

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 153473 B

(21) Patentansøgning nr.: 5496/83

(22) Indleveringsdag: 01 dec 1983

(41) Alm. tilgængelig: 02 jun 1985

(44) Fremlagt: 18 jul 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *SYNTHELABO; 58, rue de la Glaciere; 75013 Paris, FR

(72) Opfinder: Jean *Binet; FR, Philippe *Manoury; FR, Gerard *Defosse; FR

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 211/34
C 07 D 405/06

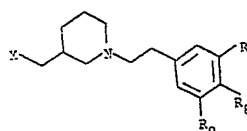
(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) (1-phenethyl)-alfa-phenyl-piperidin-3-propannitril-derivater samt lægemiddel anvendeligt som calcium-antagonist og som antihypertensionsmiddel

(56) Fremdragne publikationer

FR pat. nr. 2302739

(57) Sammendrag:



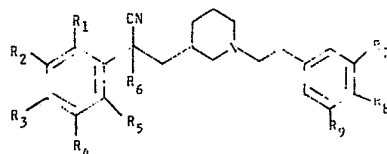
(III)

hvor X er en labil gruppe såsom halogen, alkylsulfonfyl- eller arylsulfonfyl.

Forbindelserne er fysiologisk aktive med virkning som Ca-antagonister og kan anvendes som anti-hypertensive midler.

5496-83

(1-phenethyl)-alpha-phenyl-piperidin-3-propannitril-derivater i form af to diastereoisomere forbindelser og/eller som enantiomere med formlen



hvor R₁-R₅ betegner H, halogen, alkoxy, alkylthio, halogen-alkyl, alkyl, cycloalkyl-alkoxy-alkoxy, eller to sammen er methylenedioxy eller ethylenedioxy, R₆ betegner H, alkyl, cycloalkyl eller cyalkylalkyl-alkyl, og R₇-R₉ betegner H eller methoxy. Forbindelserne kan fremstilles ved omsætning af en nitril med en 1-phenethyl-3-methylpiperidin og en forbindelse med formlen:

DK 153473 B

Man omrører 0,5 time efter afslutningen af tilsætningen, hvorpå blandingen opløses med vand og dekanteres. Den organiske fase vaskes med vand, der tørres, filtreres og inddampes. Man opnår 48 g
 5 (79%) af en olie, som koger ved 210 °C under 0,02 mmHg.

$$[\alpha]_D^{20} = +43,3^\circ \text{ (c = 1; CH}_3\text{OH)}$$

6.3.2. (-)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-
 (3,S)-piperidin-3-methanol.

10 Man tilsætter dråbevis til en suspension af 7,7 g (0,21 mol) i AlH_4 i 70 cm³ THF 45 g (0,134 mol) (S)(+)-1-[(3,4-dimethoxyphenyl)-methylcarbonyl]-piperidin-3-carboxylatethylester i opløsning i 200 cm³ THF. Når tilsætningen er tilendebragt opvarmes
 15 blandingen til tilbagesvalingstemperatur igennem 1 1,5 time. Man afkøler, hydrolyserer komplekset og filtrerer derpå. Bundfaldet vaskes med THF, og filtratet indampes.

Man fremstiller hydrochloridet i en blanding
 20 af ethanol og ether. På denne måde opnås efter omkrystallisation fra ethanol et reaktionsprodukt, der smelter ved 191 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -6,9^\circ \text{ (c = 1; CH}_3\text{OH)}$$

6.3.3. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-
 25 chlormethyl-(3,S)-piperidin).

Man afkøler i et isbad en opløsning af 22,2 g (0,07 mol) af hydrochloridet af (-)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-piperidin-(3,S)-methanol i 220 cm³ CHCl_3 , og ved denne temperatur tilsættes

over en silicasøjle. På denne måde opnås en olie.

- Oxalatet fremstilles i ethylacetat. På denne måde opnås 5 g reaktionsprodukt, som genopløses i 300 cm³ kogende ethylacetat. Den kogende suspension filtreres og den uopløselige bestanddel omkrystalliseres fra ethanol. Man opnår oxalatet af den enantiomere forbindelse A₁, der smelter ved 172 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +82,2^\circ \text{ (c = 0,5; CH}_3\text{OH) for basen}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +58^\circ \text{ (c = 1; CH}_3\text{OH) for oxalatet}$$

R_f = 0,45 ved TLC med eluent AcOBu/AcOH/BuOH/H₂O: 47/28/8,5/16,5 (Merck Art. 5719).

- 10 Filtratet genopløses og tilsættes ether; man opnår ved triturering og afkøling oxalatet af den enantiomere forbindelse B₁, der smelter ved ca. 85 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +35,5^\circ \text{ (c = 1; CH}_3\text{OH)}$$

- 15 (R_f = 0,5 TLC med samme eluent.

6.3. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-α-(3,4-dimethoxyphenyl)-α-(1-methylethyl)-(3,R)-piperidin-3-propannitril.

- 20 6.3.1. 1-[(dimethoxyphenyl)-methylcarbonyl]-3-piperidincarboxylatethylester

Man køler til -20 °C en suspension af 28,7 g (0,18 mol) (S) (+)-3-piperidincarboxylatethylester i 200 cm³ chloroform og 38,5 g Na₂CO₃.

- 25 Herpå tilsættes dråbevis 39,1 g (0,18 mol) 3,4-dimethoxyphenylacetylchlorid opløst i 100 cm³ CHCl₃.

6.2.3. (+)-1-[(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-chloromethyl-(3,R)-piperidin.

Til en opløsning af 18 g (0,057 mol) af hydrochloridet af (+)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-(3,R)-piperidin i 200 cm³ CHCl₃ tilsættes dråbevis under afkøling til 5 °C 12,5 cm³ (0,17 mol) SOCl₂ i 60 cm³ chloroform.

Man lader blandingens temperatur stige til omgivelsernes temperatur i løbet af ca. 2 timer, hvorpå temperaturen bringes op på tilbagesvalingstemperaturen i løbet af 1 time og 30 minutter. Blandingen køles og inddampes. Inddampningsresten opløses i 50 cm³ methanol, man tilsætter 100 cm³ ether og lader udkrystallisere langsomt. Der opnås et reaktionsprodukt, som smelter ved 202 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +9,2^\circ \quad (c = 1; \text{CH}_3\text{OH})$$

6.2.4. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-α-(3,4-dimethoxyphenyl)-α-(1-methylethyl)-(3,S)-piperidin-3-propannitril.

Man opvarmer i 12 timer under nitrogenatmosfære ved tilbagesvalingstemperaturen en blanding af 12,1 g (0,04 mol) 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethyl-(3,R)-piperidin, 10,1 g (0,046 mol) α-(3,4-dimethoxyphenyl)-α-isopropylacetonitril, 4,5 cm³ (0,057 mol) natriumamid (i 50% suspension i toluen) i 100 cm³ toluen. Blandingen afkøles, hældes ud over vand, ekstraheres med ether. Man tørrer, filtrerer og inddamper. Inddampningsresten i form af en olie chromatograferes

Til en suspension af 6,5 g (0,17 mol) i AlH_4 i 100 cm^3 tør ether tilsætter man dråbe for dråbe 20,1 g (0,128 mol) (R)(-) ethyl-piperidin-3-carboxylat opløst i 50 cm^3 ether på en sådan
 5 måde, at etheren befinder sig ganske let under tilbagesvaling.

