



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 324177

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 211/22 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

Patentstyret

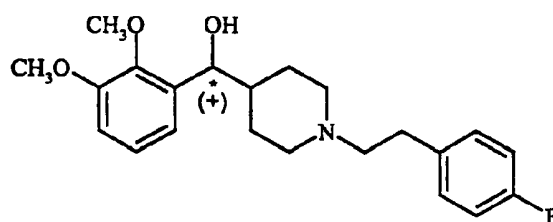
(21)	Søknadsnr	20020213	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.13 PCT/US00/19065
(22)	Inng.dag	2002.01.15	(85)	Videreføringsdag	2002.01.15
(24)	Løpedag	2000.07.13	(30)	Prioritet	1999.07.16, US, 354704
(41)	Alm.tilgj	2002.02.22			
(45)	Meddelt	2007.09.03			
(73)	Innehaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, P O Box 6800, NJ08807-0800 BRIDGEWATER, US			
(72)	Oppfinner	Chi-Hsin R King, Slingerlands, NY, US Ronald Charles Bernotas, 106 Wicklow Way, NJ08807 BRIDGEWATER, US Paul Brown, Kansas City, MO, US Gary Emmons, Washington, NJ, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Svovelsyremono-[3-(1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl)-hydroxy-metyl]-2-metoksy-fenyl]ester, fremgangsmåte for fremstilling derav samt mellomprodukt, fremgangsmåte for å isolere forbindelsen, anvendelse av forbindelsen samt farmasøytisk sammensetning			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse rettet mot svovelsyre mono-[3-({1-[2-(4-fluor-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl}-hydroxy-methyl)-2-methoxy-phenyl]ester en metabolitt av 5HT_{2A} antagonisten (+)- α -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]-4-piperidinmethanol og en fremgangsmåte for dens fremstilling og anvendelse ved behandling av et antall sykdomstilstander.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny forbindelse, fremgangsmåte for dens fremstilling, dens anvendelse og intermediater derav. Den er en farmasøytisk aktiv forbindelse anvendelig som en antagonist av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren. Den er anvendelige ved behandling av tilstander og sykdommer slik som schizofreni, angst, variant angina, anorexi nervosa, Raynauds fenomen, intermitterende klaudikasjon, eller perifere vasospasmer, fibromyalgi, hjertearytmi, trombotisk sykdom, kontroll av ekstrapyramidale symptomer assosiert med neuroleptisk terapi, depressive og bipolare forstyrrelser, obsessiv kompulsive forstyrrelser, insomni og søvneapne.

10 (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol har følgende struktur:



Den er en ny farmasøytisk aktiv forbindelse ved behandling av tilstander og sykdommer og er anvendelig som en antagonist av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren, og er som sådan anvendelig innenfor et antall behandlinger slik som av schizofreni, angst, variant angina, anorexia nervosa, Raynauds fenomen, intermitterende klaudikasjon, koronare eller perifere vasospasmer, fibromyalgi, hjertearytmier, trombotisk sykdom, kontroll av ekstrapyramidale symptomer assosiert med neuroleptisk behandling, depresjon og bipolare forstyrrelser, obsessiv kompulsive forstyrrelser, insomni og søvneapne. α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol er generisk blitt beskrevet i U.S. patent nr. 5.169.096 meddelt 8. desember 1992. (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol ble deretter beskrevet i U.S. patent nr. 5.134.149 meddelt 28. juli 1992. U.S. Patent nr. 5.700.813 meddelt 23. desember 1997, U.S. patent nr. 5.700.812 meddelt 23. desember 1997, U.S. patent nr. 5.561.144 meddelt 1. oktober 1996, U.S. patent nr. 5.721.249 meddelt 23. februar 1998 og U.S. patent nr. 5.874.445 meddelt 23. februar 1999 beskriver anvendelsen av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol som HT_{2A} reseptorantagonister ved behandling av et antall sykdomstilstander som beskrevet ovenfor. Andre U.S. patenter som beskriver anvendelsen av generiske forbindelser ved behandling av et antall sykdomstilstander er U.S. patent numrene (4.783.471: 4.877.798: 4.908.369: 4.912.117: 5.021.428:

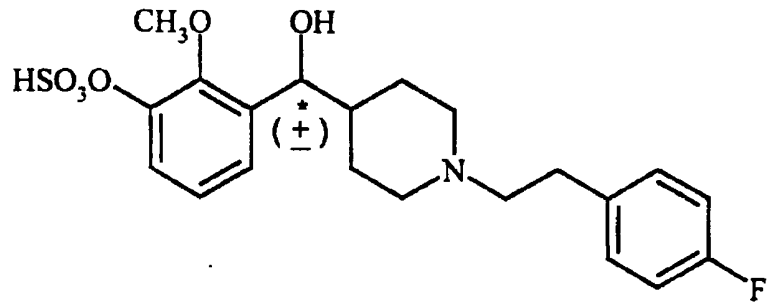
5.106.855: 5.618.824 og U.S. patent nr. 5.478.846, som generisk beskriver intermediater.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er blitt funnet å være en aktiv metabolitt av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol ved hjelp av dens evne til å opptre som en antagonist av 5HT_{2A} reseptoren og representerer hovedmetabolitten til (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol funnet i plasma. Den ikke-sulfaterte versjonen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse (+)- α -(3-hydroksey-2-metoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol er også en metabolitt av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol som beskrevet i Heath, T.G et al. *J. Am. Soc. Mass Spectrom* (1997), 8(4), 371-379, og Scott, D. et al. *J.Pharm. Biomed Anal* (1998), 17(1), 17. Selv om den foreliggende oppfinnelse er et monosulfatert konjugat av (+)- α -(3-hydroksey-2-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, har den uventet ifølge tester beskrevet senere blitt funnet å krysse blod-hjerne barrieren og kan derfor være anvendelig ved behandling av sentralnervesystemtilstander eller sykdommer som behandles ved å antagonisere effektene av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren.

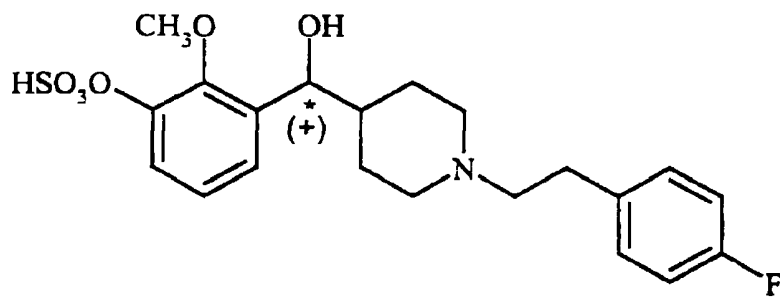
Det er et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en forbindelse anvendelig for behandling av et antall sykdommer og tilstander. Forbindelsen bør ha en bindingsprofil (affinitet eller mangel på affinitet på spesifikke reseptorer) som muliggjør terapeutisk aktivitet uten uheldige bivirkninger, for eksempel kan for stor affinitet for alfa 1 reseptoren resultere i ortostatisk hypotensjon og sedasjon. For stor affinitet for dopamin 2 (D₂) reseptoren kan resultere i hyperprolactinemi, ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og tardiv dyskinesi. I tillegg bør forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse foretrukket krysse blod-hjerne barrieren for å være aktiv ovenfor sykdommer og tilstander som påvirker sentralnervesystemet. Foreliggende oppfinnelse løser disse problemene ved å ha en effektiv bindingsprofil tilstrekkelig til å behandle visse sykdommer og tilstander uten signifikante bivirkninger eller behandle sentralnervesystemsykdommer eller tilstander.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel I, II eller III

3

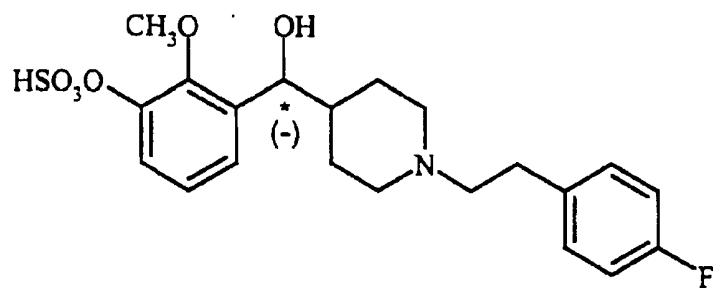


Formel I



5

Formel II



10

Formel III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som defineret i kravene hhv. 1, 3 og 5 og fremgangsmåte for fremstilling av nevnte forbindelser, som defineret i kravene hhv. 2, 4 og 6..

15

Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk sammensetning som innbefatter forbindelsene med formel I, II eller III og en farmasøytisk akseptabel bærer; som kan anvendes for å behandle en pasient for sykdommene schizofreni, angst, variant angina, anorexia nervosa, Raynauds fenomen, intermitterende klaudikasjon, koronare eller
5 perifere vasospasmer, fibromyalgi, hjertearytmier, trombotisk sykdom og ved kontroll av ekstrapyramidale symptomer assosiert med neuroleptisk terapi, depressive og bipolare forstyrrelser, obsessiv-kompulsive forstyrrelser, insomni og søvnapne, ved å administrere forbindelser av formel I, II eller III. I tillegg innbefatter foreliggende oppfinnelse også et intermediat som definert i krav 7. Foreliggende oppfinnelse
10 innbefatter også å samle opp (isolere) forbindelsene av interesse fra en prøve samlet opp fra en pasient som definert i krav 6.

Oppfinnelsen omfatter også fremgangsmåter for å fremstille forbindelsen ifølge oppfinnelsen fra en egnet prøve, som definert i kravene 18 og 19.

15

(1) "Farmasøytisk akseptabelt salt" betyr enten et surt addisjonssalt eller et basisk addisjonssalt som er kompatiblet med behandling av pasientene for den tiltenkte anvendelsen.

20

"Farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt" er et ikke-toksisk organisk syreaddisjonssalt av basisforbindelsene representert ved formlene I, II eller III eller et hvilket som helst av deres intermediater. Noen eksempler på uorganiske syrer som danner egnede salter inkluderer saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre og syremetallsalter slike som natriummonohydrogen-
25 ortofosfat og kaliumhydrogensulfat. Illustrative organiske syrer som danner egnede salter, inkluderer mon-, di- og trikarboksylsyrer. Eksempler på slike syrer er eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, druesyre, maleonsyre, glutarsyre, fumarsyre, epleisyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzosyre, hydroksybenzosyre, fenyleddiksyre, kanelsyre,
30 salicylsyre. 2-fenoksybenzosyre, p-toluensulfonsyre og sulfonsyrer slik som metan sulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre. Slike salter kan eksistere enten i en hydratisert eller i det vesentlige vannfri form. Generelt har hydrofile organiske syreaddisjonssalter, sammenlignet med deres frie baseform, høyere smeltepunkter.

35

"Farmasøytisk akseptabelt baseaddisjonssalt" betyr ikke-toksiske organiske eller uorganiske baseaddisjonssalter av forbindelsene med formel (i) eller et hvilket som helst av deres intermediater. Eksempler er alkalimetall eller

jordalkalimetallhydroksider slike som natrium, kalium, kalsium eller organiske aminer slike som metylamin, trimetylamin og pikolin.

- 5 (2) "Pasient" betyr et varmblodig dyr, slik som for eksempel rotte, mus, hund, katt, hamster og primater slike som et menneske.
- 10 (3) "Behandle" eller "behandling" betyr å hindre eller lindre symptomer, eliminere årsaken til symptomene enten på midlertidig basis eller for å hindre eller redusere tilstedeværelsen av symptomene til den navngitte forstyrrelsen eller tilstand.
- 15 (4) "Terapeutisk tilstrekkelig mengde" betyr en mengde av forbindelsen som er effektiv til å behandle den angitte forstyrrelsen eller tilstand.
- (5) "Menge tilstrekkelig til å antagonisere effektene av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren" betyr en mengde av forbindelsen som er effektiv til å antagonisere effekten av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren.
- 20 (6) "Administrering eller administrasjon" betyr en egnet vei for å gi en terapeutisk tilstrekkelig mengde av legemiddel til en pasient. Eksempler på egnete veier er oral, bukkal, sublingual, parenteral, intravenøs og topisk, som inkluderer en topisk plater administrasjon. Videre betyr dette også å gi et prodrug til pasienten for å fremstille forbindelsen av interesse ved virkningssetet i kroppen. For
- 25 eksempel blir prodruset (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol administrert til pasienten for å gi i det minste forbindelsen svovelsyremono-(+)-[3-(1-[2-(4-fluor-pehnyl)-etyl]-piperidin-4-yl)-hydroksymetyl]-2-metoksy-fenyl]ester og mulig (-) enantiomeren derav.
- 30 (7) "Schizofreni" betyr en tilstand hvor en pasient lider av mental forstyrrelse som varer minst 6 måneder og inkluderer en 1 måned med aktiv fase symptomer slik som to eller flere av følgende: illusjon, hallusinasjoner, uorganisert tale, svært uorganisert eller katatonisk oppførsel og negative symptomer.
- 35 (8) "Angst" betyr en tilstand hvor en pasient lider av engstelse for fare og frykt ledsaget med rastløshet, spenning, takykardi og dyspne ikke bundet til en klart definert stimuli.

