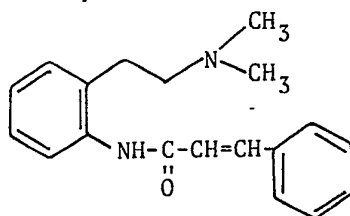
| Eksempel<br>nr. | Testforbindelse                                                              | ED <sub>50</sub><br>mg/kg |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 17              | 4-amino-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                         | 4,0                       |
| 18              | 4-acetoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                       | 2,8                       |
| 19              | 4-hydroxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                       | 1,7                       |
| 20              | 2'-/2-(1-methyl-1-piperidyl)-ethyl/benzanilid                                | 7,2                       |
| 21              | 4-chlor-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                         | 25 <sup>a</sup>           |
| 22              | 4-(methylthio)-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                  | 25 <sup>b</sup>           |
| 23              | 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                       | 7,1                       |
| 24              | 3-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                       | 10,0                      |
| 25              | 3,4-dimethoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid                   | 10,0                      |
| 26              | 3,5-dimethoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/benzanilid<br>hydrogenmaleat | >50 <sup>c</sup>          |
| 27              | 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl/3,4,5-trimethoxy-benzanilidmucathydrat    | 39,0                      |

- a. 20% beskyttelse ved 25 mg/kg  
b. 30% beskyttelse ved 25 mg/kg  
c. Ingen beskyttelse ved 50 mg/kg

| Reference-<br>forbindelse | Navn og formel                                      | ED <sub>50</sub><br>mg/kg |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| A                         | 2'-(3-dimethylaminopropyl)-4-methoxy-<br>benzanilid | 170                       |



|                |                                                         |     |
|----------------|---------------------------------------------------------|-----|
| B <sup>x</sup> | 2'-(2-dimethylaminoethyl)cinnam-<br>anilid hydrochlorid | 104 |
|----------------|---------------------------------------------------------|-----|



x Se beskrivelsen til U.S.A. patent nr. 3.192.213 (eksempel 1)

En in vivo test, som demonstrerer de antiarrhythmiske virkninger af de omhandlede slutprodukter, gør brug af kaninatriet. I denne test anbringes venstre atrium i Chenoweth's opløsning opvarmet til 30°C og udskylles med 95% oxygen: 5% carbondioxid. Den nedre ende af atriet fastgøres til en lille krog, som er fikseret i badet, og den øvre ende forbindes til en transducer for registrering af kontraktile aktivitet. Atriet stimuleres elektrisk ved en basishastighed på 30 pr. minut under anvendelse af kvadratiske bølgeimpulser af 10 millisekunders varighed ved 1,2-1,5 x tærskelspænding. En testforbindelse indføres i badet, og undersøgelsen gentages efter 5 minutters pause. Afhængigheden mellem dosis og reaktion findes ved hjælp af yderligere doser af testforbindelsen. Styrken af et testmiddel kan udtrykkes som den effektive koncentration, der bevirker 50% af den maksimale forøgelse i den målte refraktære periode for atriets stabile tilstand. Denne værdi betegnes EC<sub>50</sub>.

I in vitro kanin-atriumtesten er EC<sub>50</sub>-værdien for 4-methoxy-2'-(2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl)benzanilid 2,4 mikrogram pr. milliliter, mens værdien for quinidin er 18,0 mikrogram pr. milliliter.

Antiserotonin-virkningen af forbindelserne med formel I kan påvises på rotteuterus. Ifølge denne test suspenderes uterushornene for en rotteuterus i oxygeneret saltopløsning ved 30°C. Kontraktionerne af dette væv registreres dernæst, og varierende koncentrationer af testforbindelsen indføres i badet til bestemmelse af den koncentration, som ville formindske den spasmogene effekt af 0,04 mikrogram serotonin pr. milliliter med 50%. Denne værdi betegnes  $IC_{50}$ .

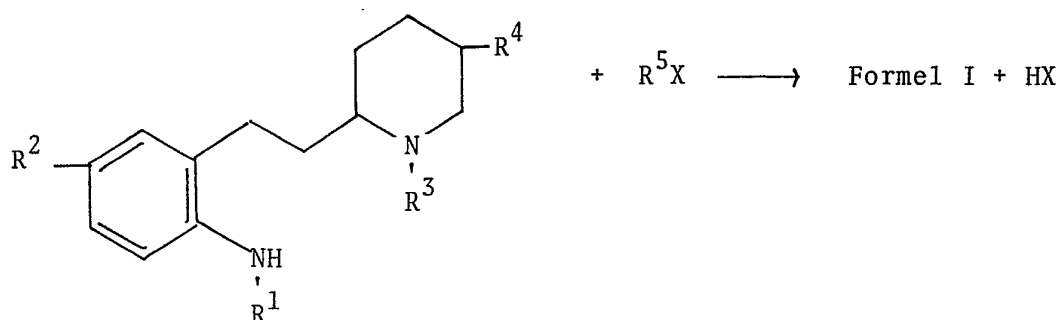
En foretrukken antiserotonin-forbindelse fremstillet ud fra et mellemprodukt ifølge den foreliggende opfindelse er 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/kanelsyreanilid, som har en  $IC_{50}$ -værdi på 0,00185 mikrogram pr. milliliter. En anden foretrukken forbindelse 4-methoxy-2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl/benzanilid har en  $IC_{50}$ -værdi på 0,0046 mikrogram pr. milliliter. Antiserotonin-midlerne, lysergid (LSD) og methysergid har en  $IC_{50}$ -værdi på henholdsvis 0,012 og 0,0025 mikrogram pr. milliliter.

Til frembringelse af de antiarrhythmiske virkninger og antiserotonin-virkningerne i pattedyr kan piperidinerne med formel I administreres systemisk i en ikke-toxisk effektiv dosis varierende fra ca. 0,01 til 20 milligram pr. kg legemsvægt af pattedyret eller fortrinsvis fra 0,1 til 10 mg/kg. Acceptable former til systemisk administrering er oral og parenteral. Eksempler på parenteral administrering er intramuskulær, intravenøs, intraperitoneal og subkutan administrering. Doseringen af de terapeutiske midler med formel I vil variere med administreringsformen, og den udvalgte forbindelse. I almindelighed administreres forbindelsen ved en dosis, som er væsentligt under den optimale dosis af forbindelsen. Dernæst forøges dosen ved tilsætning af yderligere portioner, indtil den optimale virkning under omstændighederne opnås. Det vil i almindelighed vise sig, at når et præparat indgives oralt, vil der kræves større mængder af den aktive bestanddel til opnåelse af samme virkning, som kan opnås med en mindre, parenteralt indgivet mængde. I almindelighed administreres de omhandlede forbindelser fortrinsvis til et koncentrationsniveau, der i almindelighed giver effektive resultater uden at bevirke nogen skadelige eller utilsigtede bivirkninger.

Antiserotonin-virkningen af 2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]-kannelsyreanilid kan også påvises i mus ved hjælp af metoden ifølge S.J. Corne m.fl. i Brit. J. Pharmacol., 20, 106 (1963). Denne test er baseret på metabolismen af 5-hydroxytryptophan til serotonin i hjernen for mus, som forud behandles med en monoaminoxidaseinhibitor. Afhængigt af administreringsvejen og forbehandlingstiden opnås følgende  $ED_{50}$ -værdier: subkutant, 4,3 mg/kg (30 minutter forbehandling), 10 mg/kg (60 minutter forbehandling), intraperitonealt, 21 mg/kg (60 minutter forbehandling). Disse værdier falder ud til fordel for de, der opnås med methyldopa, en kendt serotonin-inhibitor, der har en intraperitoneal  $ED_{50}$ -værdi på 37 mg/kg (60 minutter forbehandling).