Efter afslutning af tilsætningen opretholdes tilbagesvaling i 1 time. Blandingen køles, og komplekset ødelægges med forsigtighed under anvendelse af en
 10 blanding af vand og methylacetat. Man filtrere, skyller med ether og inddamper derpå filtratet. Der opnås 8,8 g (60%) af et krystallinsk reaktionsprodukt, som smelter ved 62 °C (Eb = 126 °C under 10 mm HG) $[\alpha]_D^{20} = 2,9^\circ$ (c = 0,6; pyridin)

15 6.2.2. (+)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-(3,R)-piperidin

Man opvarmer til tilbagesvalingstemperaturen i 60 timer en blanding af 8,6 g (0,075 mol) (+) 3-hydroxymethyl-(3,R)-piperidin, 16,5 g (0,082 mol)
 20 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylchlorid, 3 g NaI samt 17 g (0,16 mol) Na_2CO_3 i 50 cm^3 methylethylketon.

Reaktionsblandingen inddampes, inddampningsresten genopløses i en blanding af vand og ether, og det
 25 uopløselige frafiltreres. Den organiske fase vaskes med vand, tørres med Na_2SO_4 , filtreres og inddampes. Forbindelsens hydrochlorid fremstilles i en blanding af acetone og ether. Man opnår et reaktionsprodukt, der smelter ved 188 °C.

30 $[\alpha]_D^{20} = +8,4^\circ$ (c = 1 i CH_3OH)

Moderluden inddampes til tørhed, inddampningsresten genopløses i en lille mængde vand, der gøres alkalisk med et lille overskud af koncentreret natriumhydroxid og ekstraheres to gange med ether. Eterfasen tørres med MgSO_4 , filtreres, inddampes og destilleres.

Man opnår 73 g (0,46 mol) af en olie, som koger ved 103 °C under et vacuum på 7 mm kviksølv. Denne olie solubiliseres i 450 cm³ ethanol indeholdende 70 g (0,46 mol) D(-)-vinsyre. Man lader henstå og opnår efter filtrering 111 g af saltet, som man omkrystalliserer fra 800 cm³ ethanol indeholdende 10 cm³ vand. Reaktionsproduktet med konfigurationen (S) smelter ved 174,5 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -10,1^\circ \text{ (c=5; H}_2\text{O)}$$

15 Tartraterne omdannes til baser ved at gøre alkalisk med natriumhydroxid og ekstraktion med ether.

På denne måde opnås:

59 g (R) (-) ethyl-piperidin-3-carboxylat

$$[\alpha]_D^{20} = -1,9^\circ \text{ (c=5; H}_2\text{O)}$$

og 45,6 g (S) (+) ethyl-piperidin-3-carboxylat

$$[\alpha]_D^{20} = 20^\circ \text{ (c = 5; H}_2\text{O)}$$

20 6.2. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-(3,S)-propannitritil.

6.2.1. (+) 3-hydroxymethyl-(3,R) piperidin.

Den således opnåede olie chromatograferes over en søjle af silica 60, idet man eluerer med en blanding 70/30 CH_2Cl_2 /acetone.

5 Efter afdampning af opløsningsmidlerne opløses olien i ethanol, og den tilsættes oxalsyre i støkiometrisk mængde. Man frafiltrerer diastereoisomerparret A og vasker det med ethanol og med ether.

Smeltepunkt = 210 °C.

10 Moderluden fra krystallisationen inddampes til tørhed, hvorpå inddampningsresten genopløses i en blanding af CH_2Cl_2 og NaHCO_3 . Man fradekanterer den organiske fase, tørrer den og inddamper. Opløsningen chromatograferes, sættes til oxalsyre, og man opnår oxalatet af diastereoisomerparret B.

15 Smeltepunkt = 150 °C.

EKSEMPEL 6: De enantiomere A_1 , A_2 , B_1 og B_2 af 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propannitril.

20 6.1. (R) (-) og (S) (+) ethyl-piperidin-3-carboxylater.

En opløsning af 200 g (1,27 mol) ethyl-piperidin-3-carboxylat og 191 g (1,27 mol) L (+)-vinsyre i 800 cm^3 får lov til at henstå fire dage ved 0-5 °C.

25 Det dannede bundfald frafiltreres og tørres. Man opnår efter to omkrystallisationer fra ethanol 128 g af et reaktionsprodukt, der smelter ved 153 °C, og som har konfigurationen (R).

$$[\alpha]_D^{20} = +10,42^\circ \quad (c = 5; \text{H}_2\text{O})$$

tur på 15 °C.

Derpå reducerer man 1-[(3,5-dimethoxyphenyl)-methyl-carbonyl]-3-piperidincarboxylat-ethylesteren (38,5 g; 0,115 mol) i opløsning i 100 cm³ THF ved hjælp af
5 8 g LiAlH₄ opløst i 100 cm³ THF.

Man opnår en svagt gul olie, som omdannes til hydrochloridet.

Hydrochloridet af 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-piperidinmethanol (8 g) opløst i 50 cm³
10 CHCl₃ omdannes til 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin ved hjælp af 6 cm³ SOCl₂ opløst i 10 cm³ CHCl₃ under en nitrogenatamsfære.

3. 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-α-(3,5-dimethoxyphenyl)-α-(1-methylethyl)-piperidin-3-propannitril.
15

En opløsning af 1,8 g (0,0175 mol) diisopropylamin i 50 cm³ THF og 50 cm³ HMPT køles til -50 °C. Derpå tilsættes dråbevis en opløsning af 11 cm³ (0,0175 mol) 1,6 M butyllithium.

20 Reaktionsblandingen omrøres i 20 minutter ved -50 °C, hvorpå man dråbevis tilsætter en opløsning af 2,75 g (0,0125 mol) af den under punkt 1 fremstillede nitril i 10 cm³ THF. Derpå omrøres påny ved -50 °C i 30 minutter, hvorpå man tilsætter en opløsning af 3 g
25 af den under punkt 2 fremstillede forbindelse i 10 cm³ THF. Reaktionsblandingen omrøres 1 time ved -50 °C hvorpå den henstår natten over ved omgivelsernes temperatur. Den hældes ud i 0,5 liter af en blanding af is og vand, der mættes med NaCl, og der ekstraheres
30 med ether. Man tørrer og inddamper den organiske fase.

Man fremstiller oxalatet af de to par diastereoiso-
mere A og B i methanol. Efter omkrystallisation fra
methanol opnår man oxalatet af parret A, som smelter
ved 238 °C.

- 5 Moderluden fra krystallisationen inddampes. Der
genopløses i vand, og gøres alkalisk, ekstraheres
med CH_2Cl_2 , tørres og inddampes. På denne måde
opnås basen i form af en olie, som man omdanner
til hydrochloridet i en blanding af ethyl-
10 acetat og ether.

Dette reaktionsprodukt består af hydrochloridet
af parret B, som smelter ved 210-211 °C.

- EKSEMPEL 5: 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -
3,5-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-
15 piperidin-3-propannitril.

1. 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-isopropylacetonitril.

Denne forbindelse fremstilles ved omsætning mellem
2-(3,5-dimethoxyphenyl)-acetonitril (4 g, 0,022 mol)
i opløsning i 10 cm^3 DMF og 2,86 g isopropylbromid
20 i 5 cm^3 DMF i nærvær af 1,1 g natriumhydrid med 50%
styrke i 25 cm^3 DMF.

Kp_{0,85} = 124 °C.

2. 1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlor-
methylpiperidin.