- (9) "Variant angina" betyr en tilstand hvor pasienten lider av koronar vasospasme, som gir brystsmerte assosiert med angina. Disse vasospasmenene finner typisk sted mens pasienten hviler.
- 5
- (10) "Anorexia nervosa" betyr en tilstand hvor en pasient nekter å opprettholde en minimums normal kroppsvekt og er svært redd for å øke i vekt, og fremviser en signifikant forstyrrelse når det gjelder persepsjon av form eller størrelse på hans eller hennes kropp.
- 10
- (11) "Raynauds fenomen" betyr en tilstand hvor pasienten lider av en spasme i de digitale arteriene, med blekning og nummenhet av smerte i fingre, ofte forsterket ved kulde.
- 15
- (12) "Intermitterende klaudikasjon" betyr en tilstand hvor pasienten lider av tilfeller av halting og smerte pga. ischemi på musklene pga. gåing, først og fremst i leggmusklene; imidlertid kan tilstanden opptre i andre muskelgrupper.
- 20
- (13) "Koronar eller perifer vasospasme" betyr en tilstand hvor pasienten lider av sammentrekning og hypertoni i det muskulære belegget til hjertet eller perifere blodkar.
- 25
- (14) "Fibromyalgi" betyr en tilstand hvor pasienten lider kronisk av flere symptomer slike som for eksempel utbredte generelle muskelskjelettsmerter, verkende smerte, fatigue, morgenstivhet og en søvnforstyrrelse som kan kjennetegnes ved en ikke-adekvat trinn 4 søvn.
- 30
- (15) "Hjertearytmi" betyr en tilstand hvor pasienten lider av en hvilken som helst variasjon fra normal rytme i hjerteslagene.
- 35
- (16) "Trombotisk sykdom" betyr en tilstand hvor pasienten lider av en koagulering i blodkaret, som kan forårsake infarkt av vevene som mottar fra karet.
- (17) "Ekstrapyramidale symptomer" betyr en tilstand hvor pasienten lider av bieffekter av administrasjon av neuroleptiske midler slike som haloperidol og klorpromazin. Disse ekstrapyramidale bivirkningene (EPS) kan omfatte Parkinson-lignende syndromer, akathasi og akutte dystoniske reaksjoner.

- (18) "Depresjon" betyr en tilstand hvor pasienten lider av en midlertid mental tilstand eller kronisk mental forstyrrelse kjennetegnet ved opplevelse av dysterhet, ensomhet, fortvilelse, lav selvaktelse og selvbekreidelse; ledsagende tegn inkluderer psykomotorisk retardasjon eller mindre hyppig agitasjon, tilbaketrekning fra sosial kontakt og vegetative tilstander slik som tap av appetitt og insomni.
- (19) "Bipolar forstyrrelse" betyr en tilstand hvor pasienten lider av alternerende perioder med eufori og depresjon.
- (20) "Obsessive-kompulsiv forstyrrelse" eller "OCD" betyr en tilstand hvor pasienten fremviser tilbakevendende obsesjoner eller kompulsjoner som er alvorlige nok til å være tidsforbrukende (dvs. tar mer enn en time av dagen) eller forårsaker markert bekymring. Obsesjoner er vedvarende ideer, tanker, impulser eller bilder som oppleves som instruktive og upassende og som forårsaker markert angst eller ubehag. Kompulsjoner er gjentakende oppførsler (for eksempel håndvasking, rydding, sjekking) eller mentale handlinger (for eksempel bønn, telling, gjenta ord lavt) hvor formålet er å hindre eller redusere angst eller ubehag, ikke å forårsake velbehag og fornøyelse.
- (21) "Insomni" betyr en tilstand hvor pasienten lider av problemer med å sovne under fravær av eksterne hindringer, i løpet av en periode når søvn normalt finner sted.
- (22) "Sovnapne" betyr en tilstand hvor pasienten lider av åndedrettsstopp i minst 10 sekunder eller mer og vanligvis mer enn 20 ganger/time, hvilket forårsaker målbar bloddeoksygenering.
- (23) "Farmasøytisk akseptabel bærer" er et ikke-toksisk løsemiddel, dispergeringsmiddel, eksipient, adjuvans eller annet materiale, som blandes med den aktive ingrediensen for å muliggjøre dannelsen av en farmasøytisk sammensetning, dvs. en doseringsform i stand til å bli administrert til pasienten. Et eksempel på en slik bærer er en farmasøytisk akseptabel olje som typisk anvendes for parenteral administrasjon.
- (24) "Enantiomerer" er par av isomerer som er speilbilder av hverandre og som ikke kan legges oppå hverandre.

- (25) "Racemat" betyr en sammensetning av to enantiomere bestanddeler. Den har ikke optisk aktivitet.
- 5 (26) "Stereoisomer" er et generelt begrep for alle isomerer av enkeltmolekyler som kun er forskjellig i orientering av deres atomer i rommet. Dette inkluderer speilbildeisomerer (enantiomerer), geometriske (cis/trans) isomerer og isomerer av forbindelser med mer enn et chiralt senter som ikke er speilbilder av hverandre (diastereomerer).
- 10 (27) "C₁-C₄ alkyl" og "C₁₋₆ alkyl" betyr en rett eller forgrenet hydrokarbonradikal med et til fire og et til seks karbonatomer. Inkludert innenfor omfanget av disse begrepene er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl, heksyl og lignende.
- 15 (28) "Aralkyl" betyr en aryl- eller diaryldel forbundet til resten av molekylet via en alkylbro. Denne alkylbroen kan være rett eller forgrenet og er en, to, tre, fire, fem eller seks karboner i lengde. "Aryl" betyr et aromatisk radikal som har seks atomer i et enkelt ringsystem slik som fenyl eller et sammensmeltet ringsystem slik som 1-naftyl, 2-naftyl og liknende. Aryl eller diaryl gruppen kan være eventuelt substituert som beskrevet heri. Substitusjonene kan være i orto, meta eller paraposisjoner hvis hensiktsmessig. Eksempler på foretrukne aralkyler er benzyl, fenyetyl, propylfenyl og difenylbutyl.
- 20 (29) "Eventuelt substituert" betyr at den refererte delen er substituert som definer heri med like eller forskjellige substituent, dvs. uavhengig utvalgt fra gruppen: av hydrogen, halogen (fluor, klor, jod eller brom), C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoksy, C(=O)H, C(=O)C₁₋₆ alkyl, CF₃ eller hydroksy med en, to eller tre substituent som er egnet for strukturen.
- 30 (30) "Prodrug" betyr en forbindelse gitt til pasienten som deretter metaboliseres hos pasienten til en annen aktiv forbindelse. I foreliggende oppfinnelse er prodruset (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol.
- 35 (31) "Prøve" betyr en mengde av enten plasma, urin eller annen komponent av kroppen fra hvilken forbindelse ifølge oppfinnelsen kan finnes og isoleres derfra.

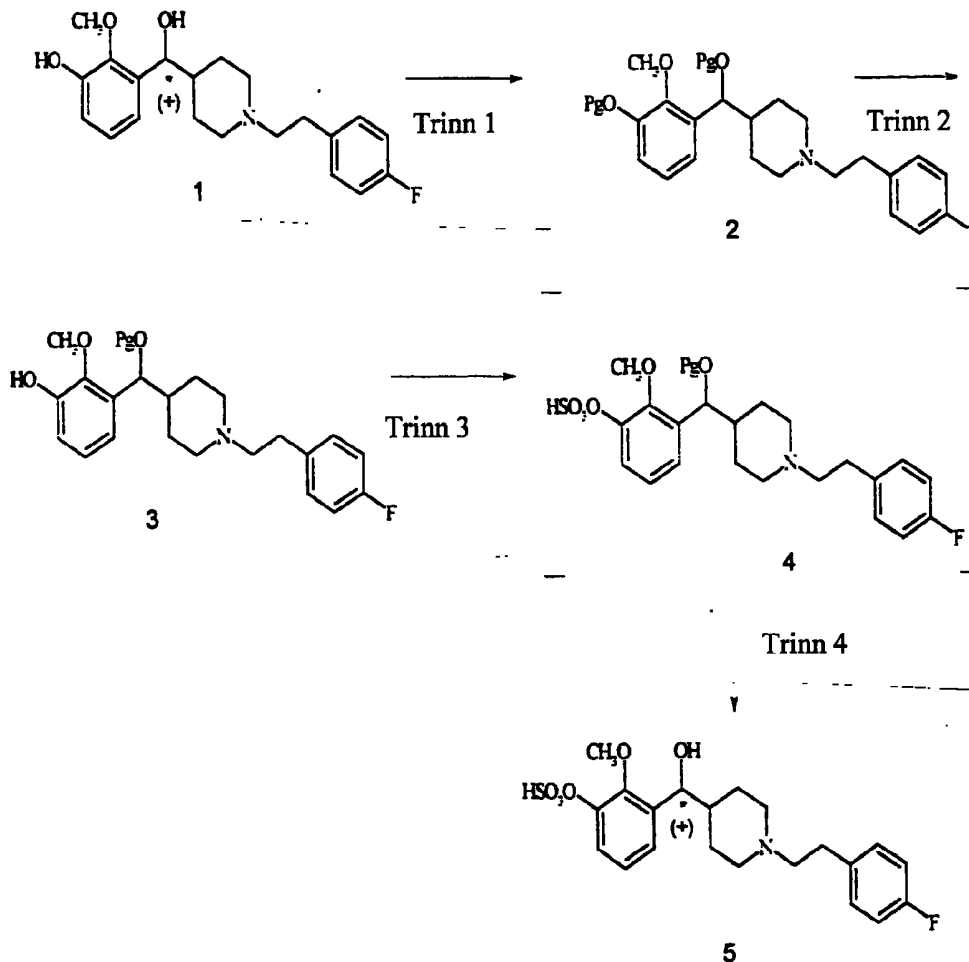
(32) "Optisk aktive isomerer" er isomerer som roterer i planet til polarisert lys og angis (+) eller (-).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved synteseveier beskrevet nedenfor i skjemaene eller andre fremgangsmåter som vil være klart for fagmannen.

Enantiomerisk rene forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles som angitt i skjema A. Skjemaet illustrerer synteseveien til (+) enantiomeren; imidlertid vil det være klart for fagmannen det å starte fra passende (-) enantiomer at sekvensen vist i skjema A vil gi den korresponderende (-) enantiomeren ifølge oppfinnelsen.

10

Skjema A



Trinn A1: Forbindelse 1, (+)- α -(3-hydroksy-2-metoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, en kjent metabolit av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol som beskrevet i Heth, T.G. et al. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* (1997), 8(4), 371-379, og Scott. D. et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (1998), 17(1), 17-25, (se også skjema C) omsettes med et egnet acyleringsmiddel for å gi den dibeskyttede forbindelse 2, hvori Pg er en beskyttet gruppe slik som C₁₋₆ alkylsulfonyl, trifluoracetyl, eller D(=O) C₁₋₆ alkyl eller annen beskyttende gruppe kan anvendes som er kjent for fagmannen. Gruppene kan være like eller forskjellige grupper, men typisk er de like. Egnete acyleringsmidler er for eksempel anhydrider eller syreklorider eller bromider, med anhydrider som foretrukket. Reaksjonen ble utført under standard acyleringsbetingelser godt kjente i litteraturen.

Trinn A2: Den dibeskyttede forbindelse 2 blir deretter selektivt hydrolysert til det monobeskyttede fenol 3. Reaksjonen kan utføres i et vandig protisk løsemiddel med en alkalibikarbonat. Eksempeler på vandige protiske løsemidler er etanol, metanol, propanol og isopropanol som er blitt fortynnet med forskjellige andeler vann. Foretrukket vandig protisk løsemiddel er vandig metanol. Eksempeler på alkalibikarbonater er natrium, cesium eller kaliumbikarbonat, natriumbikarbonat er foretrukket. Reaksjonstemperaturen kan variere fra 0 °C til kokepunktet for løsemidlet. Foretrukket er temperaturen mellom 0 °C og romtemperatur.

