

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753525 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753525

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.12.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.12.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.06.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.12.1974 US 533642

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Delmar Chemicals Limited, 9321 Airlie Avenue Montreal, Quebec, Canada, KANADA, (CA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kubela, Rudolf, Canada, KANADA, (CA)

2 • do Nascimento, Jose Maria, Portugal, PORTUGALI, (PT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

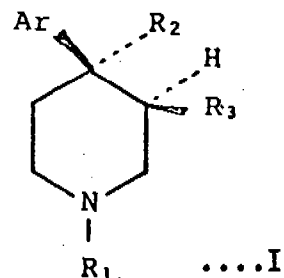
4-aryylipiperidiini johdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

4-arylpiperidinderivater och förfarande för framställning av dessa

Uusia 4-aryylipiperidiini johdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi
Nya 4-arylpiperidinderivat och förfaranden för deras framställning

Tämä keksintö kohdistuu uusiin 4-aryylipiperidiini johdannaisiin, menetelmään niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältäviin seoksiin.

Tämän keksinnön eräänä tarkoituksena on aikaansaada uusia 4-aryyli-3/4-amino-
hydroksipiperidiini johdannaisia yleisestä kaavasta I:



jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi alkenyyli; alempi alkynyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyyliryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyyli-substituoitu tai on kyllästetyn syklisen amiinin jäänös; $-(CH_2)_n-\overset{O}{\underset{||}{C}}-N(R_7)(R_8)$, jossa R_7 ja R_8 yksittäisesti edustavat vetyä; fenyylä valinnaisesti substituoituna halogeenilla; alempaa alkyyliä; tai yhdessä esittävät kyllästettyä alkeeniketjua, jossa on 5 tai 6 rengaseliötä ja valinnaisesti sisältävät happiatomin ketjussa; ja n on 1, 2, 3 tai 4; $-(CH_2)_n-COOH$; $-(CH_2)_n-OH$; $-(CH_2)_n-CO-\text{C}_6\text{H}_4-X$ tai $-(CH_2)_n-\overset{OH}{\underset{|}{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4-X$; jossa X on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; toinen R_2 tai R_3 on syano-, tai vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen ja toinen on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä; tai R_2 on atsidoryhmä, kun R_3 on vapaa

tai suojattu hydroksyyli-ryhmä tai R_2 tai R_3 yhdessä niiden assosioitujen rengashiiliatomien kanssa ovat oksatsepiinirengas ja Ar on aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla sekä näiden happoadditiosuolat yhdessä orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa.

Koska kaavan I mukaisilla yhdisteillä on chiralikeskukset kohdissa C_3 ja C_4 , tulee ammattimiehelle olemaan selvää, että nämä yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeereina ja optisina isomeereina. Tässä esitetyn yleisen kaavan tarkoituksena on käsittää kaikki tällaiset isomeerit joko erotettuina tai d,l seoksina.

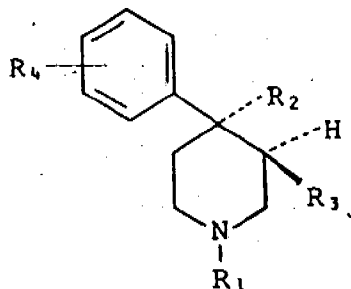
On myöskin huomattava, että substituenttiryhmät R_2 ja R_3 aina ovat trans-asemassa toisiinsa nähden kaavan I mukaisissa yhdisteissä.

Kauttaaltaan tässä selityksessä ilmaiset "alempi alkyyli" ja "alempi asyyli" tarkoittavat alkyyli- ja asyyli-ryhmiä, joissa on enintään kuusi ja sopivimmin enintään neljä hiiliatomia. Esimerkiksi alempiin alkyyliryhmiin kuuluvat metyyli, etyyli, isopropyli, propyyli, butyyli, isobutyyli, sekundäärinen ja tertiäärinen butyyli, pentyyli, isopentyyli ja erilaiset heksyyli-isomeerit. Alempiin asyyli-ryhmiin kuuluvat asetyyli, propionyyli, aminopropyli, jne. sekä aminoalkyyliin kuuluvat aminoetyyli, aminopropyli, aminobutyyli, aminopentyyli ja aminoheksyyli. Ilmaisut alempi aralalkyyli tarkoittaa sellaisia ryhmiä, joissa on enintään kuusi, sopivimmin enintään neljä hiiliatomia alkyyliryhmässä, jolloin esimerkiksi fenyyli-alempi alkyylinä on bensyyli, fenetyyli ja naftyyli-alempi alkyylinä 2-naftyyli-metyyli. Aryyli-ryhmänä Ar voi olla fenyyli ja 1-tai 2-naftyyli, mutta sopivimmin fenyyli, joka voi olla substituoitu kloorilla, bromilla tai fluorilla halogeenina.

Aminoryhmän R_2 :n tai R_3 :n kaava voi olla $-N \begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$ II

jossa R_5 ja R_6 erikseen ovat vety; kyllästetty alisyklinen ryhmä, jossa on 5-7 hiiliatomia ja joka sisältää hapen renkaassa; alempi alkyyli, joka valinnaisesti on substituoitu hydroksyyli-ryhmällä tai kaavan $-COO$ -alempi alkyyli mukaisella esteriryhmällä; alempi asyyli; alempi aralalkyyli, jonka aryyli-ryhmä voi olla substituoitu halogeenilla; tai adamantyyli; tai yhdessä typen kanssa ja valinnaisesti hapen kanssa edustaa 5- tai 6-jaettava heterosyklisiä rengasta. Edullisia heterosyklisiä renkaita, joita esittää kaava

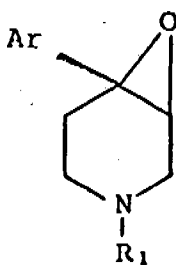
$\begin{array}{c} R_5 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_6 \end{array}$, ovat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini. Tämän keksinnön mukai-
 siin mahdollisiin erityisiin amiinijohdannaisiin kuuluvat ne, joiden amidi-
 ryhmien kaava on $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-CR \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NR'''-CR \end{array}$ ^{IV} mukainen amidi; kaavan
 $-NH-SO_2R^I$ mukainen sulfoniamidijohdannainen tai kaavan $-NH-CO-NHR''$ mukainen
 karbamidijohdannainen, jossa kaavassa R on alempi alkyylili, valinnaisesti
 substituotuna piperidiinillä, di-(alempi alkyylili)amino- tai p-klorofenoksi-
 ryhmällä; furyyli; fenyylili, joka voi olla substituotui halogeenilla, hydroksil-
 la tai metoksilla; R^I on aryyli, erityisesti fenyylili, joka voi olla substi-
 tuotui alemmalla alkyylillä; R'' on vety, alempi alkyylili, alempi sykloalkyyli,
 fenyylili, valinnaisesti substituotuna halogeenilla, alemmalla alkyylillä tai
 trifluorometyyllillä; R''' on sykloalkyyli tai fenyylili-alempi-alkyyli ja R^{IV}
 on alempi alkyylili. Esimerkkejä suoja-hydroksyyli-ryhmistä R₂ ja R₃ mainittakoon
 kaavojen $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC-R \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC-OR \end{array}$ mukaiset vastaavat esterit ja kaavan $-O-R$ mukai-
 set eetterit, joissa kaavoissa R on alempi alkyylili-ryhmä. Kaavan I mukaisten
 yhdisteiden rajoitetun luokan kaava on kaavan III mukainen:



.....III

jossa R₁ on alempi alkyylili tai asyyli; jompikumpi R₂ tai R₃ on edellä määri-
 teltu aminoryhmä $-NR_5R_6$ ja toinen on hydroksi- tai kaavan $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCR \end{array}$ mukainen
 hydroksi- tai esteriryhmä ja R₄ on vety, alempi alkyylili, alempi alkoksi, halo-
 geeni tai CF₃, mutta sopivimmin vety tai alempi alkyylili.

Tämän keksinnön erään lisänakkokohdan mukaan on aikaansaatu menetelmä kaavan
 I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Eräällä menetelmällä voidaan valmista-
 tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä kaavan IV mukaisesta epoksidista:



.....IV

jossa R_1 ja Ar merkitsevät samaa kuin kaavassa I.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet muutetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi reaktiolla, joka käsittää epoksidirenkaan lohkaisemisen. Tämä suoritetaan keksinnön mukaisen menetelmän mukaan reaktiolla ammoniakin, atsidin, syanidin tai primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, jolloin lohkomisaine on valittu aikaansaamaan halutut ryhmät R_2 ja R_3 kaavan I mukaisessa yhdisteessä..

Amiinilohkomisaineella voi olla kaava: $\text{H-N} \begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$ II

jossa R_5 ja R_6 ovat samat kuin edellä on määritelty.

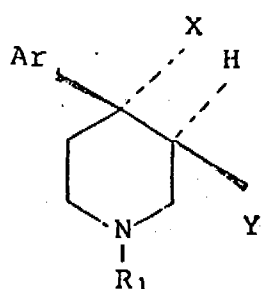
Käytettyä atsidina tai syanidina voi olla alkalimetalliatsidi tai -syanidi, kuten natrium- tai kaliumatsidi ja natrium- tai kaliumsyanidi.

Kuten tullaan huomaamaan, kaavan IV, jossa R_1 on vety, mukaiset yhdisteet ovat sekundäärisiä amiineja ja tietyissä tapauksissa voivat aiheuttaa haitallisia rinnakkaisreaktioita, joihin sisältyy epoksidirenkaan lohkomisen valitulla lohkomisaineella. Tämä tapahtuu todennäköisesti ainoastaan melko huomattavassa laajuudessa, kun lohkomisaine on laadultaan paksua ja mahdollisuus mainittujen ei-haluttujen reaktioiden tapahtumiselle voidaan vähentää suorittamalla reaktio alemmassa lämpötilassa kuin muissa tapauksissa, esimerkiksi vähentää suorittamalla reaktio alemmassa lämpötilassa kuin muissa tapauksissa, esimerkiksi lämpötilassa 100°C verrattuna lämpötilaan $100 - 200^\circ\text{C}$, tavallisesti lämpötilaan noin 150°C . Kuitenkin tällaisissa tapauksissa pidetään parempana valmistaa kaavan I, jossa R_1 on vety, mukaisia haluttuja yhdisteitä lohkomalla kaavan I, jossa R_1 on amiinia suojaava ryhmä, kuten asyyli, mukaisen vastaavan yhdisteen epoksidirengas halutulla lohkomisaineella ja sitten muuttamalla ryhmä R_1 tunnetulla tavalla vedyksi, esimerkiksi hydrolyysillä hapon tai emäksen kanssa.

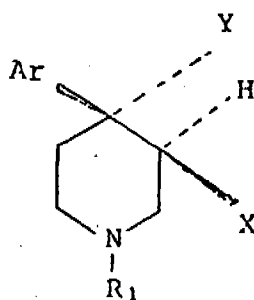
Sitäpaitsi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan yleensä käyttää välituotteina aikaansaattaessa kaavan I mukaisia muita yhdisteitä. Esimerkiksi kaavan I, jossa R_1 on alkyyli tai asyyli, mukaisia yhdisteitä voidaan aikaansaada kaavan I, jossa R_1 on vety, mukaisesta yhdisteestä yksinkertaisesti alkyloimalla tai asyloimalla tunnetuilla standardimenetelmillä käyttäen esimerkiksi alkyylihaloideja tai asyylihaloideja. Kaavan I, jossa R_2 on vapaa aminoryhmä, mukaisia yhdisteitä voidaan saada pelkistämällä tunnettuun tapaan käyttäen esimerkiksi vastaavan atsidin kompleksista metallihydridiä ja substioituja amiineja sekä amiinijohdannaisia voidaan saada vastaavista vapaista aminoyhdisteistä esimerkiksi alkyloimalla käyttäen alkyylihaloideja tai reaktiolla asyylihaloidien kanssa (amidi johdannaisten muodostamiseksi) sulfonyylihalooideista (sulfoniamidi johdannaisten muodostamiseksi) sekä isosyanaateista (karbamidien muodostamiseksi). Vaihtoehtoisesti haluttaessa voidaan valmistaa tiettyjä

johdannaisia suoraan epoksiyhdisteistä. Niinpä esimerkiksi kaavan IV mukaisessa yhdisteessä oleva epoksidirengas voidaan lohkoa amidijohdannaisella, kuten alkalimetallisuolan muodossa olevalla tolueenisulfoniamidilla, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuolalla, mikä antaa tulokseksi kaavan I mukaisen tolueenisulfoniamidiamiinijohdannaisen välittömän muodostumisen. Samoin kaavan I, jossa R_2 tai R_3 on suojaava hydroksyyli-ryhmä, mukaisia yhdisteitä voidaan saada vastaavasta vapaasta hydroksyyliyhdisteestä esimerkiksi tunnettuun tapaan esteröimällä tai eetteröimällä.