- 25 Man omsætter 25 g 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-eddikesyre
i 100 cm^3 THF, 23 g carbonyldiimidazol i 200 cm^3 THF
samt 20 g ethyl-3-piperidincarboxylat ved en tempera-

tionsproduktet renses ved søjlechromatografi (elueringsmiddel CH_2Cl_2), og man opnår en lysegul olie.

5 2. Forbindelsen 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin fremstilles analogt med fremgangsmåden i eksempel 1.

3. 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(2-methoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propannitril.

10 En opløsning af 50 cm^3 THF og 50 cm^3 HMPT indeholdende $1,82 \text{ cm}^3$ (0,025 mol) diisopropylamin afkøles til -60°C .

Man tilsætter under en argonatmosfære ved -60°C $10,6 \text{ cm}^3$ (0,025 mol) BuLi (1,6 mol i hexan). Blandingen
15 omrøres 15 minutter, og man tilsætter 4,7 g (0,02 mol) af den under punkt 1 fremstillede nitril i opløsning i 40 cm^3 THF. Der omrøres 0,5 time, idet man lader temperaturen stige til -40°C , hvorpå
blandingen køles til -60°C , og man tilsætter en
20 opløsning af 4,5 g (0,015 mol) 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin i 40 cm^3 THF.

Blandingen får lov til at stige til omgivelsernes temperatur, hvorpå den henstår i hvile i 48 timer. Blandingen hældes ud over isvand og ekstraheres to
25 gange med ether.

Etherfasen vaskes med vand, der tørres og filtreres og inddampes.

Inddampningsresten i form af en olie chromatograferes over en silicasøjle.

Efter de sædvanlige behandlinger samt vask og tørring opnår man en olie, som man omdanner til oxalatet i ethanol.

De to par diastereoisomere adskilles ved chromatografi og omdannes til salte. Parret A i form af det sure fumarat smelter ved 146 °C.

Parret B i form af hydrochloridet smelter ved 192 °C.

EKSEMPEL 4:

10 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(2-methoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propionitril.

1. 2-(2-Methoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)-2-isopropyl-acetonitril.

15 Udgangsforbindelsen 2-(2-methoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)-acetonitril er omtalt i litteraturen af A. Robertson og W.B. Whalley, J. Chem. Soc. 1440 (1954).

20 Man anbringer 6,5 g (0,034 mol) af dette nitril i opløsning i 20 cm³ DMF i en suspension af 1,7 g (0,036 mol) NaH (50% styrke i olie) i 100 cm³ DMF.

Når tilsætningen er afsluttet, tilføres 3,4 cm³ (0,036 mol) 2-brompropan, og blandingen omrøres 0,5 time ved omgivelsernes temperatur. Derpå hældes reaktionsblandingen ud over 200 cm³ isvand
25 og ekstraheres to gange med ether. Etherfasen vaskes med vand, den tørres, filtreres og inddampes. Reak-

bagesvaling tilsættes på ny 0,1 g nitril og 0,04 g NaNH_2 med styrken 50%.

Efter inddampning under vacuum og genopløsning med en blanding af vand og ether, tørrer man og ind-
5 damper. Den således opnåede olie omdannes til det sure oxalat. Man opnår ved omkrystallisation et af de to par af diastereoisomere forbindelser. Efter omkrystallisation fra methanol smelter parret A i form af oxalatet ved 203 °C. Det omdannes til
10 base og derpå til furmarat, som er mere opløseligt, og som smelter ved 105 °C.

Parret B af de diastereoisomere i form af oxalatet, som opnås ud fra filtratet og efter omkrystallisation, smelter ved 179 °C.

15 EKSEMPEL 3:

1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4,5-trimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propan-nitril.

Man opvarmer til tilbagesvalingstemperaturen under
20 nitrogen igennem 16 timer en blanding af 5,3 g (0,0178 mol) 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin, 4,7 g (0,019 mol) 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropylacetonitril, 1,7 g (0,0212 mol) NaNH_2 i 50% suspension i
25 toluen samt 40 cm³ toluen. Under reaktionens forløb tilsættes et overskud af nitril samt den ækvivalente mængde af NaNH_2 , indtil fuldstændig forsvinden af den chlorerede udgangsforbindelse, idet man hele tiden fortsætter tilbagesvalingen.

i toluen samt 40 cm^3 toluen opvarmes til 70°C igennem 0,5 time.

Man opvarmer progressivt til tilbagesvalingstemperaturen igennem 2 timer. Reaktionsblandingen afkøles, ekstraheres med ether og udhældes i isvand.

Efter de sædvanlige behandlinger ekstraheres reaktionsproduktet med ether, det vaskes og tørres. Man opnår en olie, som man omdanner til oxalatet. Derved opnår man et bundfald, som efter omkrystallisation fra methanol fører til diastereoisomerparret A i form af oxalatet (smp. 208°C), som man omdanner til basen og derpå til hydrochloridsaltet (smp. 220°C).

Ud fra filtratet indvinder man et andet diastereoisomerpar B ved at gøre alkalisk.

Man opnår en olie, som man omdanner til det sure fumarat (smeltepunkt = 176°C) ud fra en blanding af alkohol og ether.

Man frigør basen, hvorpå man fremstiller hydrochloridet.

EKSEMPEL 2:

1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propionitril.

Man opvarmer til tilbagesvalingstemperatur i 8 timer en blanding af 3,5 g ($0,0117 \text{ mol}$) 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin, 2,7 g ($0,0123 \text{ mol}$) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropylacetonitril, 1,09 g ($0,014 \text{ mol}$) NaNH_2 i 50% suspension i toluen samt 30 cm^3 toluen. Efter 6 timers til-

propylether smelter det dannede 1-[(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-hydroxymethylpiperidin ved 89 °C.

5 Hydrochloridet af denne forbindelse fremstilles i acetone ved omsætning mellem basen og salt-sur ether. Det smelter ved 167 °C.

1.2. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin

10 Man omrører ved omgivelsernes temperatur i 2 timer en blanding af 4,8 g (0,0152 mol) af det under punkt 1.1. opnåede hydrochlorid, 5,4 g (0,045 mol) SOCl_2 og 50 cm³ chloroform. Denne blanding opvarmes til tilbagesvalingstemperaturen i 1 time. Opløsningsmidlet afdampes under vacuum, hvorpå inddampningsresten genopløses i toluen.

15 Efter afdampning udkrystalliserer hydrochloridet af 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin.

Efter vask med acetone og med ether smelter denne forbindelse ved 171 °C.

20 Man opnår basen i form af en olie ved tilsætning af kuldioxidholdigt vand og ether.

1.3. α -(3,4-dichlorphenyl)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propannitril.

25 En blanding af 5 g (0,0219 mol) 2-(3,4-dichlorphenyl)-2-isopropylacetonitril, 6 g (0,02 mol) 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-chlormethylpiperidin og 1,96 g (0,024 mol) NaNH_2 i 50% suspension

Omsætningen mellem forbindelsen (II) og forbindelsen (III) gennemføres:

- enten i toluen i nærvær af natriumamid og ved en temperatur på 60-110 °C,
- eller i en blanding af tetrahydrofuran og hexamethylphosphortriamid ((HMPT) i nærvær af lithium-diisopropylamid ved en temperatur på -60 til +20 °C.
- eller også ved faseoverføring med en uorganisk base, såsom natriumhydroxid, og et opløsningsmiddel, såsom toluen eller methylenchlorid, i nærvær af en kvaternær ammoniumforbindelse, såsom tetrabutylammoniumchlorid eller tetrabutylammoniumbromid, ved en temperatur på 20-100 °C.