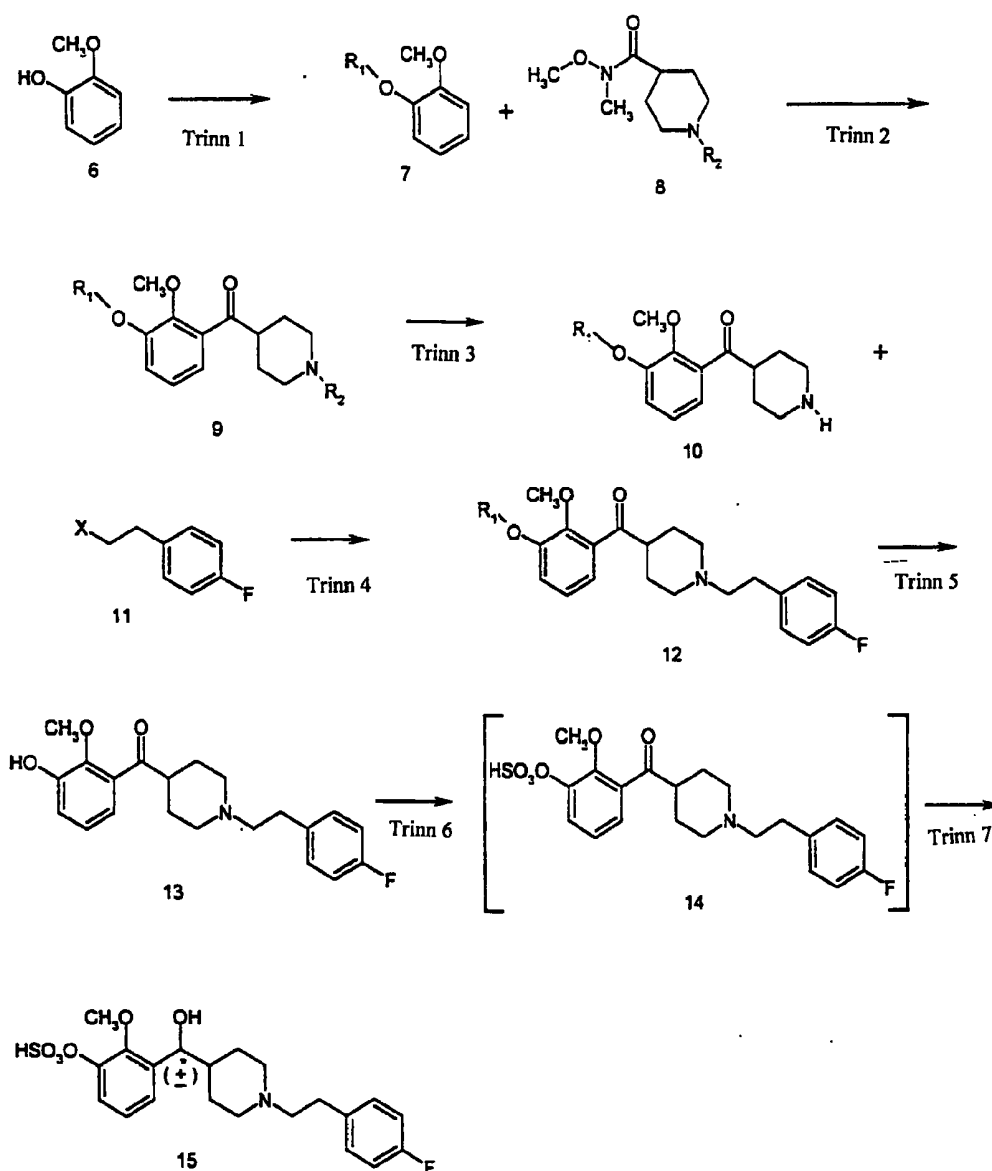
Trinn A3: Det monobeskyttede fenol 3 omdannes til intermediat monosvovelsyreester 4 ved å reagere nevnte monobeskyttede fenol med et egnet sulfateringsmiddel. Egnete sulfateringsmidler er de forbindelsene som er i stand til å addere sulfat ved ønsket posisjon. Eksempeler på egnete sulfateringsmidler er svoveltrioksidpyridinkompleks, svoveltrioksidtrietylaminokompleks. Svoveltrioksiddimetylformamidkompleks, svovelsyre-dicykloheksylkarbodiimid, klorsulfonsyre med syre eller base, pyridinsvoveltrioksidkompleks er foretrukket. Reaksjonen blir utført i et passende organisk løsemiddel. Eksempeler på passende organiske løsemidler er benzen, toluen, acetonitril, dimetylformamid, diklormetan og kloroform. Foretrukket løsemiddel er acetonitril. Reaksjonstemperaturen kan variere fra romtemperatur til kokepunktet for løsningsmidlet, hvor en temperatur på omkring 45 °C er foretrukket.

Trinn A4: Foretrukket, uten å isolere svovelsyren, blir ester 4 omsatt *in situ* med et alkalimetallkarbonat slik som natrium, kalium eller cesiumkarbonat, kaliumkarbonat er foretrukket, i et vandig protisk løsemiddel slik som metanol-vann som gir

svovelsyreesteralkohol 5. Reaksjonstemperaturen kan variere fra romtemperatur til kokepunktet for løsemidlet, hvor kokepunktet for løsemidlet er foretrukket. Skjema B illustrerer syntese av racematet av 15 også kjent som formel I.

5

Skjema B



Trinn B1: Giaccol, forbindelsen 6, tilgjengelig fra Aldrich Chemical Company, blir omsatt med et reagens for å tilveiebringe en egnet beskyttende gruppe, foretrukket et egnet trialkylsilylhalogenid for å danne monometoksysilyleterderivatet 7. Egnede

trialkylsilylhalogenider er forbindelser som reagerer med et fenolisk oksygen for å gi en forbindelse hvori $R_1=Si(R_4)_3$ og R_4 er C_{1-6} alkyl, for eksempel t-butyldimetylsilylchlorid og triisopropylsilylchlorid, med triisopropylchlorid som foretrukket. Formålet med silylsubstituenten (R_1), i tillegg til å beskytte fenolisk oksygen, er også å inhibere

5 abstraksjon av det aromatiske hydrogenet som er tilstøtende (orto) til OR_1 substituenten, når forbindelsen behandles med sterk base. Som en konsekvens av dette blir det aromatiske hydrogenet orto til metoksy substituenten abstrahert regioselektivt etter reaksjon med nevnte forbindelse og en sterk base. En slik strategi har tidligere blitt anvendt av B. Trost. et al., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 123-126 og J.J. Landi. et al.

10 *Synthetic Commun.*, 1991, 21, 167-171 innbefattet heri med referanse. Reaksjonen ble typisk utført ved reaksjon med et trialkylsilylhalogenid, under nærvær av en egnet nucleofil katalysator, slik som imidazol eller 4-dimetylamino-pyridin, hvor imidazol er foretrukket, i et egnet polart aprotisk løsemiddel. Eksempeler på polare aprotiske løsemidler er dimetylformamid, 1-metyl-2-pyrrolidinon, dimetylsulfoksid,

15 heksametylfosforamid, aceton og acetonitril. Det foretrukne løsemidlet er dimetylformamid. Reaksjonen kan kjøres ved en temperatur fra 0 °C til omgivelsestemperatur, omgivelsestemperatur er foretrukket.

Trinn B2: Silylderivatet 7 blir deretter omsatt med et C_{1-4} alkyl-litium, slik som n-butyl, sec-butyl eller t-butyl-litium, n-butyl-litium er foretrukket, i et eterløsemiddel, slik som dietyleter, tetrahydrofuran eller dimetoksyetan, med tetrahydrofuran som foretrukket løsemiddel. Dette resulterer i den regioselektive dannelsen av anion. Tilsetting av et passende N-beskyttet piperidinyl Weinrebamidderivat 8 gir keton 9. Egnede N-beskyttede grupper (R_2) er de som vil være stabile under reaksjonsbetingelsene, og

25 eksempler kan finnes i ”Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utgave, Theodora Greene, et al., John Wiley and Sons, Inc., innbefattet heri med referanse. Reaksjonstemperaturen kan varieres fra -78 °C til kokepunktet til løsemidlet.

Trinn B3: Ketonet 9 blir N-avbeskyttet for å gi aroylpiperidin 10. Reagenser og

30 betingelser for å bevirke avbeskyttelsen vil avhenge av typen N-substituent og vil være klart for fagmannen.

Trinn B4: Reaksjon mellom aroylpiperidin 10 og et egnet alkyleringsmiddel 11 danner det alkylerte piperidinet 12. Et egnet alkyleringsmiddel er hvor $X=$ en egnet utgående

35 gruppe. En ”egnet utgående gruppe” er en del som erstattes eller fjernes for at reaksjonen skal finne sted. Eksempeler på egnede utgående grupper er halogener, benzensulfonat, metansulfonat eller p-toluensulfonat, med metansulfonat som

foretrukket. Reaksjonen ble utført under nærvær av en egnet organisk base, i et polart aprotisk løsemiddel. Som eksempler på egnede organiske baser er pyridin, trietylamin, lutidn og N-etyldiisopropylamin, med N-etyldiisopropylamin som foretrukket.

Eksempler på egnede polare aprotiske løsemidler er aceton, acetonitril,
5 dimetylformamid, 1-metyl-2-pyrrolidon, dimetylsulfoksid og heksametylfosforamid.
Foretrukket løsemiddel er acetonitril. Reaksjonen kan utføres ved fra romtemperatur til kokepunktet til løsemidlet. Foretrukket temperatur er kokepunktet for løsemidlet.

Trinn B5: Det alkylerte piperidin 12 omdannes til hydroksy ketonet 13 med behandling
10 med et egnet desilyleringsmiddel i et eterløsemiddel. Egnede desilyleringsmiddel er en forbindelse som fjerner den silylbeskyttende gruppen. Eksempler på egnede desilyleringsmidler er ammoniumtetrafluorid, tetra-N-butylammonium fluorid og pyridinhydrofluorid, tetra-N-butylammoniumfluorid er foretrukket. Egnede eterløsemidler er dietyleter , tetrahydrofuran eller dimetoksyetan, tetrahydrofuran er
15 foretrukket. Reaksjonstemperaturen kan variere fra 0 °C til kokepunktet for løsemidlet, med omgivelsestemperatur som foretrukket.

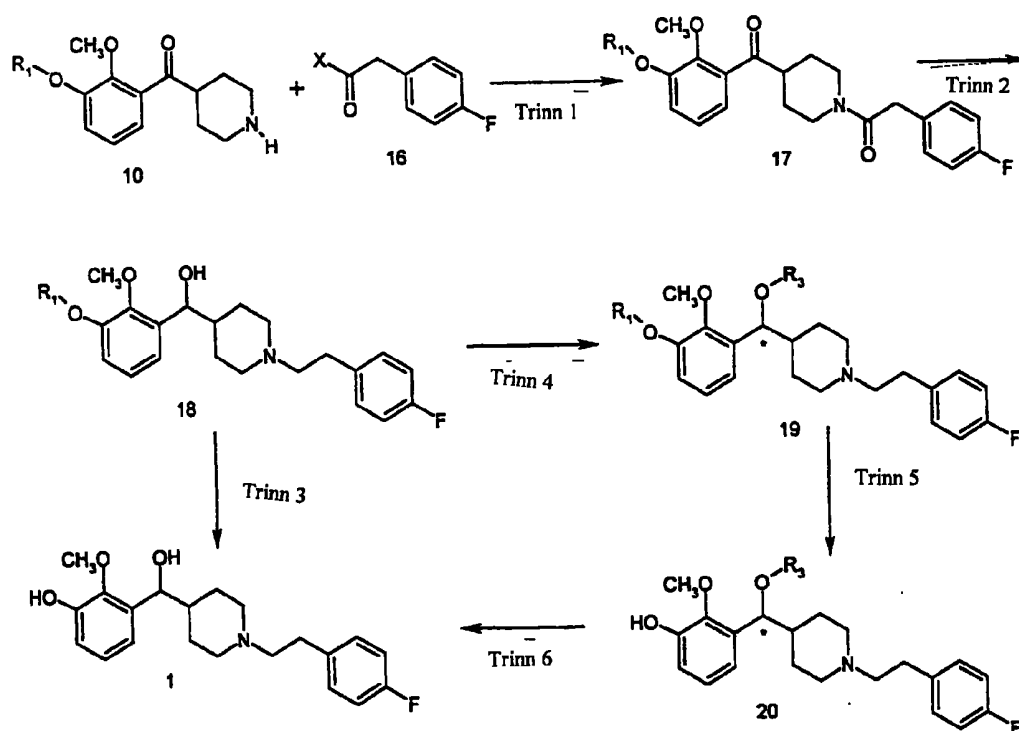
Trinn B6: Hydroksyketonet 13 omdannes til intermediat svovelsyreesteren 14 ved å reagere nevnte hydroksyketon med et egnelt sulfateringsmiddel. Egnede
20 sulfateringsmidler er forbindelser som er i stand til å addere sulfat ved ønsket posisjon. Eksempler er svoveltrioksidpyridinkompleks, svoveltrioksidtrietylaminokompleks, svoveltrioksid dimetylformamidkompleks, svovelsyre-dicykloheksylkarbodiimid og klorsulfonsyre med syre eller base. Reagenset svoveldioksidpyridinkompleks er foretrukket. Reaksjonen blir utført i et passende organisk løsemiddel for av reaksjonen
25 skal finne sted. Eksempler på passende organiske løsemidler er benzen, toluen, acetonitril, dimetylformamid, diklormetan og kloroform. Foretrukket blir løsemidlet acetonitril anvendt. Reaksjonstemperaturen kan variere fra romtemperatur til kokepunktet for løsemidlet. Foretrukket temperatur er kokepunkt for løsemidlet.

30 Trinn B7: Foretrukket blir svovelsyreester ketonet 14 redusert til racemisk alkohol ester 15 uten isolering ved et egnet reduksjonsmiddel. Et egnet reduksjonsmiddel er en forbindelse som reduserer dette ketonet til den ønskede alkohol. Eksempler på egnede reduksjonsmidler er alkalimetallborohydrid, slik som litium- eller natriumborhydrid, med natriumborhydrid som foretrukket reduksjonsmiddel. Reaksjonen blir utført i et
35 passende protisk organisk løsemiddel slik som etanol, isopropanol, propanol eller metanol, hvor etanol er foretrukket løsemiddel. Reaksjonstemperaturen kan variere fra 0 °C til kokepunktet for løsemidlet, med romtemperatur som foretrukket.