Kuten helposti havaitaan, edellä esitetty kaava käsittää muun muassa kaksi ryhmää amino-alkoholirakenteista isomeeria, nimittäin seuraavien yleisten kaavojen Ia ja Ib mukaiset isomeerit:



Ia



Ib

joissa R_1 ja Ar on laajasti edellä määritelty ja X on R_2 :n tai R_3 :n tapauksessa vapaa tai suojaava hydroksyyli-ryhmä ja Y on R_2 :n ja R_3 :n tapauksessa syano tai vapaa amiini tai niiden johdannainen.

Kaava I käsittää myöskin edellä esitetyn kaavan Ib mukaiset yhdisteet, mutta niissä Y on atsidi.

Kaavan IV mukaisten 3,4-epoksipiperidiinien epoksirenkaan lohkominen antaa tulokseksi yleensä molempia tällaisen rakenteen omaavia isomeereja, mutta molempien isomeerien suhteelliset määrät vaihtelevat riippuen R_1 substituentin laadusta ja pienessä määrässä mahdollisesti läsnäolevasta liuottimesta, jossa reaktio tapahtuu ja myöskin lohkomisaineen steerisistä ominaisuuksista.

Kuitenkin määrävänä tekijänä määrättäessä näiden kahden isomeerin suhteellisia osuuksia on steeriset ominaisuudet, ts. lohkomisaineen massa.

Kuitenkin näiden kahden isomeerin suhteellisten määrien osuuksien määrittämiseen liittyvänä määrävänä tekijänä ovat steeriset ominaisuudet, ts. lohkomisaineen massa.

Jos esimerkiksi kaavan IV mukaisen yhdisteen epoksirenkaan lohkominen suoritetaan atsidilla, saadaan ainoastaan isomeeria Ib. Samat isomeerit ovat vallitsevia suuressa määrässä, jos käytetään ei-ehkäisevää amiinia, jonka kaava on H_2NCH_2-R , jossa R on esimerkiksi alkyyli-, aralkyyli-, jolloin

tällaisen yhdisteen tyypillisenä esimerkkinä on bensyyliamiini jne. Kaikissa näissä tapauksissa nukleofiilinen hyökkäys on vallitsevana piperidiinirenkaan tertiääriseen hiiliatomiin.

Jos tarvitaan isomeeria Ib, jossa Y on vapaa aminoryhmä, saadaan tämä helposti pelkistämällä vastaava atsidi tunnetuilla menetelmillä.

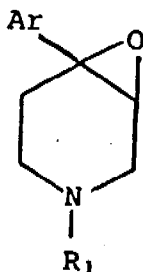
Kooltaan tai massaltaan keskisuuri syanidi tai amiini, kuten pyrrolidiini, dimetyyliamiini ja hydroksietyyli- ja metyyliamiini antaa tulokseksi näiden kahden mahdollisen isomeerin suunnilleen yhden suhde yhteen seoksen muodostumisen. Tällaisissa tapauksissa piperidiinirenkaan tertiääriset ja sekundääriset hiiliatomit ovat suosiollisena paikkana nukleofiilisen reagenssin hyökkäykselle.

Lopuksi suuret amiinit, kuten amino-adamantaani, morfoliinipiperidiini ja tertiäärinen butyyliamiini sekä yllättäen ammoniakki, esimerkiksi vesiliuoksena antaa tulokseksi kaavan Ia mukaisen isomeerin vallitsevuuden, jolloin suosiollinen hyökkäyskohta on epoksidirenkaan sekundäärinen hiiliatomi.

Jos jokaisessa erityisessä reaktiossa tuotteena saatu isomeerien seos ei ole käytettävässä muodossa johtuen yhden tai useamman isomeerin ei-halutusta läsnäolosta, voidaan isomeerit erottaa standardimenetelmillä käyttäen tavallisesti näiden isomeerien fysikaalisten ja/tai kemiallisten ominaisuuksien eroavaisuuksia, kuten suhteellisia liukoisuuksia, erilaisia toistokiteytysnopeuksia ja erilaisia pysymisnopeuksia kromatografisissa erotusprosesseissa, kuten pylväskromatografiassa.

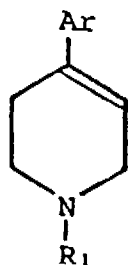
Kaavan I mukaiset 4-aryylipiperidiinit muodostavat happoadditiosuoloja erilaisten epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja tällaiset suolat kuuluvat tämän keksinnön puitteisiin. Erityisen mielenkiintoisia ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, jotka tavallisesti ovat sopivampia käsitellä kuin kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet. Happoihin, jotka muodostavat tällaisia suoloja, kuuluvat suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, etikkahappo, maleiinihappo, fumariinihappo, viinihappo, meripihkahappo, sitruunahappo, kamferisulfonihappo, etaanisulfonihappo, askorbiinihappo ja maitohappo.

Kaavan IV lähtöaineista, nimittäin seuraavan kaavan IV mukaisista 3,4-epoksi-piperidiineistä



....IV

on tunnettu yhdiste, jossa R_1 on metyyli ja Ar on fenyyli ja joka on selitetty kirjallisuudessa yhdessä sen valmistuksen kanssa. Muita kaavan IV, jossa Ar ja R_1 on jo edellä määritelty, mukaisia yhdisteitä valmistetaan analogisella tavalla. Niitä voidaan saada esimerkiksi epoksoimalla kaavan V mukaisia yhdisteitä

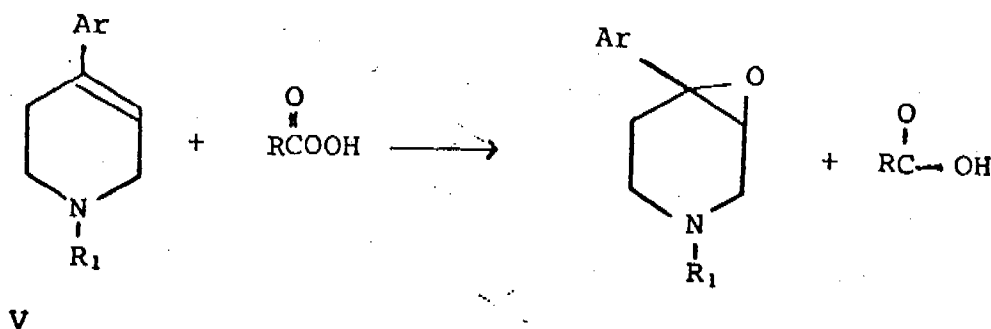


.....V

jossa R_1 ja Ar on edellä määritelty.

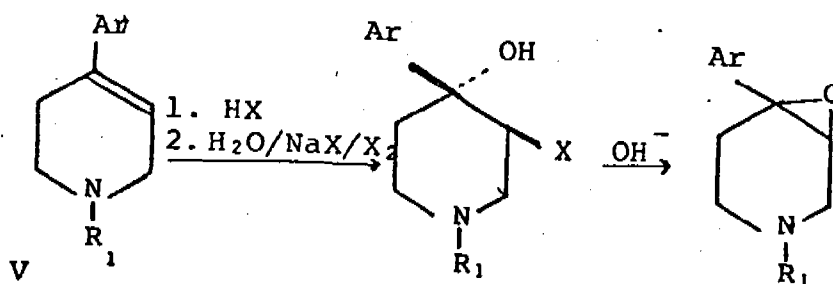
Epoksoiminen voidaan suorittaa eri tavoin, esimerkiksi:

1) hapetus käyttäen seuraavan kaavan mukaista perkarbonihappoa:



jossa R_1 on asyyli ja Ar on edellä määritelty tai

2) halogeenihydriinistä seuraavan kaavan mukaisen emäksen läsnäollessa:



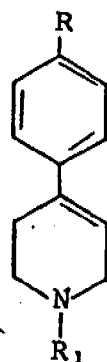
jossa R_1 on vety, ts. typpi on luonteeltaan emäksinen ja X on halogeeni.

Kuitenkin kokenut kemisti voi helposti valita sopivan menetelmän epoksoimis-
ta varten siten, että ei-haluttujen sivureaktioiden mahdollisuus tulee väl-

tetyksi. Kun esimerkiksi edellä esitettyssä kaavassa V R_1 on asyyli, käytetään sopivimmin ei-halogeenihydriinitietä johtuen sekoitettavien reagenssien haitallisista vaikutuksista asyyli-ryhmään. Tällaisissa tapauksissa epoksoiminen suoritetaan hyvin edullisesti käyttäen perkarbonihappoa tai vaihtoehtoisesti R_1 ollessa vety epoksiyhdiste voidaan valmistaa käyttäen menetelmää 2 ja tämä yhdiste asyloidaan myöhemmin haluttaessa tunnetuilla menetelmillä, kuten edellä on esitetty.

Helposti havaitaan, että yleensä mainittuja epoksiyhdisteitä, R_1 :n ollessa muu kuin vety, voidaan saada vastaavista epoksiyhdisteistä, joissa R_1 on vety, alkyloimalla, asyloimalla jne tunnetulla tavalla viimeksi mainittuja yhdisteitä.

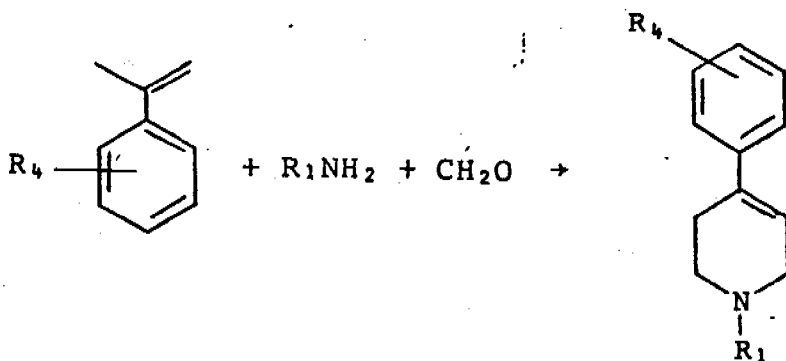
Tietyt kaavan V mukaiset 4-aryyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiinit, jotka nimittäin ovat seuraavan kaavan VI mukaisia:



.....VI

jossa R on vety tai metyyli ja R_1 on erilaisia hiilivetyryhmiä, ovat tunnettuja yhdisteitä, joita ja joiden valmistusmenetelmää on selitetty esimerkiksi julkaisussa J.A.C.S. (1956) niden 78, sivuilla 425-428. Mikä tahansa kaavan V mukainen yhdiste voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin tunnetut yhdisteet valitsemalla luonnollisesti sopivasti lähtöaine.

Vaihtoehtoinen menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar on fenyyliryhmä, käsittää formaldehydin, sopivasti substituoidun α -metyyli-styreenin ja amiinin reaktion seuraavan kaavan mukaan:



jossa R_1 :llä ja R_4 :llä on edellä määritelty merkitys ja amiini R_1NH_2 on happo-additiosuolan muodossa.

Jälleen voidaan yhdisteet, joissa substituentti R_1 on vety, muuttaa yhdisteiksi, joissa R_1 on muu kuin vety, edellä esitetyillä tunnetuilla standardimenetelmillä.