De efterfølgende eksempler belyser opfindelsen. De pågældende forbindelsers struktur er blevet bekræftet ved analyse samt ved IR- og NMR-spektre.

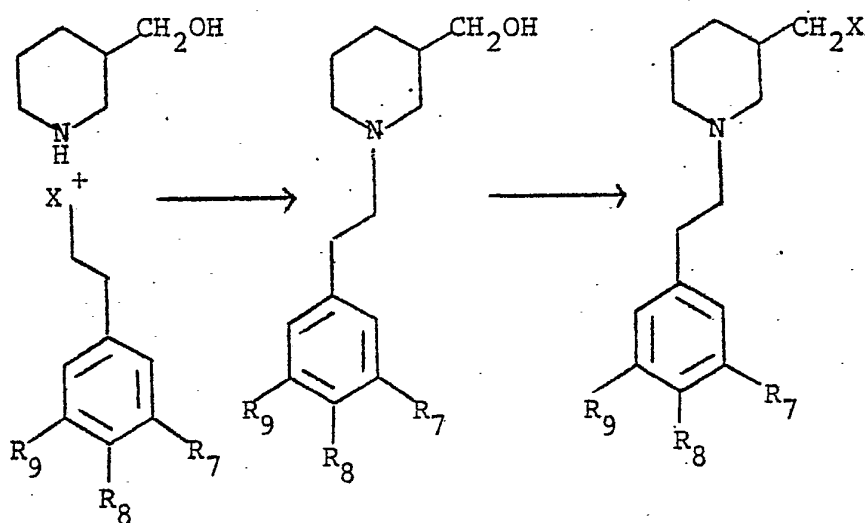
EKSEMPEL 1:

α -(3,4-Dichlorophenyl)-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-
 α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propannitril-----

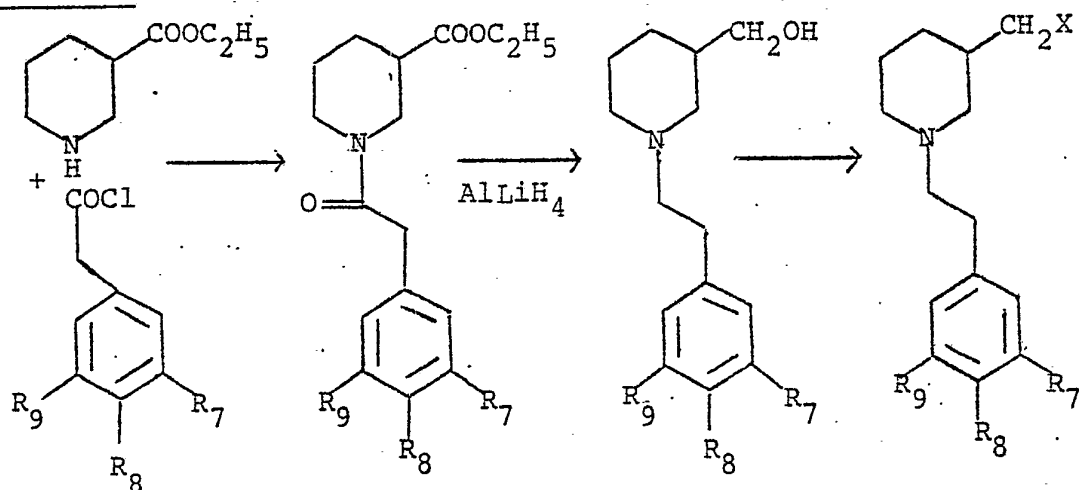
1.1.. 1-[(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-
 piperidin.

Man opvarmer ved tilbagesvalingstemperatur igennem en dag en blanding af 16 g (0,08 mol) 3,4-dimethoxyphenylethylchlorid, 9,2 g (0,08 mol) 3-hydroxymethylpiperidin, 2 g natriumiodid, 17 g natriumcarbonat og 50 cm³ methylethylketon. Opløsningsmidlet afdampes og inddampningsresten genopløses med en blanding af fortyndet natriumhydroxid og ether. Etherfasen vaskes tre gange med vand, der tørres over Na₂SO₄ og inddampes. Efter omkrystallisation fra iso-

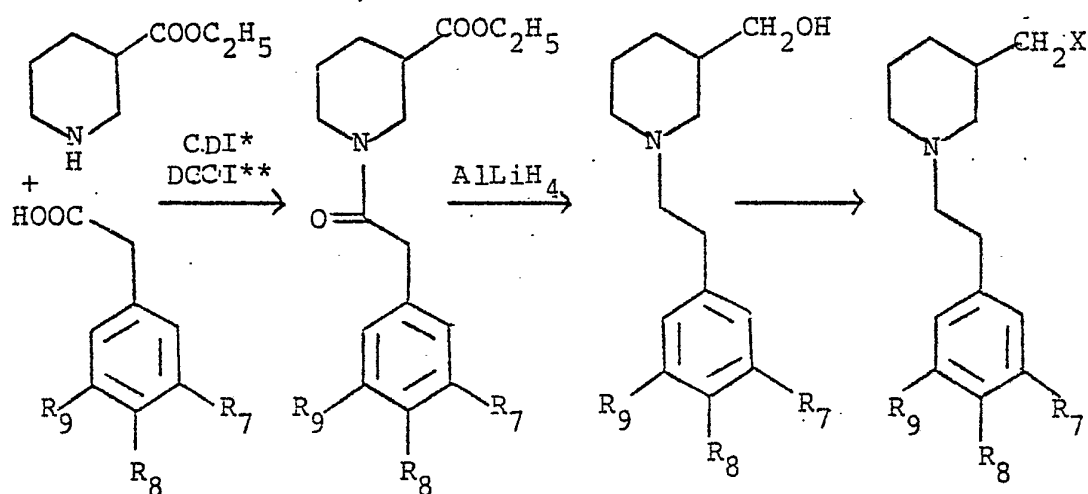
Skema 1



Skema 2



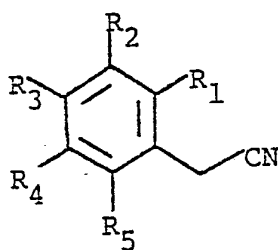
Skema 3



* CDI = carbonyldiimidazol
 ** DCC = dicyclohexylcarbodiimide

hvor X betegner en labil gruppe, såsom et halogenatom eller en alkylsulfonyl- eller arylsulfonylgruppe.

Udgangsforbindelserne med formlen (II) er til dels hidtil ukendte forbindelser og tildels allerede omtalte i litteraturen. De kan fremstilles ved fremgangsmåder omtalt i litteraturen ved omsætning af en forbindelse



med en forbindelse $R_6 Y$ (Y = en labil gruppe ligesom X):

- i dimethylsulfoxid i nærvær af natriumhydroxid,
- i dimethylformamid i nærvær af natriumhydrid,
- i toluen i nærvær af natriumamid.