B8: Eventuell reaksjon mellom forbindelse 15 eller dens enantiomerer med en uorganisk eller organisk syre i stand til å danne et farmasøytisk organisk salt.

- 5 I en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en fremgangsmåte for å syntetisere intermediat alkoholen 1, som er beskrevet i skjema C.

Skjema C



10

Trinn C1: Benzoylpiperidinet 10 fra skjemaet B omsettes med syrehalogenidet 16 for å oppnå ketoamidet 17. Substituenten X representerer et halogen valgt fra Br, Cl og F, med Cl som foretrukket halogen. Substituenten R₁ representerer gruppen Si(R₃)₄ og R₃ representerer C₁₋₄ alkyl. Reaksjonen kan utføres under betingelser som er kjente for fagmannen, for eksempel i et egnet organisk løsemiddel og under nærvær en egnet base.

Eksempeler på egnede organiske løsemidler er aromatiske hydrokarboner, slik som benzen, toluen, mesitylen og zylene; alifatiske hydrokarboner slik som pentan, heksan og heptan og alifatiske estere slik som dietyl- og diisopropyleter. Foretrukket løsemiddel

20

er toluen. Egnede baser vil være tertiære organiske aminer, og vandige løsninger av organiske baser. Uorganiske baser egnet for anvendelse ifølge oppfinnelsen inkluderer alkalihydroksider, alkalikarbonater og alkalibikarbonater. Mest foretrukket er en vandig løsning av et alkalihydroksid slik som antriumhydroksid.

5

Trinn C2: Ketoaminet 17 reduseres for å gi piperidinalkohol 18 som et racemat med et egnet reduksjonsmiddel i et organiske løsemiddel. Reduksjonsmidlene som er egnet for anvendelse i fremgangsmåten er boran komplekser, aluminium hydrider, alkali aluminiumhydrider, alkaliborhydridrer, særlig under nærvær av Lewis eller organiske syrer. Foretrukket reduksjonsmiddel er boran-metylsulfidkompleks. Organiske løsemidler som typisk kan anvendes for reaksjonen er eter, tetrahydrofuran, dimetoksyetan og toluen, med toluen som foretrukket. Reaksjonstemperaturen hvorved reaksjonen kan kjøres kan variere fra $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til kokepunkt for løsemidler. Mest foretrukket er en temperatur på ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ til romtemperatur.

15

I en ytterligere utførelsesform kan piperidinalkoholen 18 oppnås i en enantiomeranrikt tilstand ved tilsetning av en katalytisk mengde chiral oksazaborolidin til trinn C2 ovenfor. Anvendelsen av slike reagenser for enantioselektiv reduksjon av ketonene er blitt illustrert av Walbine S. et al., *Tetrahedron Asymmetry*: 1992, 3, 1475-1504. Egnede chirale oksazaborolidiner for reaksjonen er ® eller (S)-3,3-difenyl-1-substituert pyrrolidino[1,2-c]-1,3,2-oksazaboroler og ® eller (S)-3,3-di- β -naftyl-1-substituert pyrrolidino[1,2-c]-1,3,2-oksazaboroler. Den foretrukne chirale katalysatoren er ® eller (S)-3,3-difenyl-1-metylpyrrolidino[1,2-c]-1,3,2-oksazaborol (2-metyl-CBS-oksazaborolidin eller metyloksazaborolidin).

25

Trinn C3: Eventuelt kan piperidinalkoholen 18 avbeskyttes for å gi racematet av fenolalkoholen 1 ved behandling med et egnet desilyleringsmiddel i et organisk løsemiddel. Et egnet desilyleringsmiddel er en forbindelse, som fjerner den silylbeskyttende gruppen. Eksempler på egnede desilyleringsmidler er ammonium-tetrafluorid, tetra-N-butylammoniumfluorid og pyridinhydrofluorid, med ammonium-tetrafluorid som foretrukket. Egnede organiske løsemidler for reaksjonen er protiske løsemidler slik som alkoholer eller eterløsemidler slike som dialkyletere. Reaksjonstemperaturen kan variere fra omgivelsestemperatur til kokepunktet for løsemidlet.

35

Trinn C4: Piperidinalkoholen 18 som et racemat eller i enantioanrikt form kan deretter omsettes med en egnet chiral syre for å gi en blanding av diasteromerisk ester 19, hvori

R₃ er et egnet oppløsningsmiddel. Egnet oppløsningsmiddel betyr en del i stand til å separere enantiomerer fra et racemat for å danne diastereomerisk ester. Noen eksempler på egnede oppløsningsmidler er (R) eller (S) mandelsyre, acetylmandelsyre, α-metoksyfenyleddiksyre, α-metoksy-α-(trifluormetyl)-fenyledikksyre, -2-(6-metoksy-
 5 2-naftyl)-propionsyre, ω-kamfersyre, trans-1,2-cykloheksan dikarboksylysyreanhydrid og 5-okso-2-tetrahydrofurankarboksylysyre som beskrevet i ”Stereochemistry of Organic Compounds.” Ernest L. Eliel et al., John Wiley & Sons. Inc. innbefattet heri med referanse. Foretrukket oppløsningsmiddel er (R) eller (S) α-metoksyfenyledikksyre. Reaksjonen blir typisk utført i et organisk løsemiddel under nærvær av en
 10 koblingspromotor slik som dicykloheksylkarbodiimid eller karbonyldiimidazol og en nukleofil katalysator slik som imidazol eller 4-dimetylamino-pyridin. Den foretrukne koblingspromotoren er dicykloheksylkarbodiimid, og den foretrukne hydrofile katalysatoren er 4-dimetylamino-pyridin. Det egnede organiske løsemiddel for reaksjonen er aprotiske løsemidler slike som kloroform, metylenklorid,
 15 dimetylformamid, acetonitril og toluen, med metylenklorid som foretrukket. Reaksjonen kan utføres ved romtemperatur til kokepunktet for løsemiddel, hvor kokepunktet for løsemidlet er foretrukket. Blandingen av diastereomere estere blir deretter separert ved hjelp av kjente teknikker, for å gi to individuelle diastereomerer av forbindelse 19. Separasjonen av diastereomerer kan for eksempel utføres ved
 20 krystallisasjon eller kolonnekromatografi, hvor den foretrukne separasjonsmetoden er kromatografi.

Trinn C5: Den rene individuelle diastereomeren av 19 ble omdannet til fenolester 20 ved blanding med et egnet desilyleringsmiddel i et protisk løsemiddel. Eksempler på
 25 egnede desilyleringsmidler er ammoniumtetrafluorid-tetra-N-butylammoniumfluorid og pyridinhydrofluorid, med ammoniumtetrafluorid som foretrukket. Egnede protiske løsemidler er metanol, etanol, propanol, butanol og isopropanol, hvor metanol er foretrukket. Reaksjonstemperaturen kan variere fra omgivelsestemperatur til kokepunktet for løsemidlet, hvor kokepunktet for løsemidlet er foretrukket.

30

Trinn C6: Fenolesteren 20 hydrolyseres til en enkelt enantiomer av fenolalkoholen 1 ved reaksjon mellom esteren og en egnet base i en vann-protisk løsemiddelblanding. Egnede baser for å bevirke reaksjonen er alkalimetallhydroksider og karbonater, slike som natrium-, kalium-, litium- og cesiumhydroksider og karbonater, hvor den
 35 foretrukne base for reaksjonen er kaliumkarbonat. Egnede vann-protiske løsemiddelløsninger er metanol-vann, etanol-vann, propanol-vann, isopropanol-vann og butanol-vann, med metanol-vann som foretrukket. Reaksjonstemperaturen kan

varierte fra 0 °C til kokepunktet for løsemidlet, med en temperatur på ca. 20-25 °C som foretrukket.

Også, som en ytterligere utførelsesform av foreliggende oppfinnelse kan forbindelse 1 isoleres som et syreaddisjonssalt, hvis fremstilling kan utføres ved fremgangsmåter kjent i litteraturen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan isoleres fra en prøve slik som blodplasma ved å ta en prøve av nevnte blodplasma fra en pasient som er blitt administrert ved en terapeutisk effektiv mengde av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, behandle prøven med kjente fremgangsmåter og gjøre nevnte prøve til gjenstand for isoleringsteknikker slik som kromatografi. Kromatografi av prøven kan utføres for eksempel ved teknikker slike som høytytelsesvæskekromatografi, kolonnekromatografi, tynnsjikt-kromatografi og gasskromatografi. Mest foretrukket fremgangsmåte for isolering er høytytelsesvæskekromatografi.

Stereokjemien til den isolerte forbindelsen avhenger av den metabolittiske prosessen og kan således isoleres fra pasienten som et racemat eller en enkelt enantiomer.

Doseringsområdet hvorved svovelsyremono-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-metoksy-fenyl]ester og dens enantiomerer utviser deres evne til å blokkere effektene til serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren kan variere avhengig av den bestemte sykdommen eller tilstanden som behandles og dens alvorlighetsgrad, pasienten, andre underliggende sykdomstilstander som pasienten lider av og annen medisinerings som samtidig administreres til pasienten. Generelt vil forbindelsene fremvise deres serotonin 5HT_{2A} antagonist egenskaper ved et doseringsområde på fra ca. 0,001 mg/kg pasientkroppsvekt/dag til ca. 100,0 mg/kg pasientkroppsvekt/dag. Disse forbindelsene ble typisk administrert fra 1-4 ganger daglig. Alternativt kan det administreres ved kontinuerlig infusjon. Forbindelsene kan administreres oralt eller parenteralt for å oppnå disse effektene.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ment for administrasjon kan isoleres i farmasøytiske doseringsformer ved anvendelse av kjente teknikker. For oral administrasjon kan forbindelsen formuleres i faste eller flytende preparater slike som kapsler, piller, tabletter, lozenger, smelter, pulvere, suspensjoner eller emulsjoner. Egnede enhetsdoseringsformer kan være kapsler av vanlig gelatintype som for eksempel inneholder surfaktanter, smøremidler og inerte stoffer slike som alctose, sukrose og

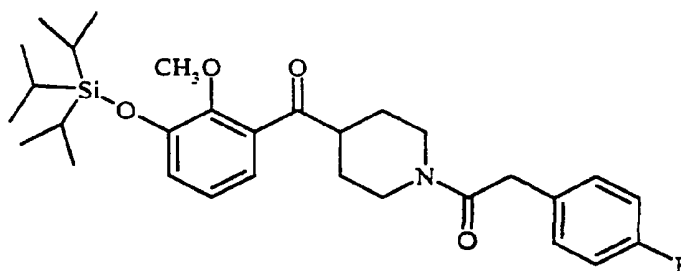
maisstivelse eller de kan være vedvarende frigivelsespreparater. I en annen utførelsesform kan forbindelsen stabiliseres med vanlige tablettbaser slike som laktose, sukrose og maisstivelse i kombinasjon med bindemidler, slike som akasia, maisstivelse eller gelatin, disintegreringsmidler slike som potetstivelse eller algeninsyre, og et smøremiddel slik som stearinsyre eller magnesium stearat. Flytende preparater blir fremstilt ved å løse opp den aktive ingrediensen i den vandige eller ikke-vandige farmasøytiske akseptable løsemiddel, som også kan inneholde suspenderingsmidler, søtningsmidler, smaksstoffer og konserveringsmidler som er kjente i litteraturen.

- 10 For parenteral administrasjon kan forbindelsen eller dens salter løses i en fysiologisk akseptabel farmasøytisk bærer og administreres enten som en løsning eller en suspensjon. Eksempler på egnede farmasøytiske bærere er vann, saltvann, dekstroseløsninger, fruktoseløsninger, etanol eller oljer av animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opphav. Den farmasøytiske bæreren kan også inneholde konserveringsmidler, buffere, etc. som er kjente i litteraturen.

Forbindelsen kan blandes med en hvilken som helst inert bærer og anvendes i laboratorieundersøkelser for å bestemme konsentrasjonen til forbindelsene i urin, serum, etc. hos pasienten, som er kjent i litteraturen.

20

Følgende eksempler presenterer typiske synteser som beskrevet i skjemaene A, B og C og fremgangsmåte for isolering og biologiske undersøkelser. Slik de anvendes i følgende eksempler har følgende begreper følgende angitte betydninger: "g" refererer til gram, "mg" refererer til milligram, "mmol" refererer til millimol, mol refererer til mol. "mL" refererer til milliliter, "µL" refererer til mikroliter, "µm" refererer til mikromol, "µM" refererer til mikromolar, "mM" refererer til millimolar, "ppm" refererer til del pr. million, "C" refererer til Celsius, "THF" referer til tetrahydrofuran, "MeOH" referer til metanol, "EtOAc" refererer til etylacetat, "TLC" referer til tynnskikt-kromatografi, "LC" eller "HPLC" referer til høytytelsesvæskeskromatografi og "CIMS" refererer til kjemisk ionisasjonsmassespektrum. "CIDMS" refererer til kollisjonsindusert dissosiasjonsmassespektrum, "NMR" refererer til kjernemagnetisk resonans, "IR" refererer til infrarød spektroskopi, "t_r" betyr retensjonstid, "R_f" betyr forhold mellom distansen som en prøve migrerer (på TLC) sammenlignet med distansen fra startpunktet til løsemiddelfronten.