Fremstillingen af slutprodukterne I ud fra mellemprodukterne II kan yderligere belyses ved hjælp af ligning 1.

Ligning 1



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $R^5$  har den ovenfor anførte betydning, idet  $R^7$ , når  $R^5$  betegner " $R^7$ -benzoyl", yderligere betegner " $\text{NO}_2$ ", men ikke kan være  $\text{NH}_2$  eller  $\text{OH}$ . Forbindelser, hvori  $R^7$  betegner " $\text{NH}_2$ " omdannes til forbindelser med formlen I, hvori  $R^7$  betegner " $\text{NH}_2$ " ved hydrogenering. Forbindelser, hvori  $R^7$  betegner "acetoxy" omdannes til forbindelser med formlen I, hvori  $R^7$  betegner " $\text{OH}$ " ved hydrolyse. Symbolet " $\text{X}$ " repræsenterer et halogenid af et  $R^5$  carbonyl- eller sulfonyl-radikal, eller  $R^5\text{X}$  betegner sammen et anhydrid.

Eksempler på  $R^5\text{X}$ -reaktanter, der kan omsættes med o-aminophenethylpiperidiner med formlen II er:

eddikesyre-myresyreanhydrid,  
 eddikesyreanhydrid,  
 n-propionsyreanhydrid,  
 n-smørsyreanhydrid,  
 isosmørsyreanhydrid,  
 benzoesyreanhydrid,  
 acetylchlorid,  
 propionylchlorid,  
 butyrylchlorid,

methansulfonylchlorid,  
methansulfonsyreanhydrid,  
ethansulfonsyreanhydrid,  
isopropylsulfonylchlorid,  
n-butansulfonylchlorid,  
4-methoxybenzoylchlorid,  
3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid,  
3,5-dimethoxybenzoylchlorid,  
2-methoxybenzoylchlorid,  
2-chlorbenzoylchlorid,  
3-acetoxylbenzoylchlorid.

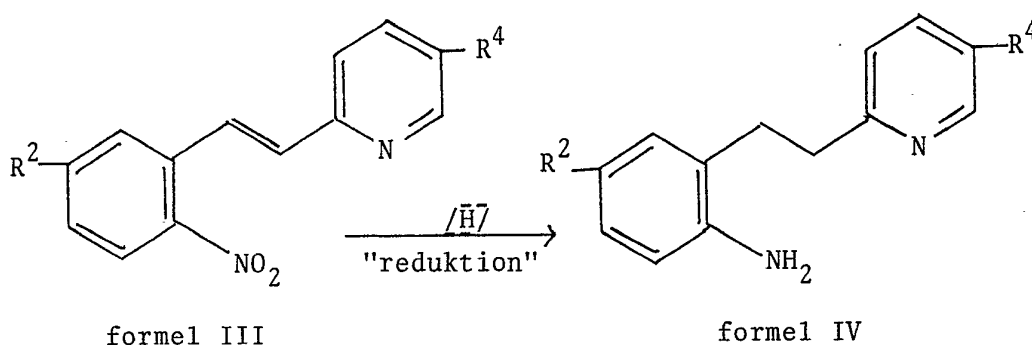
Reaktionen forløber, når reaktanterne bringes i kontakt og blandes i et inert organisk opløsningsmiddel som reaktionsmedium. Eksempler på inerte organiske opløsningsmidler, der kan anvendes som reaktionsmedier, omfatter ether, benzen, toluen, acetonitril, halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform og lignende. I alle tilfælde, hvor halogenid-reaktant, såsom acetylchlorid, etc. anvendes, foretrækkes det at tilsætte reaktionsblandingen en hydrogenhalogenidacceptor, såsom triethylamin. Pyridin er et særligt foretrukket reaktionsmedium på grund af dets egnethed både som opløsningsmiddel og som syreacceptor. Temperaturen, hvorved omsætningen udføres, er ikke kritisk, selvom stuetemperature foretrækkes af bekvemmeligheds grunde. De nøjagtige mængder af reaktanterne, som anvendes, er ikke kritiske. Da o-aminophenethylpiperidinerne med formelen II og  $R^5X$  reaktanterne imidlertid forbruges i ækvimolære mængder, anvendes reaktanterne fortrinsvis i sådanne mænde-forhold. Reaktionen er i almindelighed tilendebragt i løbet af ca. 1-24 timer afhængigt af den anvendte reaktionstemperatur. Produktet kan hensigtsmæssigt skilles fra reaktionsblandingen ved koncentrering af reaktionsblandingen under reduceret tryk, opløsning af den resulterende remanens i vand og tilsætning hertil af en base, såsom vandig natriumhydroxid, vandig natriumcarbonat eller vandig kaliumcarbonat for at gøre blandingen stærkt basisk. Produktet kan dernæst fraskilles ved ekstraktion med opløsningsmiddel i form af halogeneret carbonhydrid, ether, benzen, ethylacetat, etc. I almindelighed kan produktet renses ved omkrystallisation fra organiske opløsningsmidler, såsom isopropyl-ether, heptan, methanol, ethanol, isopropylalkohol, ethylacetat, vand, acetone og lignende, eller det kan omdannes til et syreadditionssalt. Andre midler til rensning omfatter kromatografering, f.eks. tyndtlags- eller søjlekromatografering.

Omdannelse af forbindelserne med formelen I til de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte kan foretages ved blanding af baserne

med formlen I med praktisk taget et kemisk ækvivalent af en hvilken som helst af de ovenfor definerede syrer. I almindelighed udføres reaktionerne i et inert opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler er eksempelvis methanol, benzen, ethylacetat, ether og halogenerede carbonhydrider.

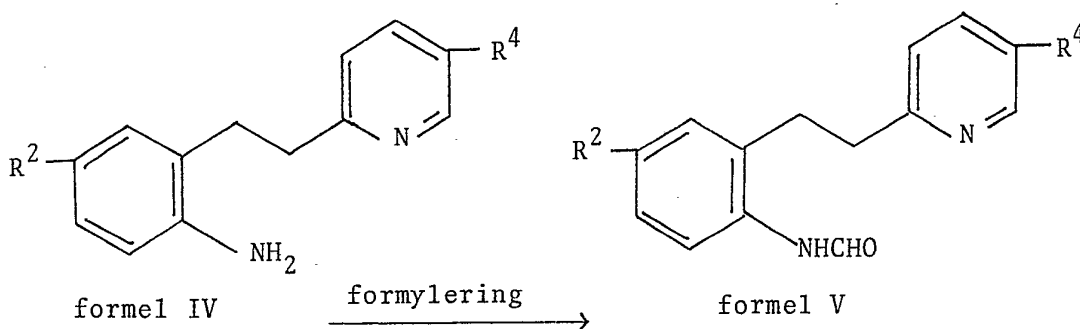
Syntese af de hidtil ukendte o-aminophenethylpiperidinmellemprodukter med formlen II begynder med fremstilling af 2-styrylpyridiner med formlen III, som opnås ifølge L. Horwitz's metode i J. Org. Chem., 21, 1039 (1956) ved omsætning af et R<sup>2</sup>-o-nitrobenzaldehyd og en R<sup>4</sup>-2-methylpyridin. Som vist i ligning 2 reduceres nitro-2-styrylpyridinerne med formlen III til en o-aminophenethylpyridin med formlen IV. Det foretrækkes, at reduktionen udføres katalytisk i et opløsningsmiddel under anvendelse af palladium-på-carbon katalysator. Egnede opløsningsmidler er eksempelvis de lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol, isopropanol, etc.