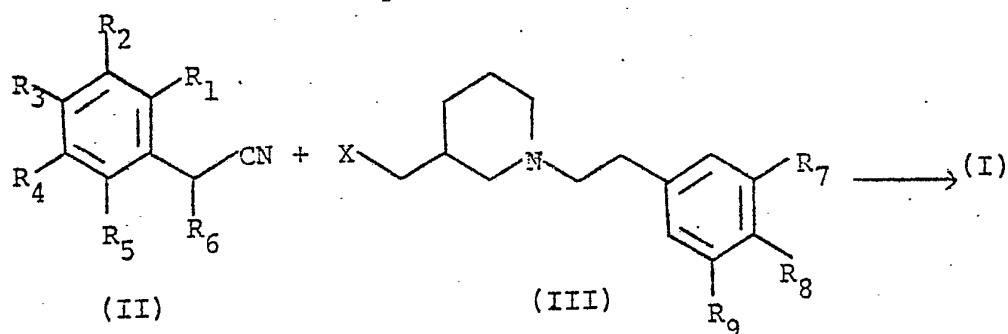
Udgangsforbindelserne med formlen (III) er hidtil ukendte forbindelser, og de fremstilles ved følgende reaktionsskemaer:

- enten ved fraktioneret krystallisation af salte med optisk aktive syrer,
- eller ved syntese ud fra en forbindelse (formlen III), hvori et af carbonatomerne i piperidinkernen har en kendt stereokemisk konfiguration; denne syntese fører til to diastereoisomere forbindelser med konfigurationen RS og SS eller RR og SR afhængigt af stereokemien for carbonatomet i piperidinkernen; disse diastereoisomere lader sig adskille ved fraktioneret krystallisation af saltene deraf eller ved chromatografi.

De foretrukne forbindelser er sådanne, for hvilke to af grupperne R_1 til R_5 er forskellige fra H, især sådanne, for hvilke R_1 til R_5 uafhængigt af hverandre hver betegner en methoxygruppe, methylthiogruppe, methylgruppe eller 2-cyclopropylmethoxyethoxygruppe, eller et hydrogenatom, et chloratom eller et fluoratom, eller to af grupperne R_1 til R_5 tilsammen betegner en methylen-dioxygruppe eller ethylendioxygruppe.

Blandt sådanne forbindelser foretrækkes sådanne, for hvilke R_6 betegner en gruppe: isopropyl, ethyl, cyclopentyl eller cyclopropylmethyl eller et hydrogenatom, især sådanne, i hvilke R_6 betegner isopropylgruppen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
(1-phenethyl)- α -phenyl-piperidin-3-propannitril-
derivater i diastereoisomer form og/eller på enantiomer
form eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte
5 deraf med den i krav 1's kendetegnende del anførte formel
(I). De omhandlede forbindelser er terapeutisk anvendelige
som antagonist over for calcium og som anti-
hypertensionsmidler.

10 Opfindelsen angår derfor ligeledes et lægemiddel til
nævnte terapeutiske anvendelser.

I FR-B1 2 302 739 er ganske vist omtalt strukturelt
nærstående 2-phenyl-2-(4-piperidiny)-acetonitrilderi-
vater. Disse forbindelser udviser antiarythmivirkning,
men som påvist nedenfor ved sammenligningsforsøg ingen
15 calciumantagonistvirkning.

Forbindelser ifølge opfindelsen indeholder to asymmetri-
ske carbonatomer, og de kan som følge heraf danne
to par af diastereoisomere forbindelser, som man
kan adskille ved fraktioneret krystallisation af
20 salte deraf eller ved chromatografi.

Parret af diastereoisomere forbindelser A betegner
det produkt, hvis R_f-værdi ved TLC er mindre end
værdien for parret af diastereoisomere forbindelser
B. Oxalatet af diastereoisomerparret A er mere u-
25 opløseligt end oxalatet af diastereoisomerparret B.
NMR-spektre for diastereoisomerparrene A og B er
indbyrdes forskellige og muliggør, at man kan iden-
tificere dem.

30 De enantiomere forbindelser af hvert par af diastereoiso-
mere kan opnås:

15,5 cm³ thionylchlorid. Blandingen får lov til at stige til omgivelsernes temperatur i løbet af 1,5 time, hvorpå den bringes op på tilbagesvalingstemperaturen løbet af 1,5 time.

- 5 Blandingen køles og inddampes til tørhed. Inddampningsresten opløses i methanol og tilsættes ether. Reaktionsproduktet udkrystalliserer. Man opnår et reaktionsprodukt, der smelter ved 203 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -9,5^\circ \quad (c = 1; \text{CH}_3\text{OH})$$

- 10 6.3.4. 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-(3,R)-piperidin-3-propanitril.

Man opvarmer igennem 10 timer til tilbagesvalingstemperatur en blanding af 18 g (0,06 mol) af den
 15 under 6.3.3. opnåede forbindelse, 16 g (0,07 mol) α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -isopropylacetonitril og 7 cm³ NaNH₂ (50% i suspension i toluen) i 150 cm³ toluen. Man køler, genopløser i vand og ekstraherer med ether. Den organiske fase vaskes med vand,
 20 tørres med Na₂SO₄, filtrerer og inddamper. Man opnår efter rensning over en silicasøjle 17,6 g olie.

Oxalatet fremstilles i ethylacetat. Man opnår efter to omkrystallisationer fra alkohol oxalatet af den entiomere forbindelse A₂, som smelter ved 173 °C.

- 25 $[\alpha]_D^{20} = -61,4^\circ \quad (c = 1; \text{CH}_3\text{OH})$ for oxalatet.

(Rf = 0,45 = 0,45 ved TLC med samme eluent som i 6.2.4).

$$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \quad (c = 0,5; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ for basen.}$$

Filtratet fra krystallisationen indampes, indampningsresten genopløses i vand, den gøres alkalisk og ekstraheres med ether. Etherfasen vaskes med vand, tørres, filtreres og indampes. Hydrochloridet fremstilles i en blanding af acetone og ether. På denne måde opnås hydrochloridet af den enantiomere forbindelse B_2 , der smelter ved 135 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \quad (c = 1; CH_3OH)$$

($R_f = 0,5$ ved TLC med samme eluent som i 6.2.4.

10

EKSEMPEL 7: De enantiomere forbindelser A_1 og A_2 af 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]- α -(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(1-methylethyl)-piperidin-3-propionitril (ved spaltning af diastereoisomerparret.

15

Man tilsætter 5 g (0,0167 mol) 1-(3,4-dimethoxyphenyl-ethyl)-3-chlormethylpiperidin opløst i 4 cm³ toluen til en suspension af 4 g (0,018 mol) α -isopropyl- α -(3,4-dimethoxyphenyl)-acetonitril, 8,7 g kaliumhydroxid i pulverform, 0,1 g tetrabutylammoniumbromid og 4 cm³ toluen. Blandingen opvarmes til 50 °C i 6 timer. Der køles, og man hældes den ud over isvand og ekstraherer med ether. Den organiske fase vaskes med vand, tørres med Na_2SO_4 , filtreres og indampes.

20

25

Oxalatet fremstilles i methanol. Efter omkrystallisation fra methanol opnår man 2,1 g af oxalatet af diastereoisomerparret A, som smelter ved 203 °C (fumaratet, som er fremstillet i en blanding af acetone og ether, smelter ved 105 °C).

30

Man solubiliserer 1 g af diastereoisomerparret i form af basen, 0,8 g (-)-dibenzoylvinsyre i 10 cm³ ethylacetat. Man lader henstå i hvile i 12 timer, hvorpå man frafiltrerer de således opnåede
5 krystaller.

Efter to omkrystallisationer fra ethylacetat opnår man (-)dibenzoyltartratet af den enantiomere A₂, som smelter ved 135 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -86,2^\circ \quad (c = 1; \text{CH}_3\text{OH})$$

10 $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ \quad (c = 0,5; \text{CH}_3\text{OH})$ for basen.

Man inddamper filtratet fra krystallisationen, efter den sædvanlige behandling til indvinding af basen. Denne solubiliseres i 7 cm³ ethylacetat og 0,55 g (+)dibenzoylvinsyre, og man lader ud-
15 krystallisere. Man opnår efter omkrystallisationen fra ethylacetat (+)dibenzoyltartratet af den enantiomere forbindelse A₁, som smelter ved 138 °C.