Eksempel 1A

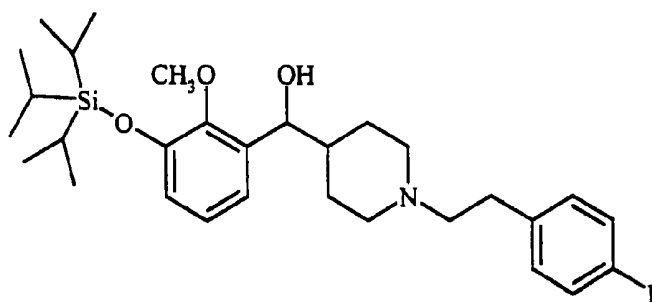
5

2-(4-fluor-fenyl-1-[4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-etanon

Til en løsning av 4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin fra
 10 eksempele 2C nedenfor (287 g, 0,72 mol) i toluen (750 mL) ble det tilsatt 50% NaOH
 (102 mL) og H₂O (300 mL). Blandingen avkjøles på isbad og 4-fluorfenacetylklorid
 (22,3 g, 1,28 mol) oppløst i toluen tilsettes i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen
 varmes til romtemperatur og røres i 2 timer. H₂O (500 mL) tilsettes, blandingen røres i
 0,5 timer og fasene separeres. Det organiske sjiktet tørkes (MgSO₄) og konsentreres og
 15 det oppnås 482 g av en brun olje. Oljen renses med flash kromatografi over silikagel i
 tre separate porsjoner, med eluering med etylacetat/heksan. De like fraksjonene
 kombineres for å oppnå to batcher av olje: 123 g og 269 g. Den minste batchen
 behandles med 1:9 etylacetat/heksan og det filtreres bort 28 g 4-fluorfenyleddiksyre.
 Filtratet konsentreres og det oppnås 95 g av en olje som kombineres med den største
 20 batchen og dette løses i 1:1 etylacetat/heksan (1,5 L). Den organiske løsningen vaskes
 med 4% NaOH (1L), 2% NaOH (1L), 2% (HCl (1L), mettet NaHCO₃ (1L) og H₂ (1L).
 Det organiske sjiktet tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres hvilket gir 270 g av
 tittelforbindelsen.

25

30

Eksempel 1B

5 {1-[2-(4-fluor-phenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metanol

Til en løsning av 2-(4-fluor-phenyl)-1-[4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-etanon. Eksempel 1A (262 g, 0,496 mol) i toluen (3,8 L) blir ved -38°C

10 tilsatt @-metyloksoazaborolidin (150 mL, 0,15 mol, av 1M løsning toluen), fulgt av tilsetning av borandimetylsulfidkompleks (750 mL av 2M løsning i toluen, 1,5 mol), i løpet av 2 timer ved -30°C . Blandingen røres mellom -25°C og -28°C over natten og deretter varmes reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur i løpet av 2 timer.

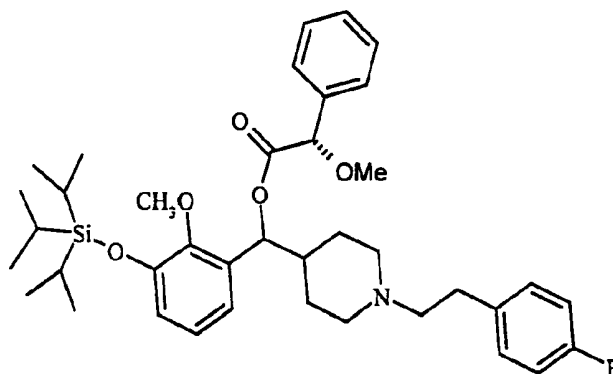
MeOH (500 mL) tilsettes sakte i løpet av en 1 timers periode og blandingen blir deretter

15 konsentrert og det oppnås 363 g av en gul olje. MeOH (1,8 L) tilsettes til oljen og blandingen konsentreres under redusert trykk ved 80°C og det oppnås 341 g av en gul olje. Oljen blir rensed med plugfiltrering gjennom silikagel eluert med 1:1 MeOH/ CHCl_3 . De ønskede fraksjonene kombineres og konsentreres og det oppnås 250 g av produktet. Ytterligere rensing av produktet gjøres med kolonnekromatografi over

20 silikagel eluert med 1:3 EtOAc/heksan (20 L), 1:1 EtOAc/heksan (20 L) og 1:1 CHCl_3 /MeOH (40 L). Like fraksjoner samles opp og konsentreres og det oppnås 214 g av en olje. Oljen i løses i CH_2Cl_2 (500 mL)/toluen (600 mL), og tørking (MgSO_4) og konsentrering i 207 g av tittelforbindelsen som et skum.

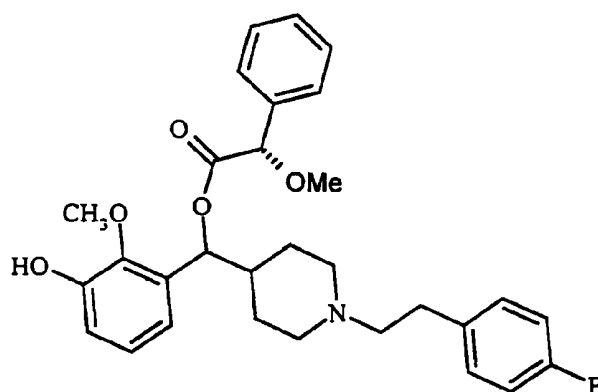
25

30

Eksempel 1C

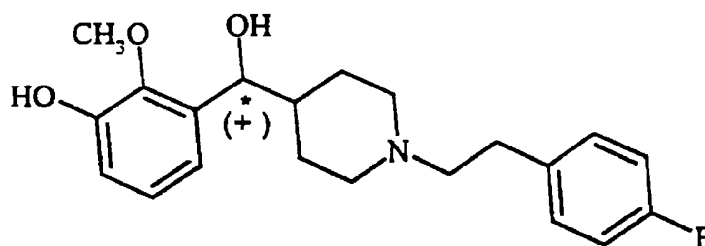
5 (S)-metoksy-2-fenyl-edikksyre {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metylester

En løsning av {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metanol, eksempel 1B (233,5 g, 0,53 mol) ble rørt i
 10 CHCl₃ (2 L), og (S)-(+)- α -metoksyfenyledikksyre (91 g, 0,55 mol) i CH₂CL₂ (40 mL) 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (11,2 g, 0,54 mol) og 4-dimetylamino-pyridin (0,3 g, 0,008 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet til reflux i 17 timer og avkjølt på isbad og heksan (1 L) ble tilsatt. Blandingen ble filtrert for å fjerne biproduktet urea og blandingen ble konsentrert hvilket ga 368 g av en gul olje. Heksan (1,4 L) ble tilsatt
 15 til oljen og blandingen ble varmet for å løse opp. Løsningen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og ble stående i 24 timer. Mer urea ble filtrert fra og filtratet konsentrert med 630 g silikagel. Det belagte silikagelet ble anbragt på en kolonne som på forhånd var pakket med silikagel og blandingen ble eluert med 1:5 EtOAc/heksan (80 L) og 1:2 EtOAc/heksan (20 L). Like fraksjoner ble konsentrert og det ble oppnådd
 20 delvis fast stoff. Det delvis faste stoffet ble behandlet med heksan og det siste spor av urea ble filtrert bort. Filtratet ble konsentrert og ga 207,2 g av en gul olje.

Eksempel 1D

5 (S)-metoksy-2-fenyl-edikksyre {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metylester

Til metoksy-fenyl-edikksyre {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metylester, eksempel 1C (207 g, 0,3111 mol) ble det tilsatt en 0,5M løsning av metanolisk ammoniumtetrafluorid (1,2 L, 0,6 mol) og
 10 blandingen ble refluxert i 17,5 timer. Blandingen ble konsentrert og det ble oppnådd 198 g av tittelforbindelsen.

Eksempel 1E

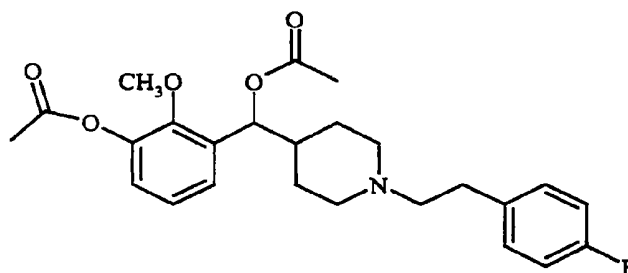
15

(+)-1-[2-(4-fluorfenyl)-etyl]- α -(3-hydroksy-2-metoksyfenyl)-piperidinmetanol

Til en løsning av metoksy-fenyl-edikksyre {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metylester, Eksempel 1D (158,2 g, 0,311 mol) i MeOH
 20 (1,2 L), ble det tilsatt K₂CO₃ (96,2 g, 0,676 mol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer og det ble tilsatt H₂O (163 mL) og røring fortsatte i

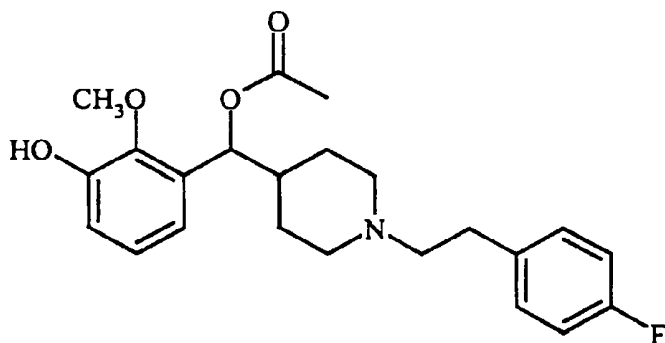
16,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og konsentrert. Residuet ble rørt i CHCl_3 (1,5 L)- H_2O (1 L) i 10 minutter og det organiske sjiktet ble separert. Den organiske fasen ble vasket med H_2O (500 mL), tørket (MgSO_4) og konsentrert hvilket ga 140 g av et hvitt skum. Produktet ble renset med
 5 flashkromatografi over silikagel og eluert med 1,5:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40 L) og $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20 L). Like fraksjoner ble kombinert og konsentrert og residuet ble løst i EtOAc (1 L). Løsningen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert hvilket ga 86 g av produktet som et hvitt skum. $[\alpha]_D$ ($c=1,0$, i metanol)=25,3°.

10

Eksempel 1F

15 Edikksyre-(3-acetoksy-2-metoksy-fenyl)-{1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-metylester

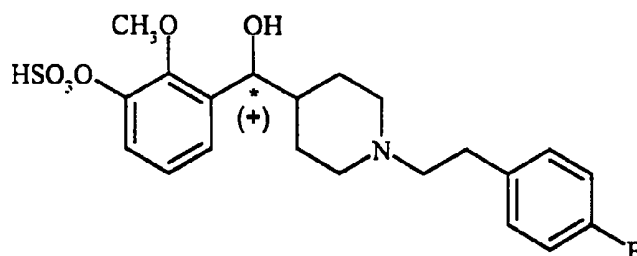
Edikksyreanhydrid (5 mL) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter til en rørt avkjølt (is/vannbad) løsning av (+)-1-[2-(4-fluorfenyl)-etyl]- α -(e-hydroksy-2-metoksyfenyl)-piperidinmetanol, eksempel 1E (40 g, 11,1 mol) i pyridin (40 mL).
 20 Reaksjonsblandingen ble rørt over natten mens temperaturen ble hevet til romtemperatur. Diklormetan (100 mL) ble tilsatt og de organiske stoffene ble vasket to ganger med vandig bikarbonat løsning (100 mL). Det organiske sjiktet ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert og fordampet under vakuum hvilket ga 5,2 g av produktet.

Eksempel 1G

5

Edikksyre-{1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metylester

En blanding av edikksyre -(3-acetoksy-2-metoksy-fenyl)-{1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-metylester ble rørt over natten. Eksempel 1F (5,2 g, 1,1 mmol).
 10 NaHCO₃ (11 g, 130 mmol), metanol (100 mL) og vann (50 mL). Vann (100 mL) og diklormetan (100 mL) ble tilsatt og sjiktene separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan (100 mL) og de kombinerte organiske sjiktene ble kombinert.
 Deretter ble løsningen tørket over Na₂SO₄ og filtrert. Løsemidlet ble fjernet under
 15 vakuum hvilket ga 5,1 g av produktet.