Ligning 2



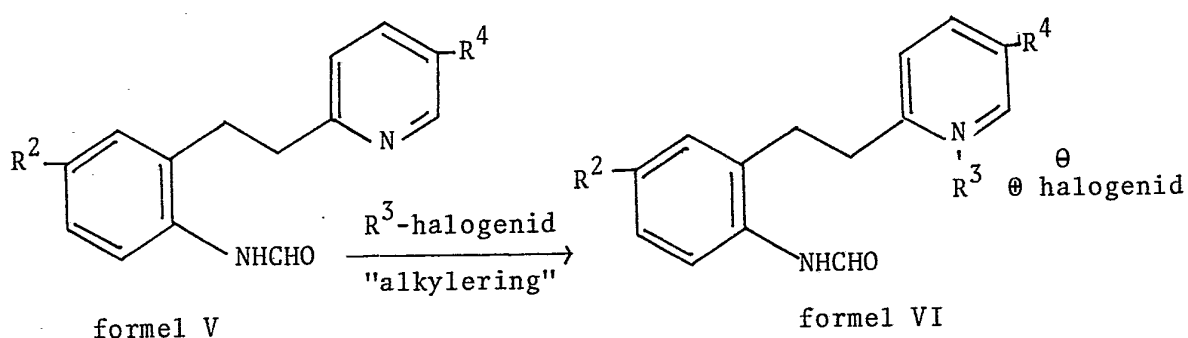
o-aminophenethylpyridinerne med formlen IV formyleres dernæst for at blokere alkylering af den aromatiske amin, når R<sup>3</sup>-substituenten indføres ved kvaternisering af pyridinnitrogenet med et R<sup>3</sup>-halogenid. Denne omdannelse af o-aminophenethylpyridinerne med formlen IV til formylderivatet med formlen V er vist i ligning 3 og udføres fortrinsvis med eddikesyre-myresyreanhydrid.

Ligning 3



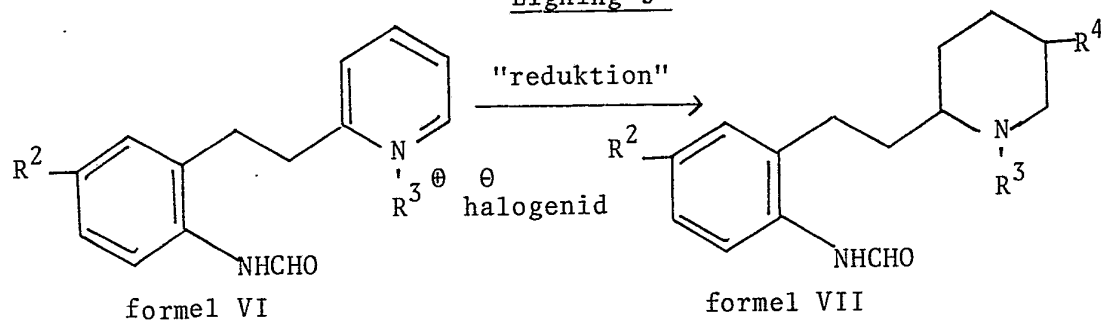
Ligning 4 belyser alkyleringen af en pyridin med formel V med et alkylidiodid til dannelse af et pyridiniumsalt med formel VI. Afhængigt af den ønskede  $R^3$ -substituent anvendes alkylhalogenider, såsom ethyliodid, ethylbromid, n-propyliodid, 2-iodopropan, 1-iodobutan, 1-iodo-2-methylpropan, 1-chloro-2-methylpropan, 2-iodo-2-methylpropan og lignende. Alkyleringen udføres i et inert opløsningsmiddel, såsom acetone, acetonitril, etc.

Ligning 4



Forbindelser med formel VI omdannes til phenethylpiperidinerne med formel VII ved reduktion i overensstemmelse med ligning 5. Reduktionen udføres katalytisk under anvendelse af platin som katalysator i et egnet opløsningsmiddel, såsom de lavere alkanoler. Phenethylpiperidinerne med formel VII kan også opnås ved først at reducere med metal-borhydrider, såsom natriumborhydrid eller kaliumborhydrid til dannelse af en tetrahydropyridin, som dernæst reduceres yderligere ved hjælp af velkendte katalytiske metoder til piperidinerne med formel VII. F.eks. giver reduktion af 5-diethylcarbamy1-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid med natriumborhydrid i methanolopløsning N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methyltetrahydropyridin-3-carboxamid, som dernæst hydrogeneres i ethanol med en 10% palladium-på-carbon katalysator. Det vil kunne indses, at forbindelserne med formel VII repræsenterer de værdifulde slutprodukter med formel I, hvori  $R^1$  betegner hydrogen, og  $R^5$  betegner formyl.

Ligning 5



Eksempler på formaniliderne med formlen VII er:

2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/7/ formanilid,

N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methyl-piperidin-3-carboxamid.

Såfremt o-aminophenethylpyridinerne med formlen IV acyleres med alkanoylhalogenider, såsom acetylchlorid, propionylchlorid, isobutyrylchlorid eller butyrylchlorid, og reaktionssekvensen som vist ved ligningerne 3-5 gentages, opnås forbindelser med formlen I, hvori  $R^1$  betegner hydrogen, og  $R^4$  betegner alkanoyl.

Sur hydrolyse af formaniliderne med formlen VII eller de analoge alkanoylanilider giver o-aminophenethylpiperidin-mellemprodukter med formlen II, hvori  $R^1$  betegner hydrogen. Eksempler på o-aminophenethylpiperidinerne, som kan opnås på denne måde er:

2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin,

2-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin,

2-(o-aminophenethyl)-1-isopropylpiperidin,

2-(o-aminophenethyl)-1-n-butylpiperidin,

2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin,

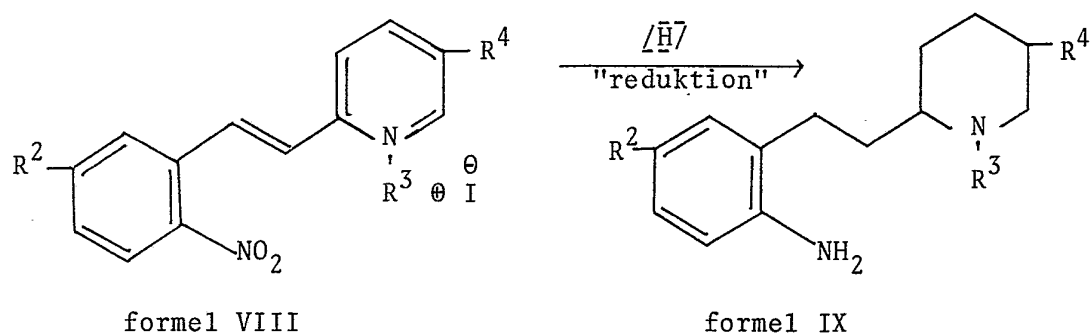
6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid.

Reduktion af visse af forbindelserne med formlen VII med lithium-aluminiumhydrid giver o-aminophenethylpiperidin-mellemprodukter med formlen II, hvori  $R^1$  betegner alkyl. Eksempler på o-(N-alkylamino-phenethyl)piperidiner, der kan opnås på denne måde, er:

2-(o-methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin.

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvori  $R^1$  betegner hydrogen, er vist i ligning 6.