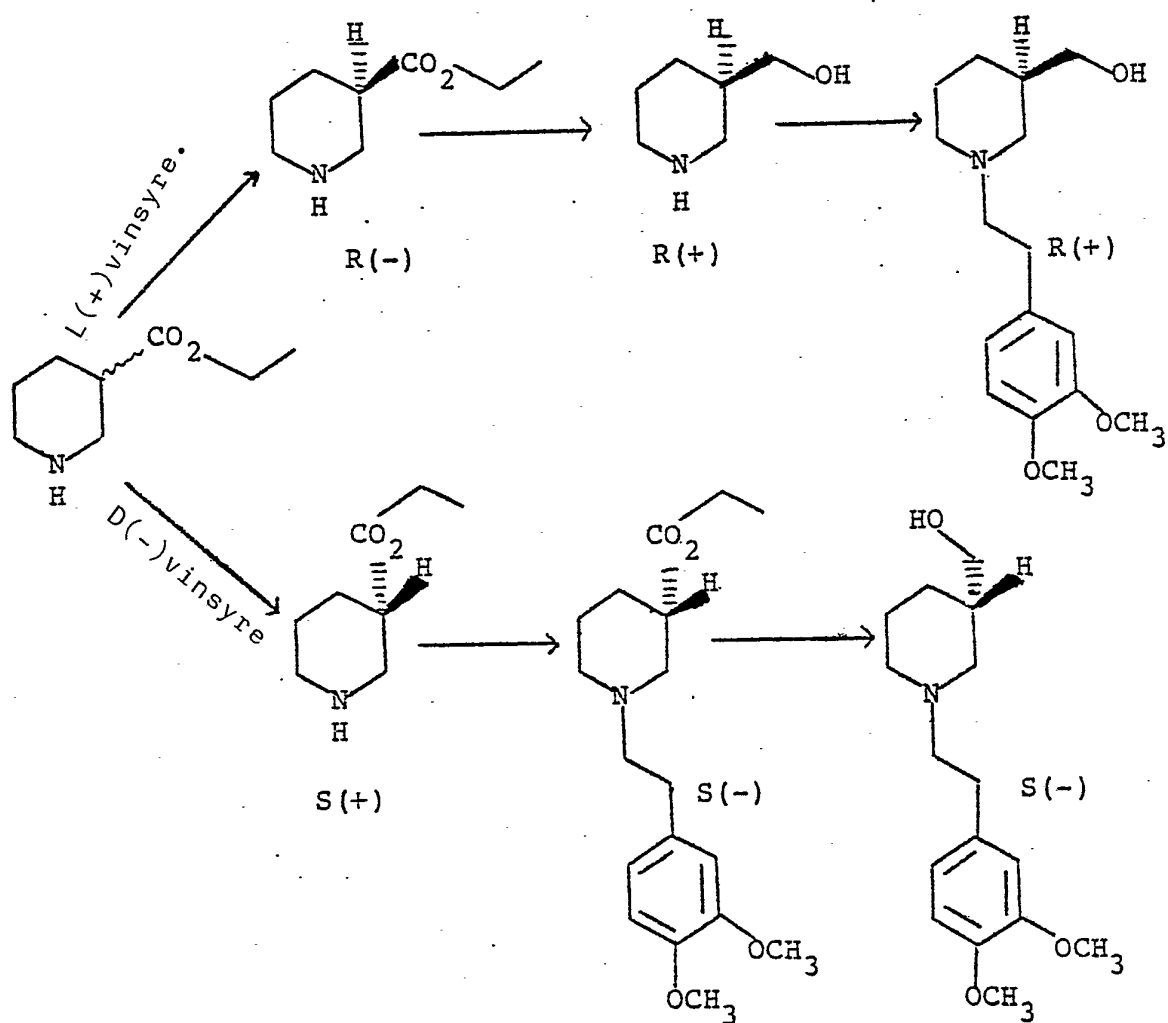
$$[\alpha]_D^{20} = +89,4^\circ \quad (c = 1; \text{CH}_3\text{OH})$$

$$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ \quad (c = 0,5; \text{CH}_3\text{OH}) \text{ for basen.}$$

20 På de efterfølgende sider er anført synteseskemaet for de enantiomere forbindelser A₁, A₂, B₁ og B₂, således som det er beskrevet i eksempel 6.

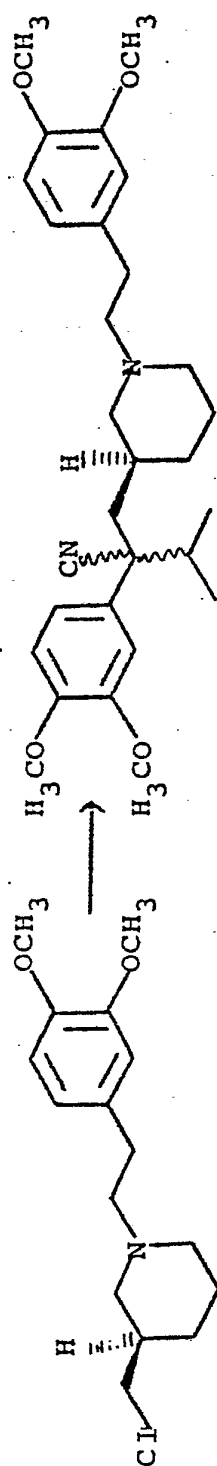
Syntese af de enantiomere forbindelser af forbindelserne 1 og 2

1. del



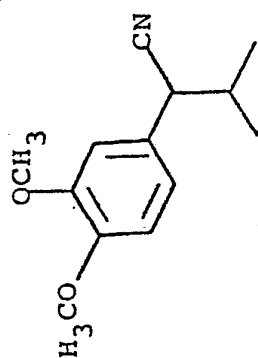
2. del

23

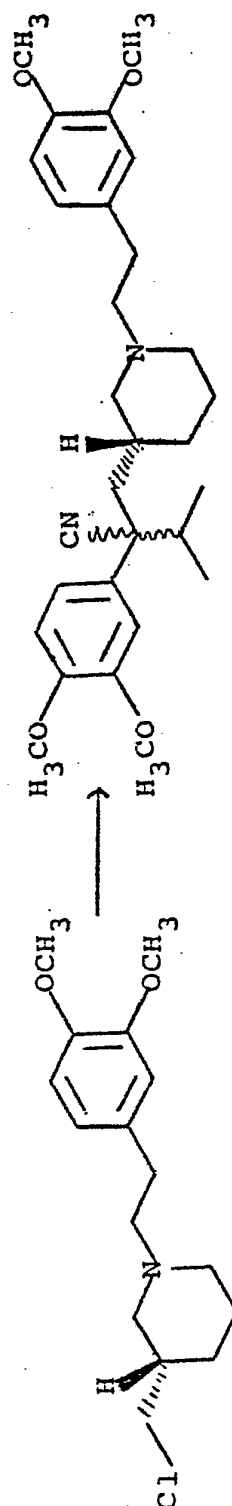


R(+)

+



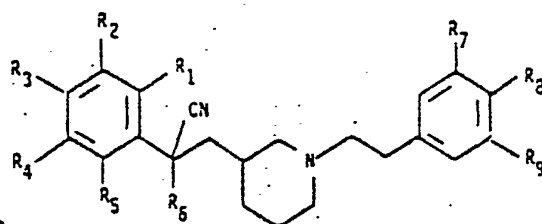
+



S(-)

De ovenfor fremstillede forbindelser, og forbindelser fremstillet på tilsvarende måde er anført i efterfølgende tabel.