Eksempel 1H

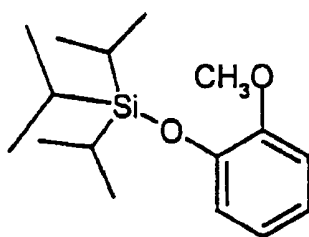
20

Svovelsyremono-(+)-[3-(1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl)-hydroksy-metyl]-2-metoksy-fenyl] ester

Svoveltrioksidpyridinkompleks (10 g, 62 mmol) ble tilsatt til en løsning (eddiksyre-{1-
 5 [2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl)-(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metylester, eksempel 1G (5,1 g, 11,1 mmol) i acetonitril (50 mL) og blandingen ble varmet ved 45 °C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og det ble tilsatt vann (70 mL), metanol (70 mL) og K₂CO₃ (26 g, 0,194 mol). Blandingen ble refluxert i 12 timer. Acetonitrilet og metanolen ble fordampet og resten av den vandige delen ble
 10 surgjort til pH=6. Det resulterende precipitatet ble samlet opp, rensert med vann og tørket hvilket ga 3,0 g av et lyst brunt fast stoff. Det faste stoffet er 98% rent ved LC (Zorbax Rx C8, 5 μ, 250 x 4,6 mm, 0,17M ediksyre-0,05M ammoniumacetat buffer/acetonitril, 75:25, strøm: 0,8 mL/min) t_R=0,40 min. CIMS. M/z=342 (M⁺H-SO₃-H₂O)⁺. ¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,40 (3, 1H), 7,35 (5, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,00 (d, 1H),
 15 6,95 (d, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-2,40 (serier av brede topper, 9H), 1,90-1,40 (serier av bredde topper, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO d₆) δ = 162,25, 159,95, 147,75, 145,59, 137,02, 130,05, 122,20, 121,5, 119,95, 115,05, 115,00, 69,03, 57,00, 52,00, 33,33, 29,02, 26,02, 25,00, 24,05. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ = -117,00 [α]_D (22 °C, c=0,6033 i 2:1 DMSO/MeOH)= -28,9°.

20

Eksempel 2A



2-metoksy-1-(triisopropylsilyloksy)benzen

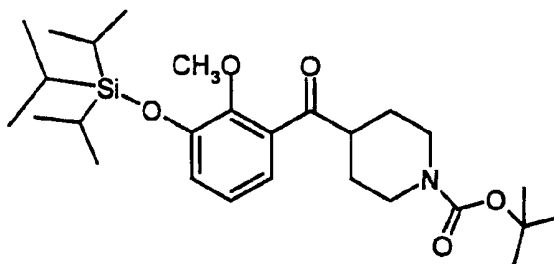
25 Til en løsning under nitrogen av guaiacol (1,0 g, 8,06 mmol) i DMF (20 mL) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt imidazol (1,15 g, 16,9 mmol) og triisopropylsilylchlorid (2,6 mL, 12,08 mmol). Reaksjonsblanding ble stående i 23,5 timer og deretter helt over i mettet NaHCO₃ løsning (35 mL). Den vandige blandingen ble ekstrahert med heksan (3x50 mL), ekstraktene ble kombinert, vasket med 1M HCl (50 mL), H₂O (50 mL) og
 30 tørket over MgSO₄. Blanding ble filtrert gjennom Na₂SO₄ og konsentrert under

vakuum. Produktet ble destillert med Kugelrohr apparatur under høy vakuum og det ble samlet opp 2,14 g av en fargeløs olje.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{28}O_2Si$: C, 68,50; H, 10,08. Funnet: C, 68,45; H, 9,92. CIMS
 5 (CH₄): m/z=281 (81%), 237 (100%), IR(KBr): 2945, 2868, 1504, 1458, 1282, 1267,
 920, 745 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,90-6,75 (4 H), 3,79 (3 H, s), 1,32-1,19 (1 H, m),
 1,09 (6 H, d, J=7,1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 150,9, 145,5, 121,3, 120,7,
 120,5, 112,2, 55,4, 17,9, 12,9.

10

Eksempel 2B

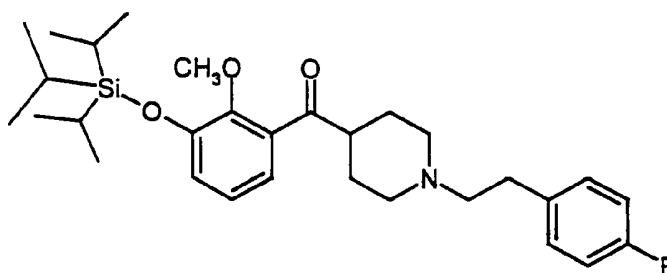


15 4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin-1-karboksylyse tert-butyl ester

Avkjølt i tørris/acetonebad under nitrogen, ble løsning av 2-metoksy-1-(triisopropylsilyloksy)benzen, eksempel 2A (0,560 g, 2,00 mmol) i tørr THF (5,0 mL) tilsatt 2,5M n-butyllitium i heksan (3,2 mL, 8,0 mmol) i løpet av 5 minutter. Etter 10
 20 minutter ble reaksjonsblandingen varmet til 0 °C, og deretter etter 4 timer til 20 °C i 2 timer og deretter til reflux i 0,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i -78 °C og ble behandlet med ren 4-(N-metoksy-N-metylkarboksamido)-1-piperidinkarboksylyse tert-butylester (fremstilt som beskrevet i US 5.134.139) (0,653 g, 2,40 mmol).
 Reaksjonsblandingen ble varmet til 20 °C. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen
 25 behandlet med mettet NH₄Cl/H₂O (2 mL) og vann (10 mL) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). De kombinerte ekstraktene (Na₂SO₄) ble tørket, konsentrert under vakuum og kromatografert over silikagel eluert først med 10:90 etylacetat/hexan deretter til 20:80 etylacetat/hexan og komponenten med en R_f ~ 0,35 ble isolert i det siste systemet. Ureagert guaiacol forurensning fra en CH₂Cl₂ løsning ble fjernet fra det
 30 kromatograferte materialet med en 1M NaOH/H₂O vask for å oppnå tittelforbindelsen som en olje (0,543 g, 55%).

Analyse beregnet for (C₂₇H₄₅NO₅Si: C, 65,95; H, 9,22; N, 2,85. Funnet: C, 66,01; H, 9,15; N, 302. CIMS (CH₄): m/z=492 (8%), 436 (100%), 392 (25%). IR (KBr): 2945, 2868, 1697, 1471, 1423, 1280, 1173 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 6,94 (3 H, m), 4,06 (2 H, bd), 3,84 (3 H, s), 3,23 (1 H, tt, J=11,2, 4,0 Hz), 2,85 (2 h, bt, J=12,2 Hz), 1,84 (2 H, dd, J=13,2, 3,0 Hz), 1,59 (2 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,30 (3 H, m), 1,12 (18 H, d, J=7,1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 206,1, 154,7, 149,4, 148,8, 134,7, 124,1, 123,2, 120,8, 79,4, 61,6, 47,8, 43,3 (bred), 28,4, 27,8, 17,8, 12,8.

10

Eksempel 2C

{1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metanon

15

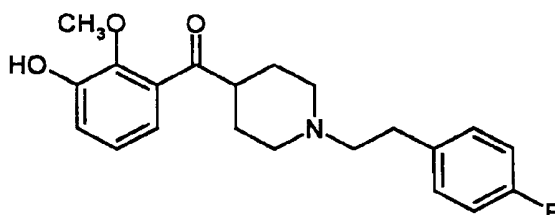
4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin-1-karboksylysyre tert-butyl ester, eksempel 2B (5,71 g, 11,6 mmol) ble rørt og avkjølt på isbad under nitrogen og tilsatt trifluoredikksyre (30 mL). Kjølbadet ble fjernet etter 10 minutter. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under vakuum ved 40-45 °C og deretter helt over i mettet vandig NaHCO₃. Det basiske skiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 200 mL), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under vakuum til en olje som etter hvert størknet og ga 4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin.

Det urene aminet ovenfor ble løst i tørr acetonitril (60 mL), behandlet med diisopropyletylamin (4,9 mL, 28,2 mmol) og tilsatt (2-(4-fluorfenyl)etyl-1-mesylyat, (syntese beskrevet i US 4.221.817)(3,07, 14,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet ved reflux under nitrogen i 24 timer, avkjølt, behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (50 mL) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (150 mL). De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert under vakuum til en olje. Produktet ble rensert ved kolonne kromatografi over silikagel, eluert med 30:70 etylacetat/heksan hvilket ga 4,72 g (80%) av en olje (R_f ~ 0,3 "streaking").

30

Analyse beregnet for (C₃₀H₄₄NFO₅Si: 3, 7013; H, 8,63; N, 2,73. Funnet: C, 70,03; H, 8,52; N, 2,88. CIMS (CH₄): m/z=514 (70%), 404 (100%). IR (neat): 2945, 2868, 1690, 1510, 1470, 1296, 1222, 956 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7,17-7,11 (2 H, m),
 5 6,97-6,91 (5 H), 3,84 (3 H, s), 3,08 (1 H, m), 2,97 (2 H, m), 2,76 (2 H, dd), 2,55 (2 H, dd), 2,10 (2 H, dt), 1,91 (2 H, bd), 1,80-1,68 (2, H), 1,37-1,24 (3 H, m), 1,10 (18 H).
¹³C NMR (CDCl₃): δ 206,6, 162,9, 159,7, 149,4, 148,7, 136,1, 135,0, 130,0, 129,9, 124,1, 123,0, 120,8, 115,2, 114,9, 61,5, 60,7, 53,2, 47,9, 32,9, 28,1, 17,9, 12,8.
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -118,061 (m).

10

Eksempel 2D{1-[2-(4-fluor-phenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metanon

15

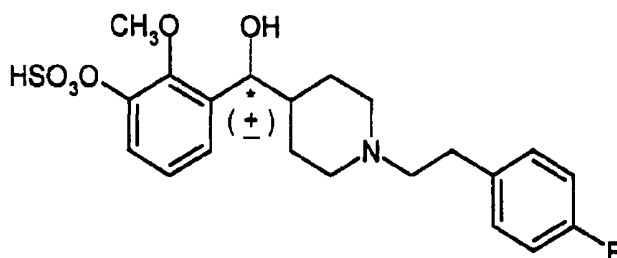
Til en løsning av {1-[2-(4-fluor-phenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metanon, eksempel 2C (1,80 g, 3,50 mmol) i tørr THF (5 mL) under 20 °C under nitrogen tilsatt 1,0 M tetrabutylammoniumfluorid i THF (4,55 mL, 4,55 mmol). Etter røring i 5 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med saltvann
 20 (100 mL) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Ekstraktene ble tørket Na₂SO₄ og konsentrert under vakuum. Det urene produktet ble renset med kolonne kromatografi over silikagel eluert først med 50:50 etylacetat/heksan og deretter 5:95 metanol/etylacetat hvilket ga produktet som en olje (R_f ~ 0,2 i etylacetat), som størkner etter henstand. Det faste stoffet ble trituret med heksan og krystallisert fra
 25 varm eter (~ 30 mL) ved avkjøling og konsentrering under en nitrogenstrøm til ~10 mL. De resulterende svakt orange krystallene ble samlet opp hvilket ga 1,04 g (83%) av tittelforbindelsen, smeltepunkt 100-101 °C.

Analyse beregnet for C₂₁H₂₄FNO₃: C, 70,57; H, 6,77; N, 3,92. Funnet: C, 70,24; H, 6,72; N, 4,03. CIMS (CH₄): m/Z=358 (100%), 338 (28%), 248 (96%). IR (KBr): 3437, 2957, 1684, 1510, 1221 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,14 (2 H, m), 7,06 (1 H, s),
 30 7,04 (1 H, d, J=2,1 Hz), 6,95 (3 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,09 (1 H, m), 3,01 (2 H, m), 2,77

(2 H, dd, J=9,3, 11,0 Hz), 2,57 (2 H, m), 2,14 (2 H, dt, J=2,3, 11,4 Hz), 1,82 (4 H, m).
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 205,5, 163,0, 159,7, 149,3, 145,2, 135,9, 135,9, 132,8, 130,0,
 129,9, 124,8, 120,1, 118,7, 115,2, 114,9, 62,8, 60,6, 53,2, 47,3, 32,7, 28,1. ^{19}F
 NMR (CDCl_3): δ -117,913 (m).

5

Eksempel 2E



Svovelsyremono-(±)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-
metoksy-fenyl]ester

10

Til et 7 mL glass skrukorkrør ble det tilsatt acetonitril (200 μL), pyridin (200 μL),
 svoveltrioksidpyridinkompleks (20 mg, 130 μm) og {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-
 piperidin-4-yl}(3-hydroksy-2-metoksy-fenyl)-metanon, eksempel 2D (5,2 g, 15,2 μm).