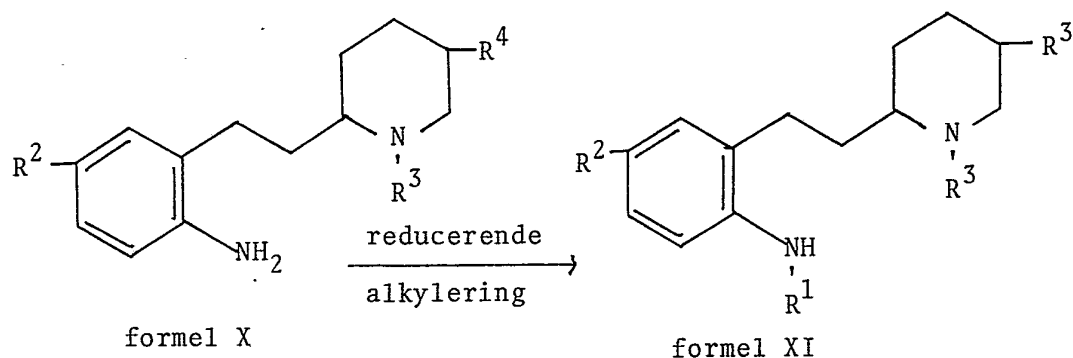
Ligning 6



Pyridiniumiodider med formlen VIII fremstilles ud fra det tilsvarende aromatiske aldehyd og 2-alkylpyridiniumsaltet i overensstemmelse med L. Horwitz's metode i J. Org. Chem. 21, 1039 (1956) og reduceres ved hjælp af A.P. Phillips's metode i J. Am. Chem. Soc., 72, 1850 (1950). Fortrinsvis udføres den katalytiske reduktion under anvendelse af en platinkatalysator i methanolopløsning.

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen II, hvori R<sup>1</sup> betegner alkyl, er vist i ligning 7.

Ligning 7



Reducerende alkylering af o-aminophenethylpiperidiner med formlen X ved hjælp af et aldehyd, såsom acetaldehyd, propionaldehyd, n-butyraldehyd, isobutyraldehyd eller en keton, såsom acetone eller butanon giver R<sup>1</sup>-aminophenethylpiperidiner med formlen XI. Denne metode er velkendt blandt fagfolk, og der henvises til Synthetic Organic Chemistry, Wagner og Zook, Wiley, 1953, side 662.

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler 1-6, mens fremstillingen af slutprodukterne belyses i eksempel 7-28.

#### Eksempel 1

##### 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin

En suspension af 2-(o-nitrostyryl)-1-methylpyridiniumiodid (40,5 g, 0,11 mol) fremstillet ifølge L. Horwitz's metode i J. Org. Chem., 21, 1039 (1956) i 200 ml ethanol hydrogeneres i et Parr hydrogeneringsapparat under anvendelse af 0,3 g platinoxidkatalysator, mens der holdes en reaktionstemperatur på fra ca. 50 til ca. 75°C. Når hydrogenoptagningen ophører (ca. 3 timer) filtreres reduktionsblandingen, filtratet inddampes, og den resulterende remanens opsamles i 500 ml vand. Den vandige opløsning gøres basisk med 40% natriumhydroxid og ekstraheres adskillige gange med 200 ml etherportioner. De etheriske ekstrakter forenes, udvaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og etheren bortdampes. Destillation af den således opnåede remanens giver 20,8 g (87% udbytte) af 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidinbase med et kogepunkt på 121-125°C ved 0,04 mm.

Analyse beregnet for  $C_{14}H_{22}N_2$ : C, 77,01; H, 10,16; N, 12,83.

Fundet: C, 76,68; H, 9,83; N, 12,76.

Behandling af basen med ethanolisk hydrogenchlorid i ethanol giver 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidindihydrochlorid (omkrystalliseret fra methanol-isopropylether), smeltepunkt 268,5-271,5°C (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{14}H_{24}Cl_2N_2$ : C, 57,73; H, 8,31; N, 9,62.

Fundet: C, 57,67; H, 8,22; N, 9,60.

#### Eksempel 2

##### 2-(o-methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin

(a) 2-(o-aminophenethyl)pyridin. En opløsning af 2-(o-nitrostyryl)-pyridin (94,3 g, 0,42 mol) i 400 ml ethanol reduceres på et Parr hydrogeneringsapparat under anvendelse af 2 g 10% palladium-på-carbon katalysator til dannelse af 2-(o-aminophenethyl)pyridin, smeltepunkt 59-61°C.

Isolering af pyridinproduktet udføres på sædvanlig måde ved opsamling af katalysatoren og bortdampning af det ethanoliske opløsningsmiddel.

(b) 2-(o-formamidophenethyl)pyridin. En blanding af eddikesyreanhydrid og myresyreanhydrid fremstilles ved blanding af eddikesyreanhydrid (140 ml) og myresyre (70 ml). Til denne blanding sættes 2-(o-aminophenethyl)pyridin (59 g, 0,3 mol) i en portion under kraftig omrøring ved 25°C. Efter 15 minutters forløb fortyndes opløsningen med 450 ml vand og koncentrerer i vakuum. Den resulterende remanens opsamles i 1 liter vand og gøres basisk med 50% natriumhydroxid. Den basiske opløsning ekstraheres med chloroform, chloroformekstrakten udvaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat, og chloroformopløsningsmidlet bortdampes. Krystallisation af remanensen fra isopropylacetat giver 57 g (83%) af 2-(o-formamidophenethyl)pyridin, der smelter ved 78-81°C (ukorrigeret). En analytisk prøve (fra isopropylacetat) har et smeltepunkt på 83-83,5°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{14}H_{14}N_2O$ : C, 74,31; H, 6,24; N, 12,38.

Fundet: C, 74,56; H, 6,25; N, 12,45.

(c) 2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid. En opløsning af 2-(o-formamidophenethyl)pyridin (55 g, 0,243 mol) og methyliodid (38 g, 0,268 mol) i 500 ml acetone tilbagesvales i 20 timer. Blandingen afkøles til 5°C og filtreres for tilvejebringelse af 82 g (92%) af pyridiniumiodidet med smeltepunkt 199,5-201,5°C.

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{17}IN_2O$ : C, 48,92; H, 4,65; N, 7,61.

Fundet: C, 48,74; H, 4,83; N, 7,65.

(d) 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/7formanilid. Reduktion af 2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid som beskrevet i eksempel 1 for 2-(o-nitrostyryl)-1-methylpyridiniumiodid giver 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/7formanilid, der renses ved krystallisation fra isopropylether (79% udbytte) smeltepunkt 81-84,5°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{22}N_2O$ : C, 73,13; H, 9,00; N, 11,37.

Fundet: C, 73,12; H, 8,75; N, 11,31.

(e) 2-(o-methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin. En opløsning af 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/7formanilid (20 g, 0,0815 mol) i 100 ml tetrahydrofuran sættes dråbevist til en omrørt blanding af lithiumaluminiumhydrid (4,4 g, 0,11 mol) i 100 ml tetrahydrofuran. Blandingen tilbagesvales i 75 minutter, afkøles og hydrolyseres ved i rækkefølge at tilsætte 4,4 ml vand, 4,4 ml 15% natriumhydroxid og dernæst 13,2 ml vand. Den hydrolyserede blanding filtreres, filterkagen udvaskes med en 50 ml portion tetrahydrofuran og filtratet koncentrerer i vakuum. Den således opnåede remanens destillerer til opnåelse af 16,6 g 2-(o-

methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin med et kogepunkt på 150-155°C ved 0,05 mm Hg.

### Eksempel 3

#### 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin

(a) 2'-(2-amino-5-methoxyphenethyl)pyridin. Reduktion af 2-(2-nitro-5-methoxystyryl)pyridin som beskrevet i eksempel 2(a) for 2-(o-nitrostyryl)pyridin giver 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)pyridin med et smeltepunkt på 77,5-78,5°C (kor.) i form af monohydratet opnået ved krystallisation fra isopropylacetat-ethanol-vand.