TABEL



Forbindel- ser	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	Salt	Smp.	Dias.
1	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat*	179°	8
2	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	105°	A
3	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	192°	8
4	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	146°	A
5	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	220°	A
6	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	201°	8
7	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	200°	A
8	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	184°	8
9	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	142°	
10	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Et	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	170°	A
11	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Et	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	158°	8
12	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H		-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	179/130°	A
13	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	"	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	190/191°	8
14	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H		-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	188°	8
15	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	"	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	175°	A
16	-H	-OCH ₃	-S-CH ₃	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	178°	mél
17	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	155°	8
18	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	184°	A
19	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	204°	A
20	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	70°	8
21	-Cl	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	153/154°	A
22	-Cl	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	220/221°	8
23	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	~35°	8 ₁
24	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	172°	A ₁
25	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	165°	8 ₂
26	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	173°	A ₂
27	-H	-OCH ₃		-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	178/179°	8
28	-H	-OCH ₃	"	"	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	247°	A
29	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	207°	8
30	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	150°	A
31	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	115/116°	8
32	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	227/228°	A
33	-H	-OCH ₃	-Cl	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	158°	A
34	-H	-OCH ₃	-Cl	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	145°	8
35	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	166°	8
36	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	206°	A
37	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-H	oxalat	178°	A
38	-H	-OCH ₃		-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	186/188°	8
39	-H	-OCH ₃	"	"	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	222°	A

TABEL (fortsat)

forbin- delse	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	salt	mp.	Dias
40	-OCH ₃	-O	O-	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	238°	A
41	-OCH ₃	"	"	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	210/211°	B
42	-H	-H	O	O	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	215/220°	A
43	-H	-H	"	"	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	HCl	172/173°	B
44	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-H	oxalat	178°	A
45	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-H	oxalat	145°	B
46	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	197°	A
47	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-H	oxalat	132°	B
48	-H	-OCH ₃	"	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	157/158°	B
49	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	oxalat	210°	A
50	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	oxalat	150°	B
51	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	oxalat	202°	A
52	O	O	-OCH ₃	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	fumarat	179/180°	A
53	-H	-OCH ₃	CME ^a	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	184°	A
54	-H	-OCH ₃	"	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	72/74°	B
55	-H	-H	-F	-H	-H	-Isopr	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	oxalat	172-4°	blan- det

^a CME = cyclopropylmethoxyethoxy

Forbin- delse	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	Salt	Smp.	Dias.
55	H	H	F	H	H	Isopr	OCH ₃	OCH ₃	H	oxalat	172-4°	Blanding
56	OCH ₃	OCH ₃	O	O	H	Isopr	OCH ₃	OCH ₃	H	oxalat	192°	A
57	OCH ₃	OCH ₃	O	O	H	Isopr	OCH ₃	OCH ₃	H	oxalat	154°	B
58	OCH ₃	O	O	OCH ₃	H	Isopr	OCH ₃	OCH ₃	H	oxalat	209-210°	A
59	OCH ₃	O	O	OCH ₃	H	Isopr	OCH ₃	OCH ₃	H	oxalat	148-150°	B

Man har underkastet de omhandlede forbindelser farmakologiske afprøvninger, som viser deres effektivitet som antagonister over for calcium og som antihypertensionsmidler.

- 5 1. Den anvendte eksperimentelle fremgangsmåde er en variant, af den, som er anvendt af Godfraind og Kaba (1969), (Blockade or reversal of The Contraction induced by Calcium and Adrenalin in depolarized Arterial Smooth Muscle. Br. J. Pharmac., 36, 549-560).
- 10

15 Eksperimenterne blev gennemført på afskårne stykker af thorakisk aorta fra kaniner. Dyrene, som var af stammen "Fauves de Bourgogne" med en middelvægt på 1,5 g, blev aflivet ved brud på halshvirvlen og ved afblødning. Den thorakiske aorta blev hurtigt udtaget og anbragt i et såkaldt "Krebs medium" indeholdende hydrogencarbonat og oxygen (95% O₂+5% CO₂).

20 Man tilberedte afskårne stykker aorta på ca. 1 cm's længde og anbragte dem i organ-kolber på 20 ml indeholdende Krebs opløsningen med hydrogencarbonat og oxygen (pH 7,4) ved 37 °C. Man indførte i stykkernes lumi to metalhager i U-form af samme længde som stykkerne. Den ene af hagerne blev fastgjort til beholderens bund. Den anden hage, der var forbundet med en isometrisk trækmåler (Grass FT03) muliggjorde ved hjælp af en kontinuert forforstærker (Grass 7P1) optegnelse af de kontraherende responser udøvet af aorta-stykkerne, idet resultatet blev udskrevet på en oscillograf (Grass 79B).

25

30 Den her anvendte metode frembyder den fordel i forhold til spiralformede eller ringformede præparater,

at man bedre respekterer karrenes strukturelle integritet, samt at den kun registrerer den radiale komponent af de kontraherende responser, som repræsenterer det fra et funktionelt synspunkt interessante fænomen (regulering af arterietrykket). Præparaterne blev pålagt en begyndelsestræk på 4 g.

Man tilsatte til forskellige Krebs-medier phenoxybenzamin ($1 \mu\text{M}$) og propranolol ($1 \mu\text{M}$) for at undertrykke de kontraherende responser ved aktivering af de vaskulære α - og β -adrenerge receptorer.

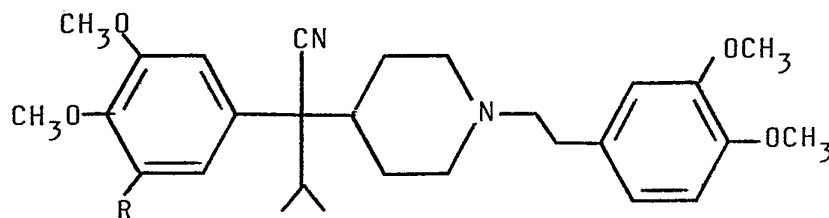
Efter en stabiliseringsperiode på 1 time i Krebs-mediet med hydrogencarbonat blev det træk, som blev pålagt aortastykkerne sænket til 2 g. Efter en hvileperiode på 30 minutter blev præparaterne inkuberet i ca. 10 minutter i en Krebs-opløsning med hydrogencarbonat uden calcium i nærvær af EDTA ($200 \mu\text{M}$) og propranolol ($1 \mu\text{M}$). Denne opløsning blev derpå erstattet af et depolariserende Krebs-medium (rigt på kalium) og uden calcium samt indeholdende propranolol ($1 \mu\text{M}$). Efter 5 minutters forløb blev en enhedskoncentration på 1 mM calcium sat til denne opløsning, og man overholdt en stabiliseringsperiode på 30 minutter, hvilket tillod præparaterne at opnå en stabil kontraktion.

Derpå blev indgivet kumulative doser af de forbindelser, der skulle afprøves, hvert 30 minut (den tid, der i almindelighed er nødvendig til opnåelse af et fast niveau), indtil den fuldstændige udebliven af kontraktioner provokeret ved hjælp af 1 mM calcium henholdsvis indtil den maksimale koncentration på $30 \mu\text{M}$ af det pågældende produkt. Ved eksperimentets afslutning blev indgivet

en supermaksimal koncentration af papaverin (300 μ M) for at bestemme den maksimale afspænding, som var mulig for hvert enkelt præparat.