15 Plasser røret på en varmeblokk og varm til 100 °C i 2 timer. Avkjøl og konsentrer
 blandingen under vakuum (Savant konsentrasjonsapparat) og løs residuet opp i absolutt
 etanol (0,5 mL). Tilsett NaBH_4 (30 mg) og stopp reaksjonen med edikksyre (100 μL).
 Reaksjonsblandingen ble fortynnet 1/40 med 20:80 acetonitril/buffer (0,17 M edikksyre
 med 0,5 M ammoniumacetat) og analyser løsningen med LC/MS/MS (Sorbax RX, Ci, 5
 20 μm , 2,1 x 150 mm, buffer: 0,17 M edikksyre og 0,05M ammoniumacetat/acetonitril;
 75/25, flow: 0,15 mL/min) $t_R = 6,83$ min. CIDMS $m/z=440$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (300
 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 7,40 (d, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,95
 (d, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50-2,40 (seier av brede trapper 9H),
 1,90-1,40 (serier av brede trapper, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) =
 25 162,25, 159,95, 147,75, 145,59, 137,02, 130,05, 122,20, 121,5, 19,9,5, 115,05,
 115,00, 69,03, 60,09, 57,00, 52,00, 33,33, 29,02, 26,02, 25,00, 24,05. ^{19}F NMR
 (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = -117,00.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen antagoniserer effektene av serotonin ved den humane
 30 5-HT $_2A$ typen serotonin reseptoren som vist ved standard bindingsdata. Overraskende
 viser forbindelsen ifølge oppfinnelsen ingen signifikant affinitet ved følgende humane

receptorer: dopamin $-D_2$; serotonin- $5HT_{2C}$; alfa adrenergisk- α_{1A} som vist ved standard bindings fremgangsmåter.

Reseptor bindingsundersøkelser

5

Celler som stabilt uttrykker humane homologer av reseptorene (dopamin D_{21} , serotonin $5HT_{2A}$ og $5HT_{2C}$, α_{1A} adrenergisk; klonet og uttrykt ved Hoechst Marion Roussel; Grandy et al., 1989; Monsma et al., 1993; Schwinn et al., 1995) ble dyrket; cellemembranene ble fremstilt og holdt frossent til de ble anvendt (Kongsamun et al.,

10

1996). Relevansen til disse bindingssetene har inngående blitt diskutert i litteraturen (se for eksempel: Carlsson & Carlsson, 19980; Creese et al., 1976; Gorman / Vargas, 1995; Meltzer et al., 1989). Alle bindingsparametrene ble optimalisert ved Hoechts Marion Roussel; ligand K_d s ble bestemt ved anvendelse av både metningsanalyse (Scatchard) så vel som kinetisk analyse (assosiasjons- og disassosiasjonshastigheter). Hver membranbatch ble validert ved å kontrollere liganden K_d og potens rangordningen til utvalgte standardforbindelser. Undersøkelser for serotonin $5HT_{2A}$ og dopamin D_{2L} reseptorer ble utført ved 37 °C i en Tris buffer som inneholdt salter (50 mM Tris Buffer, pH 7,7; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2 mM $CaCl_2$; 1 mM $MgCl_2$), mens serotoninet 5-HT_{2C} og α_{1A} adrenergisk reseptorundersøkelser brukte en annen buffer uten salter

15

20

(50 mM Tris, 4 mM $CaCl_2$ og 1% askorbat, pH 7,4). Forskjellige bindingsparametere (ligand, ligandkonsentrasjon, inkuberingstid, ligand K_d s, erstatningsmiddel for å definere spesifikk binding og vevs/cellelinje anvendt) er oppsummert i tabellen nedenfor (Closse et al., 1983; Hall et al., 1990; Leysen et al., 1977).

25 Membranene ble raskt tint og fortynnet til en egnet konsentrasjon (mellom 20 – 150 μ g protein/undersøkelsespunkt avhengig av reseptorekspresjonsnivået) i Tris buffer og homogenisert. Undersøkelsesplater ble inkubert ved 37 °C i en inkubator i angitte tider. Undersøkelsen ble stoppet ved rask filtrering og vasking (15 mL iskaldt 0,05M Tris buffer, pH 7,7) gjennom Packard GF/B unifilter plater (forhåndsneddykket i 0,5% polyetylenimin) ved anvendelse av Tomtec 96 brønns cellehøster. Microscint scintillasjons cocktail (40 μ l) ble tilsatt og filterplatene ble talt med en Packard Top Count scintillasjonsteller. Data ble analysert for å bestemme K_i 'er for forbindelsene av interesse (Prusoff & Cheng, 19). Tabell: reseptor bindingsparametere. Alle Scatchard analyser med ligander nedenfor viste et enkelt sete; erstatning av ligandene ble antatt å

30

35

være enkeltseteerstatninger.

Reseptor	Ligand	Ligand [kons.] (nM)	Inkuberingstid (min)	Ligand Kd (nM)	Ikke-spesifikk binding	Celle/vev
Human D _{2L}	[^o H]N-metyl spiperon	1	60	0,09	10 µM (-)eticloprid	CHO
Human 5-HT _{2A}	[^o H]N-metyl spiperon	1,5	40	0,92	30 µM metysergid	BHK
Human 5-HT _{2C}	[^o H]mesulergin	2	40	1,9	100 nM mianserin	CHO
Human α _{1A}	[^o H]prazosin	1	40	1,19	10 µM fentolamin	CHO

Referanser:

1. Carlsson, M., Carlsson, A., Interactins between glutamatergic and monoaminergic systems sithin the basal ganglia-implications for schizopfhrenia and Parkinson's disease. *Trends Neural Sci* 13: 272-276, 1990.
2. Closse, A. M., [³H]Mesulergine, a selective ligand for the tHT₂ receptors. *Life Sci.* 32: 2485-2495, 1983.
3. Creese, I., Burt, D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192: 481-483, 1976.
4. Grandy, D.K., Marchionni, M.A., Makam, H., Stofko, R.E., Alfano, M., Frothingham, L., Fischer, J.B. Burke-Howie, K.J., Bunzow, J.R., Server, A.C. and Civelli. O. Cloning og the cDNA and gene for a human D₂ dopamine receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86: 9762-9766, 1989.
5. Hall. H., Wedel. I., Halldin, C., Kopp, J & Farde, L. Comparison of the in vitro Receptor Binding Properties of N-[³H]Metylsiperone and [³H]raclopride to Rat and Human Brain Membranes, *J. Neurochem.* 55: 2048-2057, 1990.

6. Kongssamut, S., Roehr, J.E., Cai, J., Hartman, H.B., Weissensee, P., Kerman, L.L., Tang, L & Sandrasagra, A. Iloperidone binding to human and rat dopamine and serotonin receptors. *Eur J Pharmacol* 307: 417-423, 1996.
- 5 7. Leysen, J.E., Gommeren, W. & Laduron, T.M. Spiperone: A ligand of choice for neuroleptic receptors, *Biochem. Pharmacol.* 27: 307-328 (1977).
8. Meltzer, H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol.* 99: S18-S27, 1989.
- 10
9. Monsma, F.J., Jr. Shen, Y., Ward, R.P., Hamblin, M.W. & Sibley, D.R. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Molec. Pharmacol.* 43:320-327, 1993.
- 15
10. Schmidt, C., Sorensen S.M., Kehne, J.H., Carr. A.A. & Palfreyman, M.G. The role of 5HT_{2A} receptors in antipsychotic activity, *Life Sci*, 56: 2209-2222, 1995.
11. Schwinn, D.A., Johnston, G.I., Page, S.O., Mosley, M.J., Wilson, K.H., Worman, N.P., Campbell, S., Fidock, M.D., Furness, L.M., Parry-Smith, D.J., et al. Cloning and pharmacological characterization of human alpha-1 adrenergic receptors: sequence corrections and direct comparison with other species homologues. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 134-142, 1995.
- 20
12. Vargas, H.M. & Gorman, A.J. Vascular alpha-1 adrenergic receptor subtypes in the regulation of arterial pressure. *Life Sci.* 57: 2291-2308, 1995.
- 25

Eksempel 3

30

In vitro inhibering av [³H]-ligandbinding til humane 5-HT_{2A}, D₂, 5HT_{2C} og α_{1A} reseptorer.

Forbindelse	5HT _{2A} (K _i μM)	D ₂ (K _i μM)	5HT _{2C} (K _i μM)	α _{1A} (K _i μM)
Eksempel 1C	0,16	>1,0	>1,0	>1,0

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er i stand til å krysse blod-hjerne barrieren (BBB) som vist ved deres evne til å penetrere gjennom en membran av et monolag av bovinehjernerne mikrokarentelceller, en in vitro modell for BBB permeabilitet.

5 Bovine hjerne endotelceller (BBMEC) transportstudier

Fremgangsmåten ble utført ifølge: Kenneth L. Audus et al., "Brain Microvessel Endothelial Cell Culture System" (Chapter 13) side 239-258. "In models for Assessing Drug Absorption and Metabolism", Ronald T. Borchardt et al. Eds., Plenum Press, New York 1996. Testforbindelsene ble kjørt i to konsentrasjoner (5,4 μM og 16 μM) og tilsynelatende permeabilitetskoeffisient er rapportert som PPP_{app} i cm/sec og verdiene rapportert som middelverdi \pm standard avvik.

Eksempel 3

15

In vitro BBMEC permeabilitet

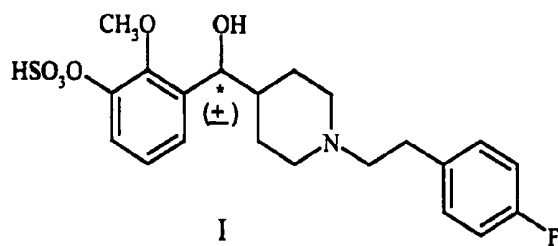
Forbindelse	$P_{\text{app}}(\times 10^5 \text{ cm/sec})$ ved 5,4 μM	$P_{\text{app}}(\times 10^5 \text{ cm/sec})$ ved 16 μM
Mannitol (standard)	2,76 \pm 0,23	2,76 \pm 0,23
Eksempel 1C	4,14 \pm 1,64	5,25 \pm 0,95

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t f o r m e l I

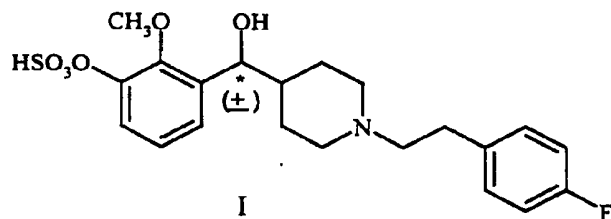
5



eller dens farmasøytiske akseptable salter eller enantiomerer.

2.

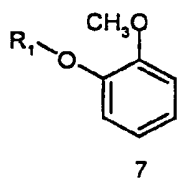
10 Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel I eller dens farmasøytisk akseptable salter,



k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n i n n b e f a t t e r t r i n n e n e m e d å:

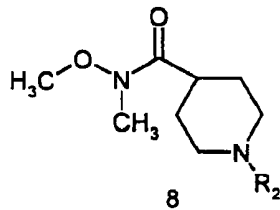
15

a) reagere et beskyttet fenol av forbindelse 7 med et alkylitium i et eter løsemiddel



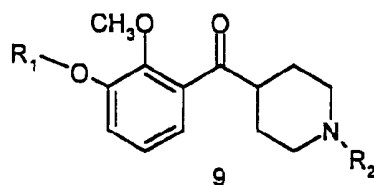
20

hvor R_1 er $\text{Si}((R_4)_3)$; og R_4 er C_{1-4} alkyl, med en N-beskyttet piperidinamid 8



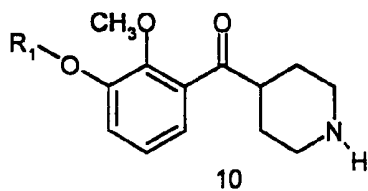
hvor R_2 er aralkyl, C_{1-2} alkyl eller $COOR_5$, og

- 5 R_5 er C_{1-6} alkyl, aryl eller aralkyl, for å gi forbindelse 9;

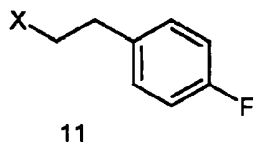


- b) avbeskytte nitrogenet for å gi forbindelse 10;

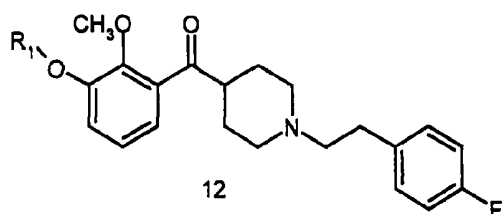
10



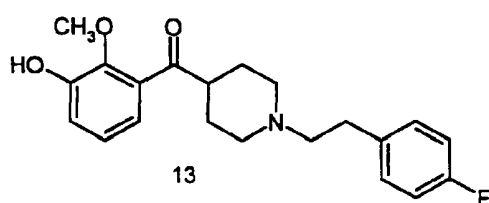
- c) reagere forbindelse 10 med forbindelse 11



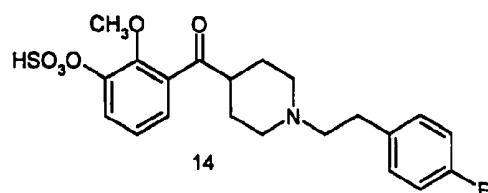
- 15 hvor X er en egnet utgående gruppe, i nærvær av en organisk base og et polart aprotisk løsemiddel for å gi forbindelse 12;



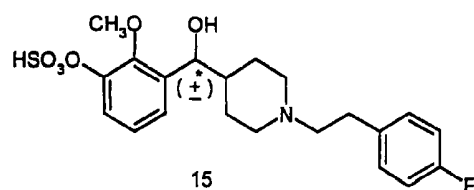
d) reagere forbindelse 12 med et egnet desilyleringsmiddel for å gi forbindelse 13;



5 e) reagere forbindelse 13 med et egnet sulfateringsmiddel i et organisk løsemiddel for å gi forbindelse 14;



f) reagere forbindelse 14 med et egnet reduksjonsmiddel i et protisk løsemiddel for å gi forbindelse 15;

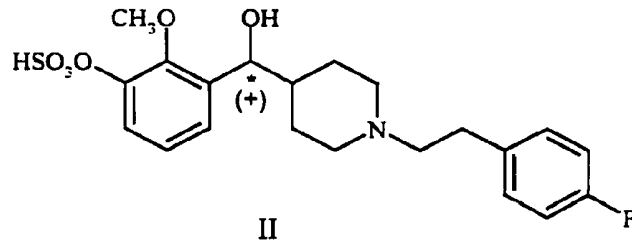


g) eventuelt reagere forbindelse 15 med en uorganisk eller organisk syre for å gi et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt.