Analyse beregnet for  $C_{14}H_{16}N_2O \cdot H_2O$ : C, 68,27; H, 7,37; N, 11,37.

Fundet: C, 68,04; H, 7,30; N, 11,30.

(b) 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)pyridin. Formylering af 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)pyridin som beskrevet i eksempel 2(b) for 2-(o-aminophenethyl)pyridin giver 71% udbytte af 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)pyridin. En analytisk prøve opnået ved krystallisation fra isopropylacetat har en smeltepunkt på 93,5-94°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{16}N_2O_2$ : C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93.

Fundet: C, 70,28; H, 6,51; N, 10,98.

(c) 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpyridiniumiodid. Pyridiniumiodidet opnås ved behandling af 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)pyridin med methyliodid ifølge den i eksempel 2(c) for 2-(o-formamidophenethyl)pyridin beskrevne metode. Analytisk ren 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpyridiniumiodid opnås i et udbytte på 95% og har et smeltepunkt på 184-186,5°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{16}H_{19}IN_2O_2$ : C, 48,25; H, 4,81; N, 7,04.

Fundet: C, 48,18; H, 4,84; N, 7,16.

(d) 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin. Katalytisk reduktion af 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpyridiniumiodid som beskrevet i eksempel 1 for 2-(o-nitrostyryl)-1-methylpyridiniumiodid giver 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin. Dette materiale deformyleres i 1N methanolisk hydrogenchlorid til dannelse af 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin.

En anden fremgangsmåde til fremstilling af 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin går ud på at reducere 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methylpyridiniumiodid først med natriumborhydrid til dannelse af 2-(2-formamido-5-methoxyphenethyl)-1-methyltetrahydropyridin, som dernæst reduceres katalytisk med palladium-på-carbon. Denne fremgangsmåde er beskrevet i eksempel 4(d).

Eksempel 46-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid  
(racemat A og racemat B)

(a) N,N-diethyl-6-(o-nitrostyryl)nicotinamid. Omsætning af o-nitrobenzaldehyd (41,7 g, 0,276 mol) med N,N-diethyl-6-methylnicotinamid (53,1 g, 0,276 mol) i nærværelse af eddikesyreanhydrid (56,3 g, 0,552 mol) ifølge L. Horwitz's metode i J. Org. Chem., 21, 1039 (1956) giver 67,4 g (75%) N,N-diethyl-6-(o-nitrostyryl)nicotinamid. Krystallisation fra acetonitril giver det analytisk rene nicotinamid med et smeltepunkt på 145-147°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{18}H_{19}N_3O_3$ : C, 66,44; H, 5,89; N, 12,92.

Fundet: C, 66,62; H, 6,01; N, 12,68.

(b) 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethylnicotinamid. N,N-diethyl-6-(o-nitrostyryl)nicotinamid (16,3 g, 0,05 mol) reduceret i 150 ml ethanol under anvendelse af 0,1 g 10% palladium-på-carbon katalysator ifølge den i eksempel 2(a) for 2-(o-aminophenethyl)pyridin beskrevne metode giver 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethylnicotinamidbase. Tilsætning af ethanolisk hydrogenchlorid til nicotinamidbasen i ethanol giver 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethylnicotinamid, dihydrochlorid, smeltepunkt 224-226°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O$ : C, 58,38; H, 6,80; N, 11,35:

Fundet: C, 58,21; H, 6,86; N, 11,31.

(c) 5-diethylcarbamy1-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid. Formylering af 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethylnicotinamid som beskrevet i eksempel 2(b) for 2-(o-formamidophenethyl)pyridin giver 6-(o-formamidophenethyl)-N,N-diethylnicotinamid, der dernæst methyleres som beskrevet i eksempel 2(c) for 2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid til dannelse af 5-diethylcarbamy1-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid. Dette produkt anvendes i det følgende trin uden yderligere rensning.

(d) N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin-3-carboxamid. En 50% natriumhydroxidopløsning (9,6 g, 0,12 mol) i 45 ml vand sættes til en opløsning af 5-diethylcarbamy1-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid (46,7 g, 0,1 mol) i 300 ml methanol. Natriumborhydrid (4,56 g, 0,12 mol) tilsættes reaktionsblandingen portionsvis under omrøring. Efter 2 timers forløb indampes blandingen og vand (500 ml) tilsættes den resulterende remanens. Denne blanding ekstraheres med ether, de etheriske ekstrakter udvaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og etheren afdampes. Den resulterende remanens bestående af N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methyltetrahydro-pyridin-3-carboxamid hydrogeneres i et Parr apparat i 200 ml ethanol

under anvendelse af 4 g 10% palladium-på-carbon som katalysator ved en temperatur på 50-70°C, og der fås N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin-3-carboxamid.

(e) 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid  
N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin-3-carboxamid hydrolyseres til 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid som beskrevet i eksempel 3(d) for 2-(o-methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin.

(f) Opspaltning af 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid i racemat A og racemat B. Rå 6-(o-aminophenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid (11 g) indeholdende en 1:1 blanding af racemat A og racemat B, der er opnået i de forudgående trin ved reduktion af N,N-diethyl-6-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin-3-carboxamid opløses i 50 ml benzen og fyldes på en kromatografisk kolonne med en diameter på 4 cm, som er pakket til en højde af 45 cm med silicagel (300 g, 100-200 mesh). Kolonnen elueres med følgende kombinationer af opløsningsmidler og der opsamles 100 ml fraktioner: fraktioner 1-2, benzen; fraktioner 3-39, ethylacetat-ethanol 7:3 plus 0,2% af 58% ammoniumhydroxid; fraktioner 40-70, ethylacetat-ethanol 1:1 plus 0,5% af 58% ammoniumhydroxid; fraktioner 71-78, ethanol plus 0,5% af 58% ammoniumhydroxid. Fraktioner 13 til 44 forenes og koncentrerer til opnåelse af ca. 4-5 g rent racemat A som en olie. Inddampning af de forenede fraktioner 55-72 giver 3,2 g rent racemat B som en olie.

#### Eksempel 5

##### 2-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (racemat A og racemat B)

(a) 5-ethyl-2-(o-nitrostyryl)pyridin. Omsætning af o-nitrobenzaldehyd (100 g, 0,66 mol) med 5-ethyl-2-methylpyridin (80 g, 0,66 mol) i nærværelse af eddikesyreanhydrid (135 g, 1,32 mol) ifølge L. Horwitz's metode i J. Org. Chem., 21, 1039 (1956) giver 54,4 g (32%) af 5-ethyl-2-(o-nitrostyryl)pyridin. En analytisk prøve opnået ved krystallisation fra isopropylether har et smeltepunkt på 52,5-54,5°C (kor.).

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{14}N_2O_2$ : C, 70,85; H, 5,55; N, 11,02.

Fundet:

C, 71,01; H, 5,40; N, 10,96.

(b) 2-(o-aminophenethyl)-5-ethylpyridin. Reduktion af 5-ethyl-2-(o-nitrostyryl)pyridin som beskrevet i eksempel 2(a) for 2-(o-nitrostyryl)pyridin giver 2-(o-aminophenethyl)-5-ethylpyridin med et smeltepunkt på 52,5-52,5°C (kor.) ved omkrystallisation fra isopropylether-heptan.