Tämän keksinnön mukaisilla uusilla 4-aryylipiperidiineillä on arvokkaita biologisia ominaisuuksia ja yleensä niillä on aktiivisuus, joka on määritetty standardikokeilla, jotka osoittavat mahdollisuuden käyttää niitä ainakin seuraaviin tarkoituksiin: sisällisesti rauhoittavina aineina, "antihistamiini", "intestinal relaxant", "antihistamine", "anticholinergenic", "uterine relaxant", "local anesthetic", "anticonvulsant", ja "diuretic". Esimerkiksi kaavan I mukaisilla yhdisteillä, kun niitä on annettu hiirille, on yleensä todettu olevan huomattava stimuloiva vaikutus keskushermostoon, mikä osoittaa äärimmäistä antidepressanttia ja samanlaista kliinistä käyttöä ihmisissä.

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto saaduista tuloksista, kun muutamien edellä mainitun kaavan Ia mukaisten erittäin edullisten yhdisteiden antidepressiivinen vaikutus määriteltiin käyttäen standarditutkimusmenetelmiä (kts. vrt. R.A. Turner, P. Hebborn, Screening Methods in Pharmacology, nide II, Acad. Pr., N.Y., London, 1971, siv. 214). Reserpiiniä käytettiin aikaansaamaan ptosis ja koeyhdisteitä nautittiin suun kautta. Koetulokset, jotka samassa kokeessa saatiin tunnetulla antidepressantti-imipramiinilla, on esitetty vertailun vuoksi. Tuloksia suurempia kuin kolme pidetään farmakologisesti merkittävinä.

YHDISTE	Annos mg/kg	Vaikutus
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-hydroksi-3-(morfolino)piperidiini	25	6
	10	5
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(N-adamantyyliamino)piperidiini	25	5
	10	5
1-metyyli-4-fenyyli-4-propionyylioksi-3-(4-morfolino)piperidiini	25	9
	10	6
	5	5
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-pyrrolidinyyli)piperidiini	25	7
	10	5

YHDISTE	Annos mg/kg	Vaikutus
1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3- (1-pyrrolidinyyli)piperidiini	25 10 5	9 7 6
1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3- (1-piperidinyyli)piperasiini	10 5 2.5	9 9 5
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3- [(2'-hydroksietyylimetyyli) amino] piperidiini	25	5
Imipramiini	25 5	4 1

Voidaan havaita, että tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antidepressiivis-
tä vaikutusta voidaan pitää hyvin edullisena verrattuna tunnettuun lääke-
imipramiiniin nähden ja tämä vaikutus aikaansaadaan yleiseen kaavan I edulliseen
luokkaan kuuluvilla yhdisteillä.

Kaavan Ib mukaisilla yhdisteillä, kuten 1-metyyli-4-fenyyli-4-bensyyliamino-
3-hydroksi-piperidiinillä on todettu olevan muun muassa paikallista anesteet-
tista ja antiarhythmistä vaikutusta.

Tämän keksinnön erään näkökohdan mukaan on aikaansaatava farmaseuttinen koostu-
mus, joka sisältää oleellisesti vaikuttavana aineosana ainakin yhtä kaavan
I mukaista aktiivista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
happoadditiosuolaa yhdessä sitä varten tarkoitetun farmaseuttisesti hyväksyt-
tävän kantoaineen kanssa.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet annostetaan sopivimmin suun kautta, perä-
suolen kautta tai suonensisäisesti. Edullisesti yhdiste on annostusyksikkö-
muotona, joka soveltuu haluttuun annostustapaan. Niinpä esimerkiksi annostus-
yksikkönä voi olla tabletti, kapseli, pilleri, pulveri, rae, vohveli, elik-
siiri, peräpuikko tai suspension mitattu määrä, liuos, siirappi tai edellä
olevien eritellyt monikerrat. Termi "annostusyksikkömuoto", jota on käytetty
tässä selityksessä ja patenttivaatimuksissa, tarkoittaa fysikaalisesti eroi-
tettuja yksiköitä, jotka soveltuvat yksikköannoksiksi ihmisille ja eläimille,
jolloin jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa ainetta
laskettuna aikaansaamaan halutun terapeuttisen vaikutuksen liuoksena tai muul-
la tavalla yhteydessä farmaseuttisen kantoaineen kanssa ja jolloin vaikutta-
van aineosan määrä on sellainen, että yksi tai useampi yksikkö tavallisesti

tarvitaan yhtä ainoata terapeuttista annostusta varten tai että lohkaistavien yksiköiden, kuten uurrettujen tablettien tapauksessa ainakin osa, kuten puolisko tai neljäsosa lohkaistavasta yksiköstä tarvitaan yhtä terapeuttista annostusta varten.

Tavallisesti keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät vaikuttavaa aineosaa määrän ainakin 0.5 paino-% laskettuna koostumuksen kokonaispainosta eikä enempää kuin 95 paino-%. Sopivasti keksinnön mukaiset koostumukset, kun ne ovat annostusyksikkömuodossa sisältävät 0.5 - 100 mg, ja sopivimmin 5-50 mg kaavan I mukaista vaikuttavaa ainesosaa.

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset tulevat tavallisesti sisältämään ainakin kaavan I mukaista yhdistettä, edullisesti kaavan III mukaista yhdistettä ja edullisimmin kaavassa Ia määriteltujen edullisten ryhmien mukaista yhdistettä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa sekoitettuna kantoaineen kanssa tai laimennettuna kantoaineella tai suljettuna tai kapseloituna kapselin, pussin, kääreen, paperipäällysteen tai muun säiliön sisään. Kantoaineena, joka toimii terapeuttisesti vaikuttavan aineosan kuljetusaineena, indifferenttisena lääkeaineen kantimena tai laimennusaineena, voi olla kiinteä tai puolijähmeä aine tai steriilineneste.

Muutamina esimerkkeinä kantoaineesta, jota voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa, mainittakoon laktoosi, dekstroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, kuten vehnä-, maissi-, ohra- ja perunatärkkelys, arabikumi, kalsiumfosfaatti, parafiiniöljy, kaakaovoi, kaakaoöljy, alginaatti, dragantti, gelatiini, siirappi B.P., metyyliiselluloosa, polyoksiteenisorbitaanimonolauraatti sekä metyyli- ja propyylihydroksibensoaatit. Kantoaineen valinnan määrää sopiva annostusmuoto, yhdisteen ja farmaseuttisen standardikäytännön mukainen liukoisuus, jonka käytännön E.W. Martin ja E.F. Cook on hyvin selvästi esittäneet julkaisussa "Remington's Practice of Pharmacy", joka on tämän alan hyvin tunnettu viiteteos. Tablettien tapauksessa voidaan voiteluvainetta johtaa pulveroitujen aineosien liisteytymisen ja sitoutumisen estämiseksi tabletoimiskoneen matriisiin ja patriisiin. Tätä tarkoitusta varten voidaan käyttää esimerkiksi talkkia, aluminium-, magnesium- tai kalsiumstearaatteja tai polyeteeniglykoleita, sopivan molekyylipainon omaavaa "Carbowaxes"ia (rekisteröity tavaramerkki).

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää vaikuttavan 4-aryylipiperidiiniaineosan lisäksi yhtä tai useampaa muuta fysiologisesti vaikuttavaa aineosaa, joka aikaansaa haluttuja täydentäviä vaikutuksia.

Tämän keksinnön mukaisten sopivien farmaseuttisten koostumusten esimerkkejä esitetään seuraavassa tarkoituksella ymmärtää paremmin keksinnön tätä näkökohtaa.

Koostumukset

Koostumus 1

Suun kautta nautittavilla sokeripäällysteisillä tableteilla voi olla seuraava koostumus, jolloin tabletit on valmistettu tavalliseen tapaan.

<u>Aineosa</u>	<u>Määrä (mg)</u>
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(N-aminoadamantyyli)piperidiini	25
Laktoosi	60
Tärkkelys	50
Sokeri	75
Talkki	5
Arabikumi	5

Koostumus 2

Kapseleilla, jotka on tehty tavalliseen tapaan, voi olla seuraava koostumus:

<u>Aineosa</u>	<u>Määrä (mg)</u>
1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini	5
Laktoosi	145

On huomattava, että edellä esitetyt erityiset yhdisteet voidaan korvata muilla vaikuttavilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä, kuten 1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-pyrrolidinyylipiperidiinillä.

Kuten edellä on mainittu, tämän keksinnön mukaan on todettu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita biologisia ominaisuuksia, koska tällaisilla yhdisteillä on perustavaa laatua olevat käyttöominaisuudet esimerkiksi kehittämään antidepressiivisiä vaikutuksia keskushermostoon. Yhdisteillä, joilla on tällainen vaikutus, on hyvin arvokasta terapeuttista käyttöä mahdollisina lääkeaineina farmaseuttisten koostumusten muodossa aikaansaattaessa edullisia vaikutuksia keskushermostoon, kun niitä annostetaan ihmisille ja eläimille. Niinpä vaikutuksia voidaan aikaansaada ihmisten ja eläinten keskushermostoon annostamalla kaavan I (sopivasti kaavan III ja erityisesti kaavar Ia) mukaisen yhden tai useamman vaikuttavan yhdisteen terapeuttisesti tehokas annos, jolloin käsitellään CNS-oireita, riippuen vastaanottajan iästä, terveydestä ja painosta, oireen laadusta, käsittelyn samanaikaaisuudesta ja erityisesti halutun vaikutuksen tarkasta luonteesta. Käytännössä on pohjauttu eläinten, varsinkin hiirien farmakologisiin standardikokeisiin, jolloin on huomattu, että tämän keksinnön mukaisten vaikuttavien yhdisteiden annostukset 1-100 mg per kg eläinten painoa tavallisesti tulee aikaansaamaan edellä mainitun CNS-vaikutuksen (et) yleensä ilman mitään merkkejä sivuvaikutuksista.

Tätä keksintöä selitetään lähemmin viitaten seuraaviin erityisiin esimerkkeihin, jotka kuitenkin eivät rajoita keksintöä.

Esimerkki 1

1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-piperidyyli)-piperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka sisältää 2.81 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä ja 1.5. g piperidiiniä 10 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C:ssa öljykylvyssä yön yli (18 tuntia). Toistetussa kokeessa huomattiin 3 tunnin kuumennuksen 140°C:ssa antavan saman tuloksen. Sitten reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin 25 ml vettä ja sen jälkeen uutettiin kolme kertaa samalla tilavuudella meteenikloridia jokaisessa tapauksessa. Näin saadut orgaaniset jakeet pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin lopuksi tyhjössä, jolloin saatiin 3.61 g raakaa 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-piperidyyli)-piperidiiniä hartsimaisena jäännöksenä, joka liuotettiin etyyliasettaattiin ja suodatettiin silikageelikerroksen läpi.

Sitten tämä yhdiste muutettiin sen monohydrokloridiksi muodostamalla liuos metanoliin, lisäämällä yksi ekvivalentti N HCl ja haihduttamalla saatu liuos kuiviin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin lisäosuudet etanolia ja saatu liuos haihdutettiin joka kerran kuiviin. Lopullisen jäännöksen, joka oli haluttua hydrokloridia, asetonista toistokiteyttämisen jälkeen sulamispiste oli 241-2°C. Vapaan emäksen todettiin olevan puhdasta t.l.c-kromatografiolla, infrapuna-kirjoanalyysillä ja NMR:llä. Hydrokloridin rakenne todettiin oikeaksi NMR-kirjoanalyysillä ja alkuaineanalyysillä. Hydrokloridisuolan alkuaineanalyysin todettiin olevan seuraava:

	C	H	N	Cl
Laskettu	65.68	8.76	9.01	11.41
Todettu	65.48	8.57	8.72	11.62

Esimerkki 2

1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(1-piperidyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi. Liuos, joka sisälsi 0.9 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-piperidyyli)-piperidiini-hydrokloridia 10 ml:ssa vettä, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla, uutettiin meteenikloridilla ja orgaaninen jae haihdutettiin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin 2 ml pyridiiniä ja 1 ml etikkahappoanhydridiä ja saatu liuos jätettiin tunniksi ympäristön lämpötilaan. Sitten liuokseen lisättiin yksi osa vettä ja yhdistetyn liuoksen yhden tunnin sekoittamisen jälkeen se tehtiin uudelleen emäksiseksi natriumkarbonaatilla, uutettiin meteenikloridilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 0.50 g haluttua vapaata emä-

tuotetta. Vapaa emäs muutettiin sen hydrokloridiksi esimerkissä 1 selitetyllä tavalla ja saadun 1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(1-piperidyyli)piperidiinihydrokloridin sulamispiste oli 177-8°C.