15

3.

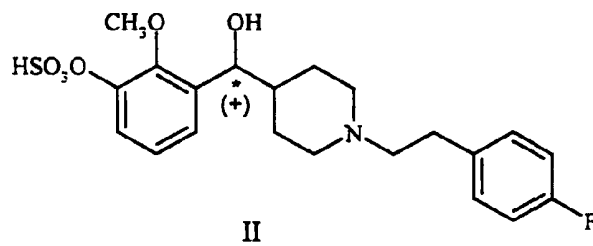
Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel II



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4.

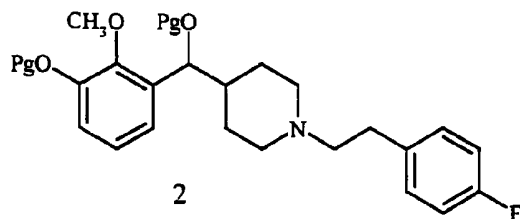
- 5 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel II eller dens farmasøytiske akseptable salt,



k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter trinnene med å:

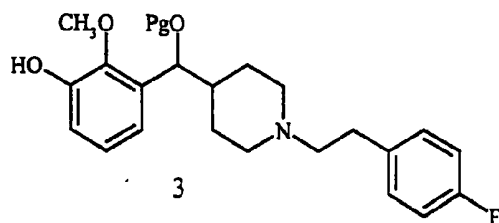
10

- a) reagere den dibeskyttede forbindelse 2, hvori Pg betyr en egnet beskyttende gruppe, med et alkalibikarbonat i et vandig protisk løsemiddel

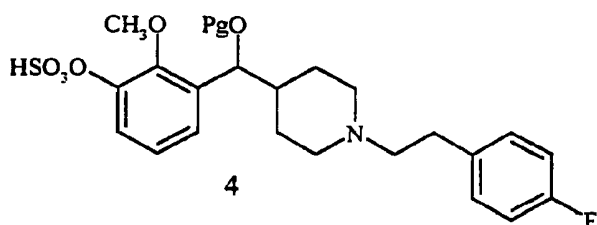


15

for å gi forbindelse 3;

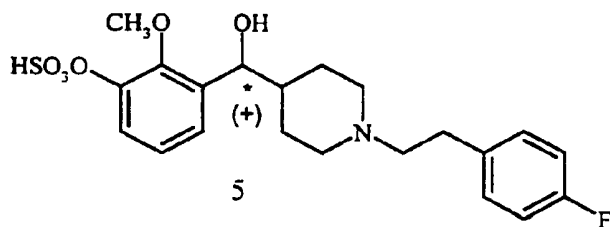


b) reagere forbindelse 3 med et egnet sulfateringsmiddel i et organisk løsemiddel for å gi forbindelse 4;



5

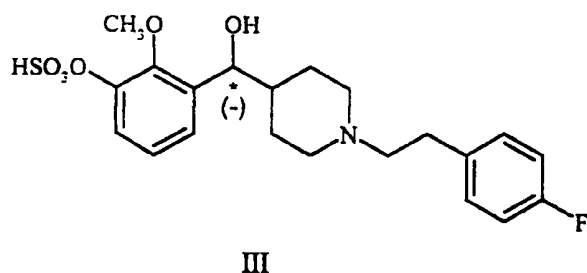
c) avbeskyttelse forbindelse 4 med et alkalikarbonat i et vandig protisk løsemiddel for å gi 5; og



10 d) eventuelt reagere forbindelse 5 med en uorganisk eller organisk syre for å gi et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

5.

Forbindelse, karakterisert ved formel III

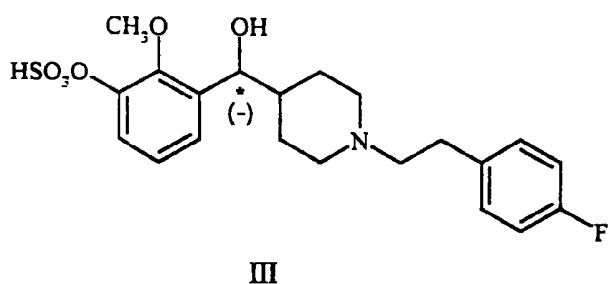


5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6.

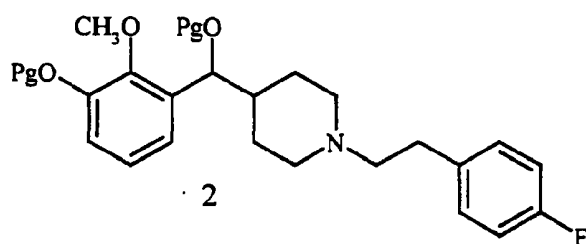
Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsen med formel III eller dens farmasøytisk
10 akseptable salter,



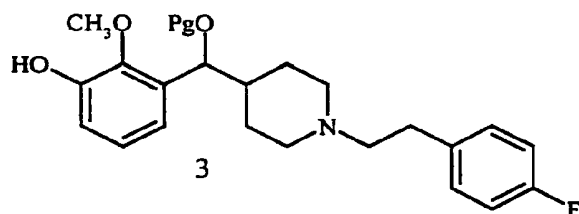
karakterisert ved at den innbefatter følgende trinn:

15

a) reagere den bibeskyttede forbindelsen 2, hvori Pg betyr en egnet beskyttende gruppe, med et alkalibikarbonat i et vandig protisk løsemiddel

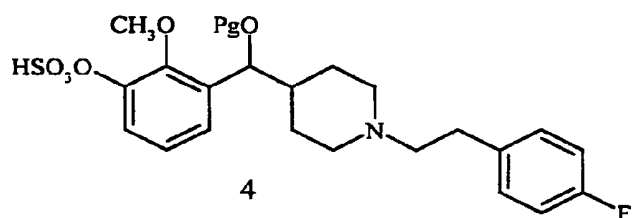


20 for å gi forbindelse 3;



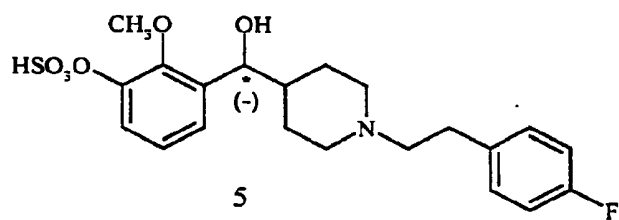
b) reagere forbindelse 3 med et egnet sulfateringsmiddel i et organisk løsemiddel for å gi forbindelse 4;

5



c) avbeskytte forbindelse 4 med et alkalikarbonat i et vandig protisk løsemiddel for å gi 5; og

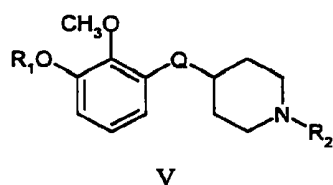
10



d) eventuelt reagere forbindelse 5 med en uorganisk eller organisk syre for å gi et farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssalt.

15 7.

Forbindelse, karakterisert ved at ved formel V,



en stereoisomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

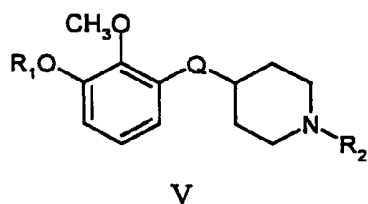
R_1 er H, $Si(R_4)_3$ eller COC_{1-6} alkyl, hvori R_4 er alkyl,

R_2 er eventuelt substituert aralkyl, $COOR_5$ eller H, hvori eventuelt substituert aralkyl
 5 betyr en del som eventuelt er substituert med en, to eller tre substituenters som hver er uavhengig utvalgt fra H, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , C_{1-6} alkoksy eller hydroksey,

R_5 er C_{1-6} alkyl, aryl eller aralkyl,

10 Q er $C=O$ eller $CHOR_6$,

hvori R_6 er H eller COC_{1-6} alkyl,
 med den betingelsen at forbindelsen med formel Va



15 er ekskludert.

8.

Forbindelse ifølge krav 7, hvori R_1 er $Si(R_4)_3$, Q er $C=O$ og R_2 er $COOR_5$, H eller
 20 eventuelt substituert aralkyl.

9.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er H
 eller COC_{1-6} alkyl, Q er $CHOR_6$, R_2 er eventuelt substituert aralkyl og R_6 er COC_{1-6}
 25 alkyl.

10.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 eventuelt substituert aralkyl er en eventuelt substituert fenyletyl.

30

11.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er 4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin-1-karboksylysyre tert-butyl ester.

5

12.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er 4-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-benzoyl)-piperidin.

10 13.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er {1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-(2-metoksy-3-triisopropylsilanyloksy-fenyl)-metanon.

15 14.

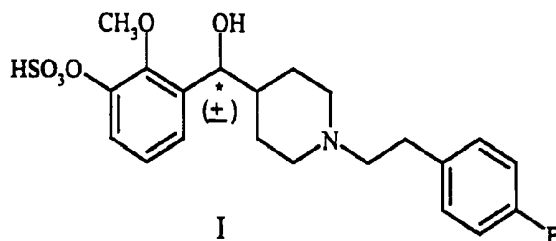
Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er edikksyre (3-acetoksy-2-metoksyfenyl)-{1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-metylester.

20 15.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er eddiksyre {1-[2-(4-fluor-fenyl)etyl]-piperidin-4-yl}-(3-hydrokxy-2-metoksy-fenyl)-metylester.

25 16.

Fremgangsmåte for å isolere en forbindelse med formel I eller dens enantiomerer fra en passende prøve, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter trinnene med å:



- a) samle prøven fra en pasient hvori pasienten er blitt administrert en terapeutisk tilstrekkelig mengde av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, og
- 5 b) eventuelt preparere prøven for isolasjon av forbindelsen med formel I eller dens enantiomer og
- c) isolere forbindelsen med formel I eller minst en enantiomer fra prøven.
- 10 17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t prøven er plasma eller urin og isoleringen skjer ved kromatografi.
18. Fremgangsmåte for fremstilling av svovelsyremono-(+)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-metoksy-fenyl]ester fra en egnet prøve, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den inbefatter trinnene med å:
- 15 a) samling av prøven fra en pasient hvori pasienten er administrert en terapeutisk effektiv mengde av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, og
- 20 b) eventuelt preparering av prøven for isolering av svovelsyremono-(+)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-metoksy-fenyl]ester, og
- 25 c) isolering av svovelsyremono-(+)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-metoksy-fenyl]ester fra prøven.
19. Fremgangsmåte for fremstilling av svovelsyremono-(-)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksy-metyl)-2-metoksy-fenyl]ester fra en egnet prøve, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den inbefatter trinnene med å:
- 30 a) samling av prøven fra en pasient hvori pasienten er administrert en terapeutisk effektiv mengde av (+)- α -(2,3-dimetoksyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-4-piperidinmetanol, og
- 35

b) eventuelt preparering av prøven for isolering av svovelsyremono-(+)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksoy-metyl)-2-metoksoy-fenyl]ester, og

c) isolering av svovelsyremono-(+)-[3-({1-[2-(4-fluor-fenyl)-etyl]-piperidin-4-yl}-hydroksoy-metyl)-2-metoksoy-fenyl]ester fra prøven.

20.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse som anvendelse som en farmasøytisk aktiv forbindelse.

10

21.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

22.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den anvendes ved behandling av tilstander som behandles ved å antagonisere effekten av serotonin ved 5HT_{2A} reseptoren hos en pasient.

20

23.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den anvendes ved behandling av sykdomstilstander valgt fra gruppen som består av schizofreni, angst, variant angina, anorexia nervosa, Raynaud's fenomen, periodisk klaudikasjon, fibromyalgi, koronare eller perifere vasospasmer, hjertearytmier, trombotisk sykdom, ekstrapyramidale symptomer, depresjon, bipolare forstyrrelser, obsessiv-kompulsive forstyrrelser, insomni og søvnapne.

25

24.

30 Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av schizofreni.

25.

35 Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av fibromyalgi.

26.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av ekstrapyramidale symptomer.

5 27.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av depresjon.

28.

10 Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av bipolare forstyrrelser.

29.

15 Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av insomni.

30.

Forbindelse ifølge et eller flere av kravene 1, 3 og 5 for anvendelse ved behandling av søvnapne.