(c) 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)pyridin. Omsætning af 2-(o-

aminophenethyl)-5-ethylpyridin med eddikesyreanhydrid og myresyre ifølge den i eksempel 2(b) for 2-(o-aminophenethyl)pyridin beskrevne metode giver deformyleret produkt 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)pyridin, der kan omkrystalliseres fra isopropylether, smeltepunkt  $62-63,5^{\circ}\text{C}$  (corr.).

Analyse beregnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : C, 75,56; H, 7,13; N, 11,02.

Fundet: C, 75,53; H, 7,07; N, 10,96.

(d) 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid. Om-sætning af 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)pyridin med methyl iodid i acetone ifølge den i eksempel 2(c) for 2-(o-formamidophenethyl)pyridin beskrevne metode giver et 73% udbytte af analytisk ren 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid med et smeltepunkt på  $134,5-136,5^{\circ}\text{C}$ .

Analyse beregnet for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ : C, 51,53; H, 5,34; N, 7,07.

Fundet: C, 51,79; H, 5,35; N, 6,84.

(e) 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin. Reduktion af 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpyridiniumiodid som beskrevet i eksempel 4(d) for det tilsvarende N,N-diethyl-3-carboxamid giver 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin bestående af en 1:1 blanding af racemat A og racemat B.

(f) 2-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin som racemat A og racemat B. Racemat B isoleres fra racemat A plus B blandingen af 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidin ved behandling af 19,8 g af blandingen med oxalsyre (9,15 g, 0,0723 mol) dihydrat i 200 ml ethanol, som giver 14,3 g af et krystallinsk fast stof (oxalsyresalt), smeltepunkt  $166-170^{\circ}\text{C}$ . Selektiv udkrystallisation af dette materiale fra ethanol giver 8,2 g racemat B af 2-(o-formamidophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin som oxalsyresaltet, smeltepunkt  $174-176^{\circ}\text{C}$ .

Analyse beregnet for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ : C, 62,62; H, 7,74; N, 7,69.

Fundet: C, 62,45; H, 7,46; N, 7,76.

Oxalsyresaltet af 2-(o-formamidophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (racemat B) omdannes til den frie base ved behandling med kaliumhydroxid.

Hydrolyse af den frie formamidobase udføres ved omrøring med 125 ml 1N methanolisk hydrogenchlorid i 24 timer. Koncentrering af den methanoliske blanding i vakuum giver en remanens, der opsamles i vand og gøres basisk med 50% natriumhydroxid. Ekstraktion af den basiske blanding med ether og koncentrering af etherekstrakten giver 5,5 g 2-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin B racemat i form af den frie base.

Modervæsken af oxalsyresaltet, der bliver tilbage fra isolering af 2-(o-formamidophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (racemat B), og som er beriget med 2-(o-formamidophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (racemat A) omdannes til den frie base. Deformylering af 6,7 g af 5-ethyl-2-(o-formamidophenethyl)-1-methylpiperidinbasen i 250 ml 1N methanolisk hydrogenchlorid giver 5,1 g hydrochloridsalt, smeltepunkt 235-238°C. Dette salt udkrystalliseres selektivt fra ethanol-isopropylether og giver 4,4 g materiale, der dernæst omdannes til den frie base under opnåelse af 3,3 g 2-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (racemat A) som en olie.

#### Eksempel 6.

#### 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/-kannelsyreanilid

Cinnamoylchlorid (6,0 g., 0,036 mol) sættes til en opløsning af 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin (7,8 g., 0,036 mol) i 100 ml pyridin på en gang og under kraftig omrøring. Omrøring fortsættes i 3 timer, og pyridinopløsningen koncentrerer dernæst i vakuum. Den resulterende remanens opsamles i 150 ml vand og gøres basisk med 40% natriumhydroxid. Den basiske opløsning ekstraheres med adskillige portioner ether på hver 200 ml, der forenes, udvaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat, og etheropløsningsmidlet afdampes. Den således opnåede remanens krystalliserer og renses yderligere ved udkrystallisation fra isopropylether til opnåelse af 8,7 g (70% udbytte) af analytisk ren 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/-kannelsyreanilid, der smelter ved 101,5-103,5°C. (korr.)

Analyse beregnet for  $C_{23}H_{28}N_2O$ : C, 79,27; H, 8,10; N, 8,04.

Fundet: C, 79,24; H, 8,35; N, 8,09.

#### Eksempel 7

#### 2'-/2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl/- $\alpha$ -methylkannelsyreanilid, mucat.

Ved at anvende den ækvivalente molmængde  $\alpha$ -methylcinnamoylchlorid i stedet for cinnamoylchlorid i eksempel 6, opnås den substituerede phenethylpiperidin, som fri base. Mucatsaltet fremstilles ved opløsning af den frie base i methanol og tilsætning af mucinsyre til den methanoliske opløsning, indtil den faste mucinsyre ikke længere opløses. Uopløst mucinsyre fjernes ved filtrering, og filtratet koncentrerer. Re-

manensen, som bliver tilbage, udkrystalliseres fra ethanol-ethylacetat til opnåelse af analytisk ren 2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]- $\alpha$ -methylkannelsyreanilid, mucat med et smeltepunkt på 154,5-156,5°C. (dek.) (korr.).

Analyse bregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 1/2 C_6H_{10}O_8$ : C, 69,35; H, 7,54; N, 5,99.  
Fundet: C, 69,25; H, 7,59; N, 5,89.

#### Eksempel 8

N-methyl-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]kannelsyreanilid-mucat.

Ved at anvende den ækvivalente molmængde 2-(o-methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin i stedet for 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin i eksempel 6 opnås N-methyl-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]kannelsyreanilid. Mucatsaltet fremstilles som i eksempel 7 og udkrystalliseres fra methanol til opnåelse af analytisk ren N-methyl-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]kannelsyreanilid, mucat i 38% udbytte og med et smeltepunkt på 174-176°C (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 1/2 C_6H_{10}O_8$ : C, 69,35; H, 7,54; N, 5,99.  
Fundet: C, 69,38; H, 7,56; N, 5,97.

#### Eksempel 9

4'-methoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]kannelsyreanilid.

Ved anvendelse af en ækvivalent molmængde 2-(2-amino-5-methoxyphenethyl)-1-methylpiperidin i stedet for 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin i eksempel 6. opnås phenethylpiperidinen som fri base. Analytisk ren 4'-methoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]kannelsyreanilid opnås ved krystallisation af den rå frie base fra isopropylacetat og har et smeltepunkt på 126,5-127,5°C. (korr.).

Analyse bregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O_2$ : C, 76,15; H, 7,99; N, 7,40.  
Fundet: C, 76,37; H, 7,93; N, 7,36.

#### Eksempel 10

6-(o-cinnamidphenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid, mucat (Racemat A).

Omsætning af det i eksempel 4 (f) opnåede Racemat A af 6-(o-amino-phenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid (5,1 g., 0,16

mol) med cinnamoylchlorid (3,2 g., 0,19 mol) i 70 ml pyridin ifølge fremgangsmåden i eksempel 6 giver 7,3 g af piperidincarboxamidet som den frie base. Den frie base giver omsat med mucinsyre i kogende methanol mucatsaltet. Dette methanolopløselige mucatsalt opløses i methanol og udfældes derfra ved tilsætning af isopropylether. Udkrystallisation fra ethanol-isopropylether giver 3,4 g. 6-(o-cinnamidphenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid, mucat hydratiseret med vand, smeltepunkt 79-110°C.

Analyse beregnet for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot 1/2 C_6H_{10}O_8 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 64,45; H, 7,50; N, 7,27.

Fundet:

C, 64,38; H, 7,69;

N, 6,89.