Tuote todettiin puhtaaksi t.l.c-analyysillä ja rakenne vahvistettiin infra-puna- ja N.M.R.-kirjoanalyysillä.

Esimerkki 3

1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 2.7 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä ja 1.5 g morfoliinia liuoksena 3 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C:ssa öljykylvyssä kolmen tunnin ajan. Sitten reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin 5 ml vettä, minkä jälkeen saatiin 2.84 g haluttua vapaata emästä kiteisessä muodossa. Asetonieetteristä toistokiteyttämisen jälkeen saadun analyytisen koe-erän sulamispiste oli 154-6°C.

Käyttämällä esimerkissä 1 selitettyä tapaa valmistettiin 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiinihydrokloridia ja sen sulamispisteen todettiin olevan 239-40°C.

Alkuaineanalyysi:

	C	H	N	Cl
Laskettu	61.42	8.06	8.96	11.35
Todettu	61.11	8.37	8.85	11.85

Esimerkki 4

1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

1.5 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä liuotettiin 3 ml:aan etikkahappoanhydridiä ja saatu liuos lämmitettiin lämpötilaan 60 °C viiden minuutin aikana. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä reaktioseokseen, jolloin natriumkarbonaatilla emäksiseksi tekemisen jälkeen saatiin sakkana 1.6 g haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä kiteisessä muodossa. Metanolista toistokiteyttämisen jälkeen koe-erän sulamispiste oli 119-120°C.

Käyttämällä esimerkissä 1 selitettyä tapaa saatiin vastaavaa hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 186-7°C.

Esimerkki 5

1-metyyli-4-fenyyli-4-propionyli-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

Liuos, joka sisälsi 1.5 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)-piperidiiniä ja 0.1 ml BF_3 -eteraattia 48%:sena kompleksina 2 ml:ssa propionihappoanhydridiä, lämmitettiin lämpötilaan 60°C viiden minuutin aikana. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin jätä ja liuos jätettiin seisomaan yön yli. Sitten liuos tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla, uutettiin kolme kertaa meteenikloridilla, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin lopuksi kuiviin. Tällöin saatiin 1.6 g öljymäistä jäänöstä, jonka todettiin infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysillä olevan haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-propionyli-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä.

Käyttäen esimerkissä 1 selitettyä tapaa vapaa emäs muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi, joka toistokiteytettiin etyyliasetaatista kiteinä, joiden sulamispiste oli $160-3^\circ\text{C}$.

Esimerkki 6

1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(N-adamantyyliamino)piperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1.5 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä ja 1.5 g aminoadamantaania 5 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C :ssa öljykylvyssä yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin 5 ml vettä, jolloin sakka muodostui. Reaktioseos uutettiin meteenikloridilla kolme kertaa. Näin saadut orgaaniset jakeet pestiin natriumkloridilla, kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin lopuksi, jolloin saatiin 2.83 g haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(N-aminoadamantyyli)piperidiiniä, jonka sulamispiste heksaanista osittain toistokiteyttämisen jälkeen oli $92-94^\circ\text{C}$.

Käyttäen esimerkissä 1 selitettyä tapaa vapaa emäs muutettiin sen hydrokloridiksi jonka sulamispiste oli $220-2^\circ\text{C}$.

Esimerkki 7

(a) 1-metyyli-4-fenyyli-4-(1-pyrrolidinyyli)-3-hydroksipiperidiini

Seosta, joka sisälsi 3.8 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä ja 1.6 g pyrrolidiiniä 10 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin yön yli 150°C :ssa, vaikka toistettu koe on osoittanut, että kolmen tunnin lämmitys on riittävä. Jäähdyttämisen jälkeen saatua liuosta käsiteltiin siten kuin on selitetty esimerkissä 1, jolloin saatiin 4.6 g jäänöstä. Tämä jäänös liuotettiin asetoniin ja seisomisen jälkeen saatiin 0.81 g kiteistä ainetta, jonka sulamispiste oli $149-51^\circ\text{C}$. T.L.C.-infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysi osoittivat yhdisteen olevan puhdasta ja 1-metyyli-4-fenyyli-4-(1-pyrrolidinyyli)-3-hydroksipiperidiiniä.

(b) 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-pyrrolidinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

Edellä esitetystä osasta (a) saatu emäliuos haihdutettiin kuiviin kiteisen sakan poistamisen jälkeen, jolloin saatiin tuotetta, jonka infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysi osoitti olevan 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-pyrrolidinyyli) piperidiiniä, jonka sulamispiste eri toistokiteyttämisten jälkeen oli 110°C.

Käyttäen esimerkissä 1 selitettyä tapaa vapaa emäs muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi, jonka rakenne vahvistettiin infrapunakirjoanalyysillä ja jonka sulamispiste useiden toistokiteytysten jälkeen oli 186-8°C.

Esimerkki 8

1-metyyli-4-fenyyli-4-(N-bensyyliamino)-3-hydroksipiperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 3.7 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä, 2.5 g bensyyliamiinia ja 10 ml. eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C:ssa öljykylvyssä yön yli. Käsittelyn jälkeen esimerkissä 1 selitetyllä tavalla saatiin 5.45 g jätännöstä, josta eristettiin 4.11 g haluttua vapaata emästä 1-metyyli-4-fenyyli-4-(N-bensyyliamino)-3-hydroksipiperidiiniä, jolloin tämän yhdisteen sulamispiste oli 162-4°C.

Käyttäen esimerkissä 1 selitettyä tapaa vapaa emäs muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli 191-3°C.

Molempien näiden yhdisteiden rakenne vahvistettiin infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysillä ja alkuaineanalyysillä, joka vapaalle emäkselle oli seuraava.

Alkuaineanalyysi:

N: 9.45

N: 9.61

Esimerkki 9

1-metyyli-4-fenyyli-4-atsidi-3-hydroksipiperidiini

1.4 g natriumatsidia (NaN_3) 6 ml:ssa vettä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 3.6 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä 20 ml:ssa dioksaania ja saatua yhdistettyä liuosta palautusjäähdytettiin kahden tunnin ajan. Sitten lisättiin vielä 1.4 g NaN_3 :a 6 ml:ssa vettä ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin yön yli. Jäähdyttämisen jälkeen saatiin 3.2. g kiteistä haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-atsido-3-hydroksipiperidiiniä, jonka sulamispiste oli 170-71°C.

Tämän yhdisteen rakenne todettiin oikeaksi infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysillä sekä alkuaineanalyysillä ja sen yhteys johdannaisen kanssa on esitetty seura-

vissa esimerkeissä 10-13.

Alkuaineanalyysi:	C	H	N
Laskettu	62.05	6.96	24.12.
Todettu	62.02	7.19	23.87

Esimerkki 10

1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiini ja sen hydrokloridi

0.95 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-atsido-3-hydroksipiperidiiniä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0.7 g litiumaluminiumhydridiä 50 ml:ssa eetteriä ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 6 tunnin ajan. Sitten lisättiin etyyliasetaatia litiumaluminiumhydridin ylimäärän hävittämiseksi ja vettä lisättiin hitaasti siksi, kunnes mitään sakkaa ei enää muodostunut. Saatu suspensio uutettiin useaan kertaan meteenikloridilla. Kuivauksen jälkeen natriumsulfatilla suodatettiin ja haihdutettiin meteenikloridiliuos kuiviin, jolloin saatiin 0.43 g kiteistä jäännöstä, jonka infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysillä todettiin olevan 1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiiniä, jonka sulamispiste oli 148-9°C.

Alkuaineanalyysi:

	N
Laskettu	13.58
Todettu	13.67

Käyttäen esimerkissä 1 selitettyä tapaa vapaa emäs muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli 176-8°C.

Esimerkki 11

1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiini

Liuosta, joka sisälsi 2 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-atsido-3-hydroksipiperidiiniä 20 ml:ssa metanolia, hydrattiin 12 tunnin ajan paineessa 2.1 kp/cm², jolloin läsnä oli 100 mg katalyyttiä, joka sisälsi 5% palladiumia hiilessä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja jäljellä oleva liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1.8 g haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiiniä, joka infrapuna jne. kirjoanalyysillä osoittautui olevan identtinen esimerkin 10 mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 12

1-metyyli-4-fenyyli-4-N-bensyyllideeni-imino-3-hydroksipiperidiini

160 mg bensaldehydiä lisättiin 2.8 grammaan 1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiiniä liuotettuna 5 ml:an metanolia. Kiteinen sakka alkoi muodostua 10 minuutin kuluttua ja saostuminen oli päättynyt tunnin kuluttua. Näin muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla ja osoittautuivat analyysin

jälkeen 1-metyyli-4-fenyyli-4-N-bensylideeni-imino-3-hydroksipiperidiiniksi, jonka sulamispiste oli 187-9°C.

Esimerkki 13

1-metyyli-4-fenyyli-4-N-bensyyliamini-3-hydroksipiperidiini

1.4 g 1-metyyli-4-fenyyli-N-bensylideeni-imino-3-hydroksipiperidiiniä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0.7 g litiumaluminiumhydridiä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania ja saatua liuosta palautusjäähdytettiin varovasti kolmen tunnin ajan. Etyyliasetaatin lisäys hävitti litiumaluminiumhydridin ylimäärän ja vettä lisättiin hitaasti siksi, kunnes mitään sakkaa ei enää muodostunut. Saatua suspensio uutettiin useita kertoja meteenikloridissa ja orgaaniset jakeet kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin aineenkiteitä, joka sulamispiste ja infrapunakirjoanalyysin perusteella osoittautui olevan identtinen esimerkissä 8 selitetyn yhdisteen kanssa, ts. 1-metyyli-4-fenyyli-4-N-bensyyli-amini-3-hydroksipiperidiiniä.

Esimerkki 14

Trans-pyrido [3,4,-b] -7-metyyli-4-okso-perhydro-9a-fenyyli-1,5-oksatsepiini

0.5 g juuri tislattua metakrylaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1 gramman 1-metyyli-4-fenyyli-4-amino-3-hydroksipiperidiiniä 5 ml:ssa metanolia ja saadun liuoksen annettiin seisoa kaksi päivää ympäristön lämpötilassa. Liuoksen haihduttamisen jälkeen saatiin 1.4 g kiteistä tuotetta, jonka sulamispiste oli 148-50°C ja jonka infrapuna- ja NMR-kirjoanalyysin sekä alkuaineanalyysin perusteella todettiin olevan haluttua trans-pyrido-[3,4-b] -7-metyyli-4-okso-perhydro-9a-fenyyli-1,5-oksatsepiiniä.

Esimerkki 15

1-metyyli-4-fenyyli-4-syano-3-hydroksipiperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1.9 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä, 600 mg NaCN ja 5 ml eteeniglykolia, kuumennettiin 120°C:ssa yön yli öljykylvyssä. Toistettu koe osoitti, että voidaan käyttää suuresti lyhennettyä kuumennusaikaa ja todellisuudessa 15 minuuttia todettiin olevan riittävä. Saatua liuos jäähdytettiin, jolloin saatiin 0.78 g tuotetta, joka suodattamalla erottamisen jälkeen toistokiteytettiin metanolista. Halutun tuotteen sulamispiste oli 215-8°C. Reaktio suolahapon kanssa tavalliseen tapaan antoi vastaavaa hydrokloridisuolaa, jonka sulamispiste oli 238-40°C.