De absolutte værdier (udtrykt i gram) af begyndelses-kontraktionen (efter 1 mM CaCl_2) samt kontraktionen efter de forskellige kumulative koncentrationer af de kardilaterende forbindelser opnås, for hver enkelt præparation, ved differencen mellem den minimale kontraktion observeret 30 minutter efter den endelige tilsætning af 300 μ M af papaverin. Den procentvise formindskelse af kontraktionen i forhold til den kontraktion, som er fremprovokeret af 1 mM calcium, beregnes for hver dosering af den pågældende forbindelse og for hvert præparation, og denne individuelle afspændingsprocentandel er middelværdien $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ De opnåede middelværdier (vægtet med reciprok værdien af middelfstandardafvigelsen) analyseres ved hjælp af en matematisk sigmoid-kurve model, og man beregner den molære koncentration, som fremkalder 50% afspænding af responsen over for calcium (CE_{50}).

Som sammenligningsforbindelser anvendes to forbindelser ifølge FR-B1 2 302 739 med formlen



hvor $R=H$ for forbindelsen benævnt SL-A.375 og $R=\text{CH}_3\text{O}$ for forbindelsen benævnt SL-A.601. For forbindelserne ifølge opfindelsen er anvendt de ovenfor angivne numre. Der opnåedes følgende værdier for pCE_{50} :

	Nº	pCE ₅₀	Nº	pCE ₅₀	Nº	pCE ₅₀
	SL-A.375	<5	Nº17	6,04	Nº34	5,81
	SL-B.601	<5	Nº18	6,37	Nº36	6,33
	-----		Nº19	6,72	Nº39	5,70
5	Nº1	5,66	Nº20	6,45	Nº40	5,28
	Nº2	5,92	Nº21	5,44	Nº44	6,16
	Nº3	5,58	Nº22	5,36	Nº45	5,53
	Nº4	6,10	Nº24	5,38	Nº47	5,32
	Nº5	5,37	Nº25	5,98	Nº49	5,33
10	Nº7	6,66	Nº26	6,07	Nº52	5,50
	Nº8	6,17	Nº27	6,03	Nº53	5,76
	Nº9	5,31	Nº28	6,23	Nº55	5,53
	Nº10	5,83	Nº29	5,43	Nº56	5,70
	Nº11	5,65	Nº30	5,78	Nº57	5,25
15	Nº14	5,62	Nº32	5,35	Nº58	5,93
	Nº15	5,90	Nº33	5,53	Nº59	5,65
	Nº16	6,11				

Det vil erindres, at

$$pCE_{50} = -\log CE_{50}$$

20 Eks.: $CE_{50} = 1 \text{ } \mu\text{M} = 10^{-6} \text{ M} \Leftrightarrow pCE_{50} = 6$
 $CE_{50} = 5 \text{ } \mu\text{M} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ M} \Leftrightarrow pCE_{50} = 5,3$
 $CD_{50} > 10 \text{ } \mu\text{M} \Leftrightarrow pCE_{50} < 5$

25 Værdien for CE_{50} for de omhandlede forbindelser er således af størrelsesordenen $1 \text{ } \mu\text{M}$, mens den for forbindelserne ifølge FR patentskrift nr. 2 302 739 er større end $10 \text{ } \mu\text{M}$, som det ses af ovenstående tabel. De kendte forbindelser er derfor uegnede som calcium-antagonister.

30 2. Man bestemte antihypertensions-aktiviteten for de omhandlede forbindelser under anvendelse af den metode, som er angivet af Gérald et Tschirky (Arzneim. Forsch. 1968, 18, 1285). Det systoliske tryk blev målt ved registrering af

pulsen på niveau med caudalarterien. Formindskelsen af trykket er på ca. 30 til 40% efter forløbet af 2 timer og efter forløbet af 4 timer med en dosering på 50 mg/kg indgivet per os.

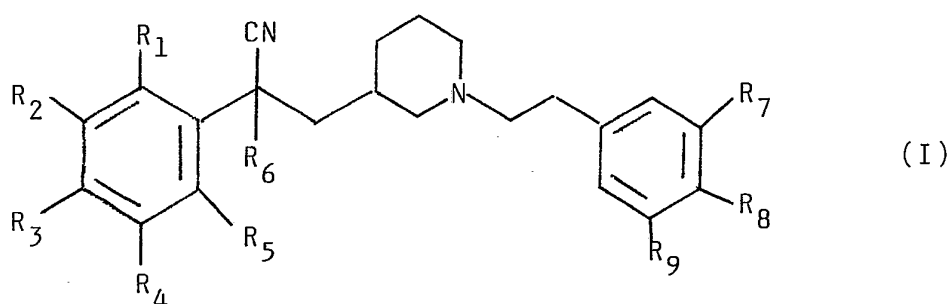
- 5 De omhandlede forbindelser kan anvendes ved behandling af alle de sygdomstilstande, ved hvilke calcium-antagonister kan anvendes, såsom angina pectoris, dysrytmier af supraventrikulær oprindelse, hypertension, cardiomyopathie, myocardisk beskyttelse af patienter udsat for infarkttrisiko, eller
10 som har lidt af en infarkt, hjertestop, cerebrovaskulære ulykker, manier og migræner. De kan ligeledes anvendes inden for det cardio-vaskulære område som antihypertensive midler. De anvendes ved behandling af en hvilken som helst form
15 for essentiel eller sekundær hypertension.

- De omhandlede forbindelser kan foreligge i en hvilken som helst passende form til peroral indgift eller parenteral indgift sammen med et hvilket som
20 helst passende excipients, f.eks. i form af tabletter, gelatinekapsler, kapsler, drikkelige opløsninger eller opløsninger til injektionsbrug.

- Den daglige dosis kan strække sig fra 10 til 500 mg ved peroral indgift eller fra 3 til 50 mg ved
25 parenteral indgift.

P a t e n t k r a v :

1. (1-phenethyl)- α -phenyl-piperidin-3-propannitril-derivater i diastereoisomerform og/eller på enantiomerform, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio, halogen- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, cycloalkyl-alkoxy-alkoxy, eller 2 af disse grupper sammen betegner methy-
lendioxy eller ethylendioxy,

R_6 betegner hydrogen, ligekædet eller forgrenet C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl eller C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, og

R_7 , R_8 og R_9 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller methoxy, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

2. Propannitril-derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at to af grupperne R_1 til R_5 er forskellige fra hydrogen.

3. Propannitril-derivater ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at grupperne R_1 til R_5 uafhængigt af hinanden betegner methoxy, methylthio, methyl, 2-cyclo-

propylmethoxyethoxy, hydrogen, chlor eller fluor, eller to af grupperne R_1 til R_5 tilsammen betegner methylen-dioxy eller ethylendioxy.

5 4. Propannitril-derivater ifølge krav 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_6 er isopropyl, ethyl, cyclo-
pentyl, cyclopropylmethyl eller hydrogen.

5. Propannitril-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_6 er isopropyl.

10 6. Propanniitril-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at to af grupperne R_1 til R_5 beteg-
ner methoxy, methylendioxy eller ethylendioxy, og at
en anden af grupperne R_1 - R_5 betegner hydrogen eller
methoxy, R_6 er isopropyl, R_7 og R_8 begge er methoxy,
samt at R_9 er hydrogen.

15 7. Lægemiddel, anvendeligt som antagonist over for
calcium og som antihypertensionsmiddel, k e n d e -
t e g n e t ved, at det indeholder et propannitril
ifølge ethvert af kravene 1-6.