Udkrystallisation af dette materiale fra methanol giver et methanolsolvateret mucatsalt. Methanolsolvatet fjernes ved tørring ved 82°C, i vakuum i 24 timer til opnåelse af et methanolfrit produkt med et smeltepunkt på 117-120°C. (korr.).

#### Eksempel 11

6-(o-cinnamidphenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamidcinnamat (Racemat B).

Omsætning af det i eksempel 4 (f) opnåede Racemat B af 6-(o-amino-phenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid (4,1 g., 0,13 mol) med cinnamoylchlorid (2,6 g., 0,015 mol) i 49 ml pyridin ifølge den i eksempel 6 beskrevne metode giver 6,0 g. af den frie base. Den frie base opsamles i 100 ml ethanol og behandles med kaneltsyre (1,98 g., 0,013 mol). Kaneltsyresaltet af 6-(o-cinnamidphenethyl)-N,N-diethyl-1-methylpiperidin-3-carboxamid udfældes fra den ethanoliske opløsning ved tilsætning af isopropylether til opnåelse af 5,3 g. af faststof med et smeltepunkt på 156-160°C.

Udkrystallisation fra methanol-isopropylether giver analytisk rent Racemat B, som har et smeltepunkt på 158-164°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot C_9H_8O_2$ : C, 74,59; H, 7,61; N, 7,05.

Fundet:

C, 74,33; H, 7,89; N, 7,07.

#### Eksempel 12

2'-[2-(5-ethyl-1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]kanelisyreanilid, hydrochlorid (Racemat A).

Omsætning af det i eksempel 5 (f) opnåede 2'-(o-aminophenethyl)-5-ethyl-1-methylpiperidin (3,3 g., 0,0134 mol) med cinnamoylchlorid (2,7 g., 0,016 mol) i 50 ml. pyridin ifølge den i eksempel 24 beskrevne metode giver 4,2 g. af hydrochloridsaltet, smeltepunkt 184-186°C. Udkrystallisation af saltet fra isopropanol giver 3,6 g., (65%) 2'- $\overline{2}$ -(5-ethyl-1-methyl-2-piperidyl)-ethyl $\overline{7}$ kanelaldehyd, hydrochlorid (Racemat A), smeltepunkt 184-187°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{25}H_{33}ClN_2O$ : C, 72,70; H, 8,05; N, 6,78.

Fundet: C, 72,82; H, 8,37; N, 6,45.

### Eksempel 13

2'- $\overline{2}$ -(5-ethyl-1-methyl-2-piperidyl)-ethyl $\overline{7}$   
kanelisyreanilid, hydrat (Racemat B).

Det i eksempel 5 (f) opnåede Racemat B af 5-ethyl-2'-(o-formamidphenethyl)-1-methylpiperidin som fri base (5,5 g., 0,0224 mol) om-sættes med cinnamoylchlorid (4,1 g., 0,0246 mol) i 75 ml. pyridin ifølge metoden i eksempel 24 og giver 2'- $\overline{2}$ -(5-ethyl-1-methyl-2-piperidyl)ethyl $\overline{7}$ kanelisyreanilid (Racemat B). Dette stof renses ved udkrystallisation fra acetone indeholdende spor af vand, og der fås et udbytte på 3,4 g. 2'- $\overline{2}$ -(5-ethyl-1-methyl-2-piperidyl)ethyl $\overline{7}$ kanelisyreanilid, hydrat, smeltepunkt 91-98°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{25}H_{32}N_2O \cdot H_2O$ : C, 76,10; H, 8,69; N, 7,10;  $H_2O$ , 4,57.

Fundet: C, 76,24; H, 8,47; N, 7,19;  $H_2O$ , 4,29.

### Eksempel 14

2'- $\overline{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)ethyl $\overline{7}$ -  
2-thiophencarboxanilid, mucat.

2-thiophencarbonylchlorid (11,7 g., 0,08 mol) sættes i en portion til 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin (10,0 g., 0,046 mol) i 50 ml. pyridin under omrøring. Blandingen omrøres i 0,5 timer og koncentrerer i vakuum til opnåelse af en remanens, der opsamles i 50 ml. vand, der gøres basisk (pH-værdi 9-10) med kaliumcarbonat. Den vandige blanding ekstraheres med ether, den etheriske ekstrakt udvaskes med vand og koncentrerer efter tørring over magnesiumsulfat til opnåelse af thiophencarboxanilidbasen.

Mucatsaltet fremstilles ved opløsning af den frie base i ethanol og tilsætning af mucinsyre til den ethanoliske opløsning, indtil fast mucinsyre ikke længere opløses. Uopløselig mucinsyre fjernes ved filtrering og det ethanoliske filtrat fortyndes med ethylacetat til begyndende uklarhed. Dette giver 14,0 g. af mucatsaltet, der udkrystalliseret fra ethanol-ethylacetat giver 6,4 g. analytisk ren 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl- $\sqrt{2}$ -2-thiophencarboxanilid, smeltepunkt 143,5-146°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{19}H_{24}N_2OS \frac{1}{2} C_6H_{10}O_8$ : C, 60,95; H, 6,74; N, 6,46; S, 7,40.

Fundet: C, 60,83; H, 6,57; N, 6,43; S, 7,22.

#### Eksempel 15

##### 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)ethyl- $\sqrt{2}$ -acetanilidmucat.

Ved at anvende den ækvivalente molmængde acetylchlorid i stedet for cinnamoylchlorid i eksempel 6 opnås 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl/acetanilid, som den frie base. Den rå frie base omdannes til det krystallinske mucat ved hjælp af metoden i eksempel 26 og udkrystalliseres fra ethanol til opnåelse af analytisk ren 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)ethyl- $\sqrt{2}$ -acetanilid, mucat, smeltepunkt 173,5-174,5°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{16}H_{24}N_2O \frac{1}{2} C_6H_{10}O_8$ : C, 62,44; H, 8,00; N, 7,66.

Fundet: C, 62,47; H, 8,29; N, 7,79.

#### Eksempel 16

##### 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)ethyl- $\sqrt{2}$ -methansulfonanilid.

Omsætning af methansulfonylchlorid (5,7 g., 0,05 mol) med 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin (9,8 g., 0,045 mol) i 75 ml. pyridin ved hjælp af den i eksempel 24 beskrevne metode giver 5,6 g. (41%) analytisk ren 2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)ethyl- $\sqrt{2}$ -methansulfonanilid (udkrystalliseret fra ethanol), smeltepunkt 91,5-93,5°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{24}N_2O_2S$ : C, 60,78; H, 8,16; N, 9,45.

Fundet: C, 60,55; H, 8,12; N, 9,54.

Eksempel 174-amino-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid.

Omsætning af 4-nitrobenzoylchlorid (6,5 g., 0,035 mol) og 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin (6,0 g., 0,0275 mol) i 35 ml. pyridin ved hjælp af den i eksempel 24 beskrevne metode giver 2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]-4-nitrobenzanilid. Udkrystallisation fra ethylacetat giver analytisk ren materiale, smeltepunkt 162-163,5°C.

Analyse beregnet for  $C_{21}H_{25}N_3O_3$ : C, 68,64; H, 6,86; N, 11,44.

Fundet: C, 68,58; H, 6,84; N, 11,30.

Reduktion af 2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]-4-nitrobenzanilid (6,5 g., 0,018 mol) i 100 ml. ethanol under anvendelse af 2 g. palladium-på-carbon-katalysator (10%) ifølge eksempel 2 (a) giver 4-amino-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid. Udkrystallisation af produktet fra acetonitril giver det analytisk rene stof, smeltepunkt 147-148,5°C. (korr.).

Analyse beregnet for  $C_{21}H_{27}N_3O$ : C, 74,74; H, 8,07; N, 12,45.