Esimerkki 16

1-metyyli-4-fenyyli-4-syano-3-asetoksi-piperidiini ja sen hydrokloridi

1.5 g 1-metyyli-4-fenyyli-4-syano-3-hydroksipiperidiiniä liuotettiin seokseen,

joka sisälsi 2 ml pyridiiniä ja 2 ml etikkahappoanhydridiä, jolloin saatu seos jätettiin seisomaan huoneen lämpötilassa yhdeksi tunniksi. Sitten lisättiin yksi osa vettä reaktioseokseen, jota sen jälkeen sekoitettiin lisäksi yksi tunti. Käytettiin esimerkissä 4 selitettyä käsittelymenetelmää, jolloin saatiin 0.8 g haluttua 1-metyyli-4-fenyyli-4-syano-3-asetoksi-piperidiiniä. Reaktio suolahapon kanssa tavalliseen tapaan antoi vastaavaa hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 243-50°C.

Esimerkki 17

1-metyyli-3-amino-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiini ja sen hydrokloridi
1.9 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä sekoitettiin 20 ml:ssa väkevää vesipitoista ammoniakkia ja seosta kuumennettiin 18 tuntia paineastias-
sa (öljykylpylämpötila 120-40°C). Toistettu koe osoitti, että ainoastaan 3
tunnin kuumennus oli riittävä saman tuloksen saavuttamiseksi. Jäähdyttämisen
jälkeen ammoniakkiliuos haihdutettiin kuiviin. Jäännös toistokiteytettiin
asetonista, jolloin saatiin 1.2 g haluttua yhdistettä, jonka sulamispiste
oli 136-8 °C.

Vapaa emäs muutettiin tavalliseen tapaan sen hydrokloridiksi, jolloin suolan
sulamispiste oli 186-8°C.

Alkuaineanalyysi:

	C	H	N	Cl
Laskettu	59.37	7.89	11.54	14.60
Todettu	59.26	8.03	11.15	14.40

Esimerkki 18

1-metyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-3-(N'-fenyylikarbamido)piperidiini

500 mg 1-metyyli-3-amino-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiiniä liuotettiin 5 ml:an
meteenikloridia ja seokseen lisättiin 260 mg fenyyli-isosyanaattia huoneen
lämpötilassa. 15 minuutin sekoituksen jälkeen reaktio oli päättynyt, kuten
tl.c. osoitti. Liuotin erotettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin etanoliin ja
lisättiin 2.5 ml 1N suolahappoa. Liuotin haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja
jäännös toistokiteytettiin asetonista. Saatiin 750 mg haluttua kiteistä tuo-
tetta, jonka sulamispiste toistokiteyttämisen jälkeen oli 223-5°C.

Esimerkki 19

1-metyyli-4-hydroksi-4-fenyyli-3-(N-p-tolueenisulfoniamido)piperidiini ja sen
hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1.9 g 1-metyyli-4-fenyyli-3,4-epoksipiperidiiniä, 4 ml
eteeniglykolia ja 3.0 g p-tolueenisulfoniamidin kaliumsuolaa, sekoitettiin
130°C:ssa 18 tuntia. Liuotin poistettiin osittain tyhjössä, jäännös laimen-

nettiin vedellä ja uutettiin sitten meteenikloridissa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäi jäljelle 1.2 g kiinteää jäännöstä, joka sisälsi haluttua tuotetta. Tämä muutettiin tavalliseen tapaan vastaavaksi hydrokloridisuolaksi, jonka sulamispiste oli 255-8°C.

Esimerkki 20

1-asetyyli-3-dimetyyliamino-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiini ja sen hydrokloridi

2.95 g 1-asetyyli-4-fenyyl-3,4-epoksipiperidiiniä liuotettuna 50 ml:an etanolia kyllästettiin kaasumaisella dimetyyliamiinilla. Seosta kuumennettiin 18 tuntia 90°C:ssa paineastiassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen kiteytyi 3.2 g hartsia, joka jäi jäljelle kaksi kertaa eetteristä, jolloin saatiin 1.9 g haluttua 1-asetyyli-3-dimetyyliamino-4-hydroksi-4-fenyylipiperidiiniä, jonka sulamispiste oli 118-9°C.

Tämä tuote muutettiin tavalliseen tapaan vastaavaksi hydrokloridisuolaksi, jonka sulamispiste oli 230°C. (hajoaa).

Esimerkki 21

1-etyyli-4-fenyyl-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

Seosta, joka oli muodostettu lisäämällä 1.9 g (50 m moolia) litiumaluminiumhydridiä liuokseen, joka sisälsi 1-asetyyli-4-fenyyl-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli) piperidiiniä 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, ylimäärä litiumaluminiumhydridi hävitettiin etyyliasetaatin tarkalla lisäyksellä. Liuos laimennettiin 5 ml:llä vettä, käsiteltiin 5 ml:lla 10%:sta natriumhydroksidia ja lopuksi riittävästi vedellä rakeisen sakan aikaansaamiseksi, joka erotettiin suodattamalla ja pestiin meteenikloridilla. Suodos laimennettiin edelleen vedellä ja saatu seos uutettiin meteenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2.5 g haluttua tuotetta epäpuhtaassa muodossa. Näin saatua vapaata emästä käsiteltiin tavalliseen tapaan ekvivalenttisella suolahapolla etanolissa, mitä seurasi haihdutus kuiviin vastaavan monohydrokloridin saamiseksi raa'assa muodossa. Raa'an tuotteen toistokiteytys asetonista antoi haluttua monohydrokloridia puhtaana kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 186-187°C.

Esimerkki 22

1-etyyli-4-fenyyl-asetoksi-3-(4-morfolinyylipiperidiini ja sen hydrokloridi
Liuosta, joka sisältää 1.0 g 1-etyyli-4-fenyyl-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli) piperidiiniä, 5 ml etikkahappoanhydridiä ja 5 pisaraa booritrifluorideetteraattia palautusjäähdytettiin yksi tunti. Reaktioseos jäähdytettiin

jääkylvyssä ja lisättiin 10 ml vettä. Sitten jäähtyneen vesipitoisen liuoksen pH säädettiin arvoon 9 10%:sella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin meteenikloridilla, jolloin minkä jälkeen orgaaninen jae kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Kuivatun liuoksen väkevöiminen tyhjössä antoi 1.2 g raakaa 1-etyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä tummana öljynä. Raaka tuote puhdistettiin kolonnikromatografiolla käyttäen silikageelipylvästä ja meteenikloridia eluenttina, jolloin saatiin 0.73 g puhdasta tuotetta öljynä, joka jäykistyi seisottuaan.

Vapaa emäs muutettiin vastaavaksi monohydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli 147-8°C, käsittelemällä sen etanoliliuos ekvivalenttisella suolahapolla.

Esimerkki 23

1-metyyli-4-p-tolyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi.

Liuosta, joka sisälsi 5 g 1-metyyli-4-4-tolyyli-3,4-epoksipiperidiiniä 5 g morfoliinia ja 5 ml eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C:ssa öljykylvyssä kolme tuntia. Saatu liuos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä ja uutettiin meteenikloridilla. Orgaaninen jae kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 6.55 g raakaa tuotetta ruskeana kiinteänä aineena. Puhdistus, joka käsitti raakatuotteen kokoamisen sykloheksaaniin, antoi 3.25 g haluttua 1-metyyli-4-p-tolyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä kermamaisena kiteisenä tuotteena, jonka sulamispiste oli 128-31°C.

Näin saatu vapaa emäs muutettiin sen monohydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli 137°C (haj.), käsittelemällä sen isopropanoliliuosta ekvivalenttisella suolahapolla.

Esimerkki 24

1-metyyli-4-p-tolyyli-4-asetoksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiini ja sen hydrokloridi

Liuosta, joka sisälsi 1.3 g 1-metyyli-4-tolyyli-4-hydroksi-3-(4-morfolinyyli)piperidiiniä 3 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, kuumennettiin 60°C:ssa 30 minuuttia. Liuos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä ja pH säädettiin arvoon 7 natriumbikarbonaatilla. Saatu liuos uutettiin meteenikloridilla ja orgaaninen jae kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Väkevöiminen tyhjössä antoi raakaa asetaattituotetta tummana öljynä. Raakan tuotteen etyyliasetaattiliuoksen suodatus silikageelin läpi antoi 1.2 g puhdasta, haluttua vapaata emästä kiinteänä aineena.

Vapaa emäs muutettiin vastaavaksi monohydrokloridiksi tavalliseen tapaan, jolloin hydrokloridin sulamispiste oli 174°C isopropanolista toistokiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 25

1-bensyyli-4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyylipiperidiini

Liuesta, joka sisälsi 1-bensyyli-3,4-epoksi-4-fenyylipiperidiiniä ja 12 ml morfoliinia 25 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin 150°C:ssa öljykylvyssä 45 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin 75 ml:an vettä. Saatua vesipitoinen liuos uutettiin meteenikloridilla ja kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin orgaaninen faasi tyhjössä, jolloin saatiin 15 g öljymäistä kiinteää ainetta. Kiinteän aineen toistokiteytys etyyliasetaatista antoi 7.2 g 1-bensyyli-4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyyli-piperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 147,5-148°C.

Alkuaineanalyysi:	C ₂₂	H ₂₈	N ₂	O ₂	
Laskettu: C:	74.96		H:	8.01	N: 7.95
Todettu: C:	75.17		H:	8.08	N: 7.88

Esimerkki 26

4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyyli-piperidiini

Liuesta, joka sisälsi 5.6 g (0.016 moolia) 1-bensyyli-4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyylipiperidiiniä ja 18 ml 1N suolahappoa 100 ml:ssa tislattua metanolia, hydrattiin neljä tuntia 50°C:ssa katalyyttisen määrän, 10% palladiumia läsnäollessa puuhiilessä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen vesipitoisen liuoksen saamiseksi, joka tehtiin emäksiseksi 10%:sella natriumhydroksidilla ja uutettiin sitten meteenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin vaalean kiinteän aineen saamiseksi. Tämän aineen toistokiteytys etyyliasetaatista antoi 3,5 g 4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyyli-piperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 117.5.-118°C.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C:	68.67	H:	8.45	N:	10.68
Todettu: C:	68.53	H:	8.71	N:	10.87

Esimerkki 27

1- [3-(1-fenyyli-1-okso)propyyli] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiini ja sen hydrokloridi

708 mg 3-klooripropiofenonia ja 2 ml trietyyliamiinia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 1.0 g 4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä 50 ml:ssa benseeniä ja saatua seosta palautusjäähdytettiin 30 minuuttia. Saatua trietyyliamiinihydrokloridi suodatettiin pois ja suodos pestiin 2N suolahapolla.

Vesipitoinen liuos tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla ja uutettiin meteenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä, jolloin saatiin 1.5 g öljymäistä ainetta. Tämä kiinteä emäs muutettiin sen hydrokloridisuolaksi ja toistokiteytys asetonista antoi 1- [3-(1-fenyyli-1-okso)propyyli] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiinihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 161.5-3°C.

Esimerkki 28

1- [3-(1-hydroksi-1-fenyyli)propyyli] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiini ja sen hydrokloridi

312 mg natriumboorihydridiä lisättiin annoksittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 3.1 g 1-3-(1-fenyyli-1-okso)-4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä 25 ml:ssa etanolia ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 15 minuuttia. Liuos laimennettiin vedellä ja vesipitoinen liuos uutettiin meteenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä, jolloin tyhjössä väkevöiminen on 3.2 g vahtoa. Raaka emästuote muutettiin sen hydrokloridisuolaksi ja suolan toistokiteytys asetonista antoi 0.7 g 1- [3-(1-hydroksi-fenyyli)propyyli] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiinihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 178-80°C.