Fundet: C, 74,75; H, 8,06; N, 12,47.

Eksempel 184-acetoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid.

Omsætning af 2-(o-aminophenethyl)-1-methylpiperidin med p-acetoxibenzoylchlorid i pyridin ifølge eksempel 1 giver 4-acetoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid. Analytisk rent produkt opnås ved udkrystallisation fra isopropylether, smeltepunkt 88-108°C. (korr.). Det brede smeltepunkt for det analytisk rene materiale skyldes polymorfisme.

Analyse beregnet for  $C_{23}H_{28}N_2O_3$ : C, 72,60; H, 7,42; N, 7,36.

Fundet: C, 72,79; H, 7,38; N, 7,31.

Eksempel 194-hydroxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid.

4'-acetoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)-ethyl]benzanilid suspenderet i 1N natriumhydroxid omrøres, indtil opløsning. finder sted. Den vandige opløsnings pH-værdi indstilles til 9 med 6N saltsyre og en

olie udfælder, som ekstraheres med ethylacetat. Produktet isoleres ved fjernelse af ethylacetatet og udkrystalliseres fra ethanol til opnåelse af analytisk ren 4-hydroxy-2'- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-ethylbenzanilid, smeltepunkt 178,5-182,5°C. (korr.).

Analyse bregnet for  $C_{21}H_{26}N_2O_2$ : C, 74,52; H, 7,74; N, 8,28.

Fundet: C, 74,59; H, 7,47; N, 8,31.

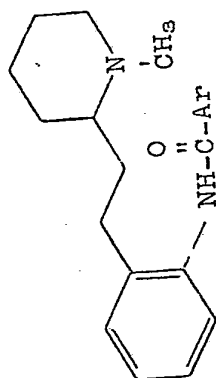
#### Eksempel 20-27

#### Andre benzanilider

De i tabel I anførte benzanilider fremstilles ifølge metoderne i eksempel 17-19, således som det vil være umiddelbart forståeligt for fagmanden.

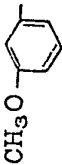
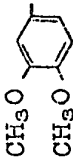
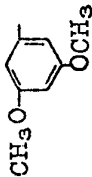
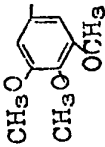
TABEL I

## Andre benzanilider



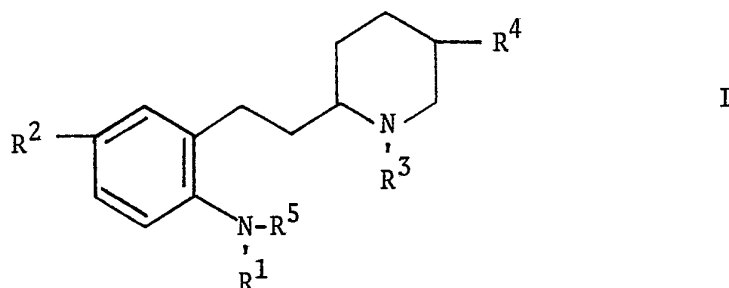
| Eksempel | Kemisk navn                                             | Ar | Smeltepunkt<br>°C. | Analyse                     |                             |
|----------|---------------------------------------------------------|----|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|          |                                                         |    |                    | Beregnet                    | Fundet                      |
| 20       | 2'-(1-methyl-1-piperidyl)-ethylbenzanilid               |    | 85,5-87            | C 78,22<br>H 8,13<br>N 8,69 | C 78,41<br>H 8,13<br>N 8,68 |
| 21       | 4-chlor-2'-(1-methyl-2-piperidyl)-ethylbenzanilid       |    | 130-131            | C 70,67<br>H 7,06<br>N 7,85 | C 70,84<br>H 7,05<br>N 7,84 |
| 22       | 4-(methylthio)-2'-(1-methyl-2-piperidyl)ethylbenzanilid |    | 145-145,5          | C 71,70<br>H 7,66<br>N 7,60 | C 71,86<br>H 7,59<br>N 7,54 |
| 23       | 4-methoxy-2'-(1-methyl-2-piperidyl)ethylbenzanilid      |    | 131,5-132,5        | C 74,96<br>H 8,01<br>N 7,95 | C 74,91<br>H 7,83<br>N 7,90 |

TABEL VII (fortsat)

| Eksempel | Kemisk navn                                                               | Ar                                                                                   | Smeltepunkt<br>°C. | Analyse                     |                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|          |                                                                           |                                                                                      |                    | Beregnet                    | Fundet                      |
| 24       | 3-methoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]benzanilid                    |   | 124,5-126,5        | C 74,96<br>H 8,01<br>N 7,95 | C 75,16<br>H 7,94<br>N 7,88 |
| 25       | 3,4-dimethoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]benzanilid                |   | 123-124,5          | C 72,22<br>H 7,91<br>N 7,32 | C 72,12<br>H 7,88<br>N 7,39 |
| 26       | 3,5-dimethoxy-2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]benzanilid hydrogenmaleat |   | 140,5-142          | C 65,04<br>H 6,87<br>N 5,62 | C 65,00<br>H 6,93<br>N 5,65 |
| 27       | 2'-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]3,4,5-trimethoxybenzanilidmucathyrat    |  | 115-122            | C 60,54<br>H 7,34<br>N 5,23 | C 60,33<br>H 7,21<br>N 5,18 |

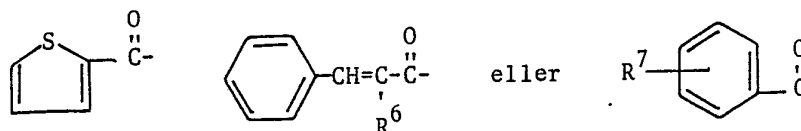
P a t e n t k r a v

o-Aminophenethylpiperidiner til anvendelse som mellemprodukter for fremstilling af substituerede piperidiner med den almene formel:

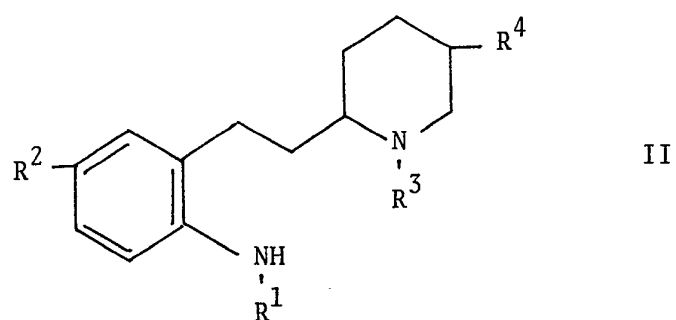


hvor

- $R^1$  betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,  
 $R^2$  betegner hydrogen eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer,  
 $R^3$  betegner alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,  
 $R^4$  betegner hydrogen, alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer eller en dialkylcarboxamidogruppe, hvori dialkylgrupperne har fra 1 til 4 carbonatomer,  
 $R^5$  betegner alkanoyl med fra 1 til 4 carbonatomer, alkansulfonyl med fra 1 til 4 carbonatomer,



hvor  $R^6$  betegner hydrogen eller alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer,  $R^7$  betegner hydrogen, halogen, amino, hydroxy, acetoxy, alkylthio med fra 1 til 4 carbonatomer eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, og hvori phenylringen, når  $R^7$  betegner hydrogen eller alkoxy, kan have indtil 2 yderligere alkoxy substituentter med fra 1 til 4 carbonatomer, eller optisk aktive antipoder, eller ikke-toxiske farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at de har formelen:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har den ovenfor anførte betydning, eller salte deraf.

Fremdragne publikationer:

---