Esimerkki 29

1-(dimetyylikarbamoyylimetyyli)-4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiini ja sen hydroksikloridi

Liuosta, joka sisälsi 6.0 g 1-(dimetyylikarbamoyylimetyyli)-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiiniä ja 3 ml pyrrolidiiniä 20 ml:ssa eteeniglukolia, kuumennettiin 140°C:ssa öljykylvyssä 30 minuuttia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja saatu vesipitoinen liuos uutettiin meteenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöiminen tyhjössä antoi 7.0 g raakaa tuotetta, toistokiteytyksen jälkeen etyyliasetaatista antoi 2.9 g 1-(dimetyylikarbamoyylimetyyli)-4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 132-3°C. Emäs toistokiteytettiin etyyliasetaatista analyttisen koe-erän aikaansaamiseksi.

Alkuainealanalyysi:

		C ₁₉	H ₂₉	N ₃	O ₂
Laskettu	C:	68.85		H:	8.82 N: 12.68
Todettu	C:	69.16		H:	8.98 N: 12.84

Vastaava hydrokloridisuola valmistettiin tavalliseen tapaan ja asetonista kiteyttämisen jälkeen sen tuotten sulamispiste oli 122-4°C.

Esimerkki 30

1- [2-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)] -hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiini

2.3 g 3-bromo-dimetyylipropioniamidia ja 6 ml trietyyliamiinia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 3.0 g 4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä 120 ml:ssa kuivaa benseeniä liuottimena ja seosta palautusjäähdytettiin 20 tuntia. Trietyyliamiinihydrobromidi suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin öljyn saamiseksi, jolloin etteristä toistokiteyttämisen jälkeen saatiin 1.0 g 1- [(2-N,N-dimetyylikarbamoyyli-etyyli)] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 112-3°C.

Esimerkki 31

1- [3-(N,N-dimetyyli)propyyliamino] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiini ja sen hydrokloridi

8 ml "red-Al"-varastoliuosta (70% benseeniä) liuotettiin 40 ml:an kuivaa benseeniä ja saatu liuos lisättiin pisaroittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 2.5 g 1- [(2-N,N-dimetyylikarbamoyyli-etyyli)] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä 20 ml:ssa kuivaa benseeniä huoneen lämpötilassa. Reaktio oli jonkin verran eksoterminen ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. 30 ml 10% natriumhydroksidia lisättiin tipoittain edellä mainittuun sekoitettuun liuokseen, joka oli jäähdytetty jääkylvyssä ja sen jälkeen sekoitettiin seosta uudelleen huoneen lämpötilassa 20 minuuttia. Kerrokset erotettiin, benseeniliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin lopuksi tyhjössä, jolloin saatiin 2.1 g vaalean keltaisen ruskeaa kiinteää ainetta. Hienontaminen eetterin kanssa antoi 1.2 g 1- [3-(N,N-dimetyyli)-propyyliamino] -4-hydroksi-4-fenyyli-3-pyrrolidinopiperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, joka asetonista toistokiteytyksen jälkeen antoi analyyttisen koe-erän, jonka sulamispiste oli 127-8°C.

Alkuaineanalyysi:		C ₂₀	H ₃₃	N ₃	O
Laskettu	C:	72.46		H: 10.03	N: 12.68
Todettu:	C:	72.15		H: 10.29	N: 12.52

Vastaava hydrokloridisuola valmistettiin tavalliseen tapaan ja asetonista toistokiteytyksen jälkeen sen sulamispiste oli 222-5°C.

Esimerkki 32

4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyyli-1-propargyyli-piperidiini ja sen hydrokloridi
Liuosta, joka sisälsi 7.78 g 3,4-epoksi-4-fenyyli-1-propargyyli-piperidiiniä ja 8 ml morfoliinia 25 ml:ssa eteeniglykolia, kuumennettiin 140°C:ssa öljykylvyssä 45 minuuttia. Saatu liuos jätettiin seisomaan yön yli, jona aikana erottui kiinteä aine. Tämä kiinteä aine hienonnettiin etyyliasetaatin kanssa, jolloin saatiin 4.3 g 4-hydroksi-3-morfolino-4-fenyyli-1-propargyyli-piperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 177-80°C.

Alkuaineanalyysi:		C ₁₈	H ₂₅	N ₂	O ₂	Cl
Laskettu:	C:	64.17		H:	7.48	N: 8.32
Todettu:	C:	64.13		H:	7.63	N: 8.47

Vastaava hydrokloridisuola valmistettiin tavalliseen tapaan ja toistokiteytettiin isopropanoli/etanolista, jolloin sen sulamispiste oli 195-6°C.

Esimerkki 33

3-morfolino-4-fenyyli-1-propargyyli-4-propionioksi-piperidiini ja sen hydrokloridi

2 ml propionyylikloridia lisättiin tipoitain liuokseen, joka sisälsi 2.1 g 4-hydroksi-3-morfolino-4-fenoli-1-propargyyli-piperidiiniä ja 2 ml trietyyliamiinia 25 ml:ssa kuivaa meteenikloridia jäähdytettynä jääkylvyssä ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin 10% natriumkarbonaatin ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2.6 g oranssin väristä kiinteää ainetta. Tämä raaka tuote muutettiin sen hydrokloridiksi ja suolan toistokiteytys asetonista antoi 2.3 g 3-morfolino-4-fenyyli-1-propargyyli-4-propionioksi-piperidiinihydrokloridia kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 167-5.8°C.

Esimerkki 34

1- [4-(1-p-fluorofenyyli-1-okso)butyyli] -3-dimetyyliamino-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiini ja sen hydrokloridi

2.0 g natriumkarbonaattia ja muutamia kaliumjodidin kiteitä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1.5 g 3-dimetyyliamino-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiiniä ja 1.4 g γ- kloro-p-fluorobutyrofenonia 50 ml:ssa 4-metyyli-2-pentanonia ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Saostunut kiinteä aine suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja 2N suolahapon välille, vesipitoinen liuos tehtiin emäksisesti 10% NaOH ja uutettiin sitten meteenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin lopuksi tyhjössä tummanpunaisen öljyn saamiseksi. Tämä raaka tuote muutettiin sen hydrokloridiksi toistokiteyttämällä asetonista, jolloin saatiin 1.7 g vaalean kellan ruskeaa kiinteää ainetta. Toistokiteyttäminen isopropanoli/etanolista antoi 1-[4-(1-p-fluorofenyyli-1-okso)butyyli] -3-dimetyyli-amino-4-hydroksi-4-fenyyli-piperidiinihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 188-9°C.

Alkuaineanalyysi:		C ₂₃	H ₃₀	N ₂	O ₂	CIF	
Laskettu:	C:	65.62		H:	7.18	N:	6.66
Todettu:	C:	65.71		H:	7.41	N:	6.44

Esimerkki 35

1-(p-klorofenylikarbamoyylimetyyli)-4-hydroksi-4-fenyli-3-pyrrolidino-piperidiini ja sen hydrokloridi

1.02 g kloro-(4-klorofenyli)-asetamidia ja 4 ml trietyyliamiinia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 1.2 g 4-hydroksi-4-fenyli-3-pyrrolidino-piperidiiniä 70 ml:ssa benseeniä ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Seosta laimennettiin vedellä ja kerrokset erotettiin. Benseenifaasi pestiin 1N suolahapolla ja vesipitoinen liuos tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla ja uutettiin meteenikloridilla. Orgaaninen liuos kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Väkevöiminen tyhjössä antoi 2.0 g vaalean kellan ruskeaa kiinteää ainetta. Toistokiteytys etyyliasetaatista antoi 1.6 g 1-(p-klorofenyli-karbamoyylimetyyli)-4-hydroksi-4-fenyli-3-pyrrolidino-piperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 149-50°C.

Alkuaineanalyysi:		C ₂₃	H ₂₉	N ₃	O ₂	Cl ₂	
Laskettu:	C:	61.33		H:	6.49	N:	9.33
Todettu:	C:	61.26		H:	6.80	N:	9.55

Vastaava hydrokloridisuola valmistettiin ja toistokiteytettiin etanolista, jolloin sulamispiste oli 213-4°C.

Esimerkki 36

Kuten edellä on mainittu, tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa suoraan tai epäsuorasti sopivista 3,4-epoksipiperidiineistä. Esitettyjen 3,4-epoksipiperidiinien, joita käytetään monissa tässä selityksessä esitetyissä erityisissä esimerkeissä, yksityiskohtainen valmistus voidaan suorittaa seuraavasti:

a) 3,4-epoksi-4-fenyli-piperidiini

Liuos, joka sisälsi 33.6 g bromia ja 60 g natriumbromidia 450 ml:ssa vettä lisättiin tipoittain sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 50 g 4-fenyli-1,2,5,6-tetrahydropiperidiinihydrobromidia 600 ml:ssa vettä ja reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Liuosta sekoitettiin jäähdytyssä samalla kun lisättiin tipoittain 252 ml 10%:sta natriumhydroksidia. Sitten saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 30 minuuttia. Vesipitoinen liuos uutettiin meteenikloridilla ja liuos orgaanisine faaseineen kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin sen jälkeen tyhjössä, jolloin saatiin 25.2 g haluttua 3,4-epoksi-4-fenyli-piperidiiniä öljynde.

b) 1-bensyyli-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiini

22.5 ml bensyylibromidia lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 32.3 g 3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiiniä ja 38.1 ml trietyyliamiinia 254 ml:ssa benseeniä. Sakka syntyi lisättäessä. Sitten koko reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Jäljellä oleva kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 53.4 g 1-bensyyli-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiiniä.

c) 1-metyyli-4-p-tolyyli-3,4-epoksipiperidiini

52 ml 10%:sta natriumhydroksidiliuosta lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 22.08 g vastaavaa bromohydriinihydrokloridia 500 ml:ssa vettä, samalla kun liuosta jäähdytettiin jääkylvyssä lisäyksen aikana. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Saatua liuos kyllästettiin kaliumkarbonaatilla, mikä aiheutti sakan muodostumisen, joka erotettiin suodattamalla. Sakka pestiin vedellä ja kuivattiin huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin 12.6 g haluttua 1-metyyli-4-tolyyli-3,4-epoksipiperidiiniä valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 55-7°C.

d) 1-asetyyli-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiini

6.0 g 85% m-kloroperbensoehappoa lisättiin annoksittain liuokseen, joka sisälsi 5.8 g 1-asetyyli-4-fenyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiiniä liuotettuna 100 ml:an meteenikloridia, jolloin se myöhemmin jäähdytettiin lisäten jääkylvyn käyttö. Seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa, pestiin sitten vedellä, natriumbisulfiittiliuoksella, natriumkarbonaattiliuoksella ja lopuksi uudelleen vedellä. Haihduttaminen antoi 4.8 g kiinteää ainetta, eetteristä toistokiteytyksen jälkeen antoi 3.9 g haluttua tuotetta, jonka sulamispiste oli 68-71°C.

e) 1-(dimetyylikarbamoyylimetyyli)-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiini

Liuos, joka sisälsi 1.66 g (0,01 moolia) bromodimetyyliasetamidia 5 ml:ssa benseeniä, lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1.75 g (0,01 moolia) 3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiiniä ja 2 ml trietyyliamiinia 20 ml:ssa benseeniä, minkä lisäyksen aikana tapahtui saostuminen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Kiinteä aine (trietyyliamiinihydrobromidi) suodatettiin pois ja saatua liuos haihdutettiin, jolloin saatiin 2.6 g 1-(dimetyylikarbamoyylimetyyli)-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiiniä keltaisena öljynä.

Seuraavissa taulukoissa esitetyt yhdisteet valmistettiin käyttäen edellä olevien esimerkkien mukaisia menetelmiä muuttamalla sopivasti reagoivia aineita ja tarvittaessa reaktio-olosuhteita.

Taulukon 1 yhdisteet ovat kaikki edellä esitetyn kaavan III muotoa, jossa R_1 on metyyli ja R_4 on vety.

Taulukko 1Sulamispiste (°C)

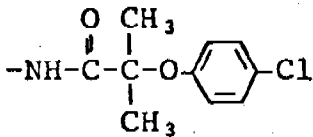
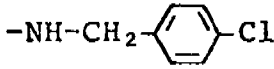
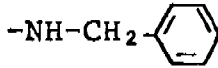
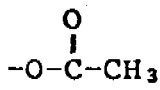
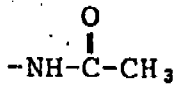
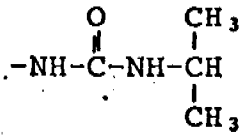
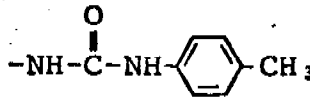
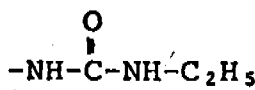
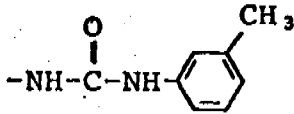
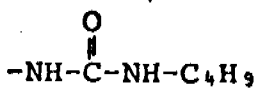
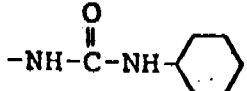
	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Emds.</u>	<u>HCl-suola</u>
37)	-NH-CH ₂ -CH ₂ OH	-OH	-	196-8
38)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	-OH	-	210-2
39)	-OH	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	183-5
40)	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-OH	160-2	-
41)	-OH	-NH-C ₆ H ₁₁	-	151-3
42)	-OH	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	193-6	-
43)	$\begin{array}{c} -\text{OC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	-N-C ₄ H ₈	-	163-4
44)	-OH	-N-C ₄ H ₈	-	186-8
45)	$\begin{array}{c} -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	-N-C ₆ H ₁₁	oil	-
46)	$\begin{array}{c} -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	166-8
47)	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	223-5
48)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-OH	-	114-16 haj, (suunn.)
49)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{OC}-\text{CH}_3 \end{array}$	oil	-
50)	-NHCH ₃	-OH	134-5	

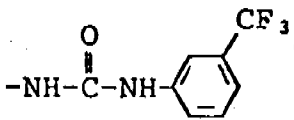
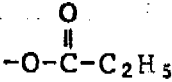
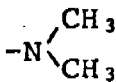
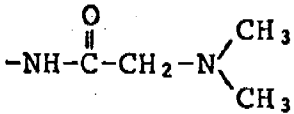
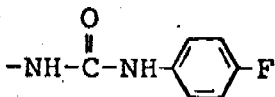
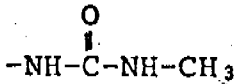
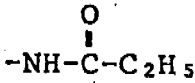
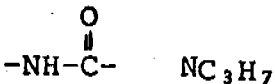
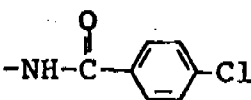
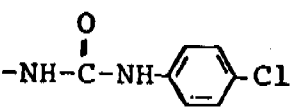
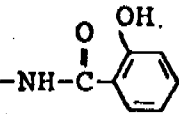
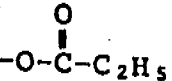
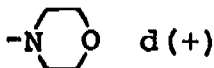
Esimerkki	R_2	R_3	Emäs	HCl- suolo
51)	-OH	$-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	-	255-8
52)	-OH	$-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$	-	121-5 (hyvin hygroskoop- pinen)
53)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$	-	214-6
54)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-	161-3
55)	-OH	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-	194-5 (2 HCl)
56)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-	177-7.5
57)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{Ph})_2$	-	107-9
58)	-OH	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{Ph})_2$	-	221-3
59)	-OH	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	-	67-73
60)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	-	157-8
61)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	-	172-3 Maleaattisuola sulamispiste
62)	-OH	$-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_3$	-	155-6

Esimerkki	R_2	R_3	Sulamispiste (°C)	
			Emäs	HCl-suola
63)	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{-Ph} \end{array}$	-	137-41
64)	-OH	$\begin{array}{c} * \\ \text{-NH-CH-CH}_2\text{-Ph} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	158-62
65)	-OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	-	178-81
66)	-OH	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$	-	194-6
67)	-OH	-NH-CO-NH- 	-	223-5
68)	-O-C(=O)-CH_3	$\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$	-	139-41
69)	-N_3	$\text{-O-CO-CH}_2\text{-CH}_3$	-	210-12
70)	-OH	-NH-CH_3	-	235-6 (2 HCl)
71)	-OH	-NH- 	-	183-5
72)	$\text{-O-C(=O)-C}_2\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{-N-} \langle \text{cyclooctyl} \rangle \\ \\ \text{O=C} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	114-5	-
73)	-O-C(=O)-CH_3	-NH- 	-	155-7
74)	-O-C(=O)-CH_3	-NH- 	-	181
75)	$\text{-O-C(=O)-C}_2\text{H}_5$	-NH- 	-	150
76)	-O-C(=O)-CH_3	$\begin{array}{c} \text{-N-} \langle \text{cyclooctyl} \rangle \\ \\ \text{C=O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	131-3	-
77)	-OH	-NH- 	-	126-9

Sulamisipiste (°C)

Esimerkki	R_2	R_3	Emäs	HCl-suola
78)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	$\overset{d}{*}NH-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}-CH_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-	163
79)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_2H_5$	$-N-\text{C}_4\text{H}_8-\overset{\overset{C=O}{\mid}}{C}-C_2H_5$	129-30	-
80)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_2H_5$	$-NH-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-	172-3
81)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	$\overset{1}{*}NH-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}-CH_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-	162
82)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	$-NH-N-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	-	184-4.5
83)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	$\overset{1}{*}N-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}-CH_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-	164-5
84)	$-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	$-N-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{CH}-CH_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\mid$ $C=O$ $\mid$ CH_3	-	150-2
85)	-OH	$-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$	-	260-1
86)	-OH	$-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	-	267-70
87)	-OH	$-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	-	187-9
88)	-OH	$-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-N-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-	285-7

<u>Esimerkki</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
89)	-OH		-	199-200
90)	-OH		-	228-30
91)	-OH		-	222-5
92)		-OH	158-9	-
93)			-	218-20
94)		-OH	172-3	-
95)	-OH		185-7	-
96)	-OH		-	152-4
97)	-OH		130-2	-
98)	-OH		65	-
99)	-OH		136-9	-
100)	-OH		159-61	-

<u>Esimerkki</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
101)	-OH		-	150-4
102)			-	134-6
103)	-OH		-	245-8
104)	-OH		-	242
105)	-OH		-	162
106)	-OH		-	182-5
107)	-OH		70	-
108)	-OH		-	290
109)	-OH		-	135
110)	-OH		-	254-6
111)		 d(+)	-	164-5

Sulamispiste (°C)

<u>Esimerkki</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Emäs</u>	<u>HCl-suolo</u>
112)	$\text{-O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ 1 (-)	-	154-6
113)	-OH	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ d (+)	-	212-3
114)	-OH	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ 1 (-)	-	209-11
115)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	-	248
116)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$	-	250-2
117)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$	-	249-50
118)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$	-	265-6
119)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	-	225
120)	-OH	$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	-	200
121)	$\text{-O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	-	164-5

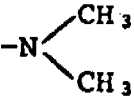
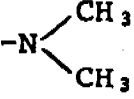
Yhdisteet taulukossa 2 saatiin 1-asetyyli-3,4-epoksi-4-fenyyli-piperidiinistä (esimerkki 20) ja ovat kaikki edellä mainitun kaavan III mukaisia, jossa R_1 on $-\text{COCH}_3$ ja R_4 on vety.

Taulukko 2

<u>Esimerkki</u>	<u>R_2</u>	<u>R_3</u>	<u>Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)</u>	
			<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
122)	$-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{OH}$	-	243-5
123)	$-\text{OH}$		163-6	-
124)	$-\text{OH}$		147-50	-

Kaikki taulukon 3 yhdisteet saatiin 1-metyyli-4-p-tolyyli-3,4-epoksi-piperidiinistä ja kaikki ovat kaavan III mukaisia, jossa R_1 on metyyli ja R_4 on para-metyyli.

Taulukko 3

<u>Esimerkki</u>	<u>R_2</u>	<u>R_3</u>	<u>HCl-suolan</u>
			<u>sulamispiste</u>
125)	OH		189-91 $^{\circ}\text{C}$
126)	OH		249-50 $^{\circ}\text{C}$
127)	$\text{OCO}-\text{CH}_3$		165-6 $^{\circ}\text{C}$
128)	OH	$-\text{NH}_2$	140-1 $^{\circ}\text{C}$

<u>Esimerkki</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>HCl-suolan sulamispiste</u>
129)	OH		200
130)	OH		137
131)			174

Käyttäen edellä esitettyjä menetelmiä luonnollisesti valiten sopivasti reagoivat aineet valmistettiin seuraavat kaavan III, jossa R₄ on vety, mukaiset yhdisteet.

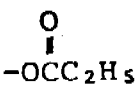
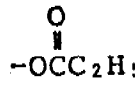
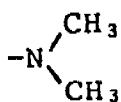
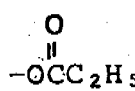
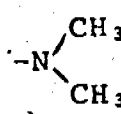
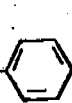
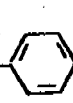
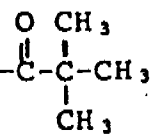
Taulukko 4

<u>Esimerkki</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Sulamispiste (°C)</u>	
				<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
132)		-OH		-	188-9
133)		-OH		147.5-8	
134)	-CH ₂ -C≡CH	-OH		-	202-3
135)		-OH		-	194-6
136)	-CH ₂ -C≡CH			-	165-7
137)		-OH		146.5-47.5	-
138)		-OH		-	180-2

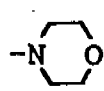
Esi-merkki	R_1	R_2	R_3	Sulamis piste ($^{\circ}\text{C}$)	
				Emäs	HCl- suola
139)	-H	-OH	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	131-32.5	-
140)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	-OH	$-\text{N}$ (morpholine)	-	186-7
141)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}$ (piperidine)	-	154-5
142)	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}$ (morpholine)	-OH	-	211-12
143)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}$ (pyrrolidine)	-	142-3
144)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{N}$ (pyrrolidine)	-	146-7
145)	-H	-OH	$-\text{N}$ (pyrrolidine)	164-6	205-6
146)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{N}$ (pyrrolidine)	-	152
147)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	$-\text{N}$ (pyrrolidine)	-OH	-	206.5-7
148)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	-OH	$-\text{N}$ (morpholine)	-	179-81
149)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-OH	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-	109-110 (oksalaatti)

Esimerkki	R_1	R_2	R_3	Sulamis piste ($^{\circ}\text{C}$)	
				Emäs	HCl-suola
150)				-	152
151)			-OH	-	206.5-7
152)		-OH		-	179-81
153)		-OH		-	178-82
154)		-OH		-	177-9
155)		-OH		-	200-202
156)		-OH		-	182-5
157)		-OH		-	209-11
158)		-OH		-	183-5
159)				-	154-6
160)		-OH		-	180-2

Esimerkki	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{R_3}$	Sulamispiste (°C)	
				<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
161)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{OH}$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-	212-3
162)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 	$-\text{OH}$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	104-6	-
163)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{N}$ 	-	161-1.5
164)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	170-1
165)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	174.5-6
166)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{N}$ 	$-\text{OH}$	-	208-9
167)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{N}$ 	-	170-2
168)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{N}$ 	-	160-2
169)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{N}$ 	-	161-3
170)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	$-\text{N}$ 	-	151-2
171)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	116-8

Esimerkki	R_1	R_2	R_3	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)	
				<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
172)	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	$-\text{OCC}_2\text{H}_5$ 	$-\text{N}$ 	-	167.5-8
173)	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	142-4
174)	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	$-\text{OCC}_2\text{H}_5$ 	$-\text{N}$ 	-	162-5
175)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	167-8
176)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{OCC}_2\text{H}_5$ 	$-\text{N}$ 	-	177-81
177)	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ 	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ 	-	179-82
178)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ 	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ 	-	176-8
179)	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{OH}$	$-\text{NH}_2$	-	143-5
180)	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	-	244-6
181)	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 	-	236-8

Esimerkki	R_1	R_2	R_3	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)	
				Emäs	HCl-suola
182)	-H	-OH	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{-NH-C-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	215-7
183)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-OH	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{-NH-C-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	203
184)	-H	-OH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-CH}_3 \end{array}$	-	228-8.5
185)	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-Cl}$	-OH	$\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	206-6.5
186)	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-Cl}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-CH}_3 \end{array}$	$\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	159-60.5
187)	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-F}$	-OH	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	-	181-3
188)	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-F}$	-OH	$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	-	208.5
189)	$\text{-CH}_2\text{-} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	-OH	$\text{-NH-C(=O)-NH-} \langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	-	164-7

Esimerkki	R_1	R_2	R_3	Sulamispiste (°C)	
				<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
190)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	192-4
191)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	-	244-6
192)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{OH}$	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	-	236-8
193)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{OH}$	$-\text{N}$ 	-	190-2
194)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{N}$ 	$-\text{OH}$	-	167-8
195)	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{N}$ 	$-\text{OH}$	-	209-11
196)	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{N}$ 	-	160-1.5

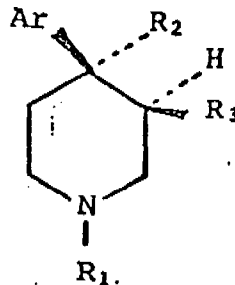
Seuraavat yhdisteet saatiin edellä olevissa esimerkeissä selitetyllä tavalla käyttäen lähtöepoksidia, jolloin R_4 on m-metoksiryhmä ja R_1 on metyyli

Taulukko 5

<u>Esimerkki</u>	<u>R_2</u>	<u>R_3</u>	<u>Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)</u>	
			<u>Emäs</u>	<u>HCl-suola</u>
197)	-OH		160-1	-
198)	OCOCH ₃		-	148-50

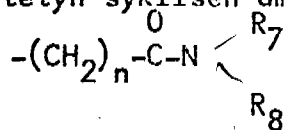
Patenttivaatimukset

1. Uusia 4-aryyli-3/4-amino/hydroksipiperidiinijohdannaisia, t u n n e t -
t u yleisestä kaavasta I:

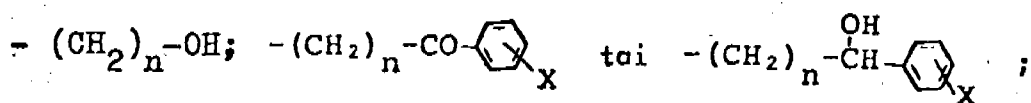


....I

jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi alkenyyli; alempi alkynyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyyliryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyyylisubstituoitu tai on kyllästetyn syklisen amiinin jäännös;

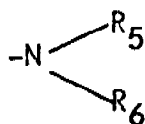


jossa R_7 ja R_8 yksityisesti edustavat vetyä; fenyyli valinnaisesti substituoituna halogeenilla; alempaa alkyyliä; tai yhdessä esittävät kyllästettyä alkeeniketjua, jossa on 5 tai 6 rengaselintä ja valinnaisesti sisältävät happiatomin ketjussa; ja n on 1, 2, 3 tai 4; $-(CH_2)_n-COOH$;



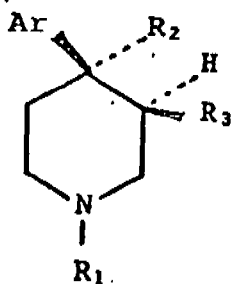
jossa X on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; toinen R_2 tai R_3 on syano- tai vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen ja toinen on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä; tai R_2 on atsidoryhmä, kun R_3 on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä tai R_2 tai R_3 yhdessä niiden assosioitujen rengashiiliatomien kanssa ovat oksatsepiinirengas ja Ar on aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla sekä näiden happoadditiosuolat yhdessä orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 ja R_3 ovat seuraavan kaavan mukainen aminoryhmä:



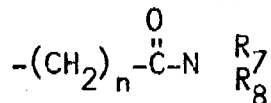
jossa R_5 ja R_6 erikseen ovat vety; kyllästetty alisyklinen ryhmä, jossa on 5-7 hiiliatomia ja joka sisältää hapen renkaassa; alempi alkyyli, joka valinnaisesti on substituoitu hydroksyyli-ryhmällä tai kaavan $-COO-$ alempi alkyyli mukaisella esteriryhmällä; alempi asyyli; alempi aralkyyli, jonka aryyli-ryhmä voi olla substituoitu halogeenilla; tai adamantyyli; tai yhdessä typen kanssa ja valinnaisesti hapen kanssa edustaa 5- tai 6-jaettua heterosyklistä rengasta; tai näiden reaktiokykyinen johdannainen.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t t u siitä, että aminoryhmä on pyrrolidinyyli, piperidinyyli tai morfinyyli.
4. Patenttivaatimuksen 2 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t t u siitä, että reaktiokykyinen johdannainen on kaavan $-NH-\overset{O}{\underset{||}{C}}R$ tai $-NR'''-\overset{O}{\underset{||}{C}}R^{IV}$; mukainen amidi; kaavan $-NH-SO_2R^I$ mukainen sulfoniamidijohdannainen tai kaavan $NH-CO-NHR^{II}$ mukainen karbamidijohdannainen, jossa kaavassa R on alempi alkyyli, valinnaisesti substituoituna piperidiinillä, di-(alempi alkyyli)amino- tai p-klorofenoksiryhmällä; furyyli; fenyyl, joka voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai metoksilla; R^I on aryyli, erityisesti fenyyl, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä; R^{II} on vety, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli, fenyyl, valinnaisesti substituoituna halogeenilla, alemmalla alkyyllillä tai trifluorometyyllillä; R''' on sykloalkyyli tai fenyyl-alempi-alkyyli ja R^{IV} on alempi alkyyli.
5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t t u siitä, että suojaavaan hydroksyyli-ryhmään kuuluu kaavan $-OCOOR$ mukainen esteriryhmä tai kaavan $-OR$ mukainen eetteriryhmä, jossa kaavassa R on alempi alkyyli.
6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t t u siitä, että vapaa tai suojaava hydroksyyli-ryhmä on 4-asemassa.
7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinejä, t u n n e t t u siitä, että R_I on alempi alkyyli tai alempi aryyli-ryhmä ja Ar on fenyyl.
8. Menetelmä jonkin edellisen patenttivaatimuksen ja seuraavan yleisen kaavan I mukaisten uusien 4-aryyli-3/4-amino/hydroksipiperidiinijohdannaisten valmistamiseksi

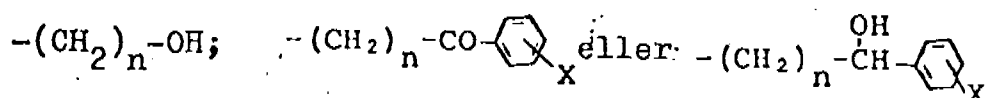


.....I

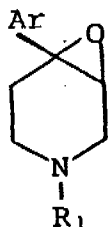
jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi alkenyyli; alempi alkynyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyliryhmä sisältää 2-6 hiili-atomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyylisubstituoitu tai on kyllästetyn syklisen amiinin jäännös;



jossa R_7 ja R_8 yksityisesti edustavat vetyä; fenyylä valinnaisesti substituoituna halogeenilla; alempaa alkyylä; tai yhdessä esittävät kyllästettyä alkeeniketjua, jossa on 5 tai 6 rengaseliötä ja valinnaisesti sisältävät happiatomin ketjussa; ja n on 1, 2, 3 tai 4; $-(CH_2)_n-COOH$;



jossa X on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; toinen R_2 tai R_3 on syano- tai vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen ja toinen on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä; tai R_2 on atsidoryhmä, kun R_3 on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä tai R_2 tai R_3 yhdessä niiden assosioitujen rengashiiliatomien kanssa ovat oksatsepiinirengas ja Ar on aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla sekä näiden happoadditiosuolat yhdessä orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että lohkotaan yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen epoksirengas:



.....IV

jossa R_1 ja Ar ovat edellä määritellyt, lohkoamisaineen ollessa valittu ammoniakista, atsidista tai syanidista tai primäärisestä tai sekundäärisestä amiinista, jolloin lohkoamisaine on valittu aikaansaamaan tuotteeseen haluttuja ryhmiä R_2 ja R_3 ja muutetaan välttämättömästi tai toivottavasti jokainen vapaa hydroksi- ja/tai aminoryhmä R_2/R_3 näin muodostetussa yhdisteessä sen johdamaiseksi tunnetuilla menetelmillä ja jokainen vapaa emäs sen happoadditiosuolaksi orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla.

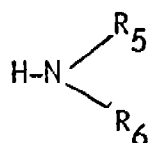
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi vaiheen muuttaa jokainen näin muodostettu kaavan I, jossa R_1 on vety, mukainen yhdiste, kaavan I, jossa R_1 on muu kuin vety, mukaiseksi muuksi yhdisteeksi tunnetuilla alkyloimis- ja tai asyloimismenetelmillä.

10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että näin valmistetussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä on ketoryhmä radika-

lissa R_1 , joka ketoryhmä sitten osittain tai täydellisesti pelkistetään tunnetuilla menetelmillä muodostamaan vastaavan tuotteen, jossa on hydroksi- tai meteeniryhmä R_1 :ssä.

11. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi vaiheen dealkyloida tai deasyloida näin muodostettu kaavan I, jossa R_1 on muu kuin vety, mukainen yhdiste muodostamaan vastaavan yhdisteen, jossa R_1 on vety.

12. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkomisaine on kaavan mukainen amiini:



jossa R_5 ja R_6 erikseen ovat vety; kyllästetty alisyklinen ryhmä, jossa on 5-7 hiiliatomia ja joka sisältää hapen renkaassa; alempi alkyyli, joka valinnaisesti on substituoitu hydroksyyli ryhmällä tai kaavan $-COO-$ alempi alkyyli mukaisella esteriryhmällä; alempi asyyli; alempi aralkyyli, jonka aryyli ryhmä voi olla substituoitu halogeenilla; tai adamantyyli; tai yhdessä typen kanssa ja valinnaisesti hapen kanssa edustaa 5- tai 6- jaettua heterosyklistä rengasta.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että amiini on pyrrolidiini, piperidiini tai morfoliini.

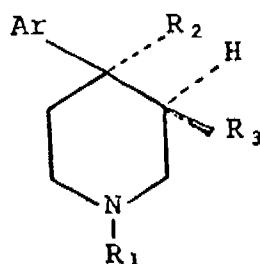
14. Jonkin patenttivaatimuksen 8-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että näin valmistetussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_3 tai R_4 on otsidiryhmä ja että siihen kuuluu lisäksi vaihe otsidiryhmän pelkistämiseksi aminoryhmäksi tunnetuilla menetelmillä.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 8-14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että jokainen vapaa hydroksyyli ryhmä 3- tai 4-asemassa muutetaan kaavan $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC-R \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC-OR \end{array}$ mukaiseksi vastaavaksi esteriksi tai kaavan $-O-R$ mukaiseksi eetteriksi, joissa kaavoissa R on alempi alkyyli, tunnetuilla esteröimis- tai alkyloimismenetelmillä.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 8-15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kumpikin aminoryhmä tunnetuilla menetelmillä muutetaan vastaavaksi kaavan $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-CR \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O \\ || \\ NR'' \end{array}$ IV; mukaiseksi amidijohdannaiseksi; kaavan $-NH-SO_2R^I$ mukaiseksi sulfoniamidijohdannaiseksi tai kaavan $NH-CO-NHR''$ mukaiseksi karbamidijohdannaiseksi, jossa kaavassa R on alempi alkyyli, valinnaisesti substituoituna piperidiinillä, di-(alempi alkyyli)amino- tai p-kloorofenoksiryhmällä; furyyli; fenyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla,

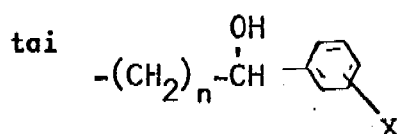
hydroksilla tai metoksilla; R^I on aryyli, erityisesti fenyyli, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä; R'' on vety, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli, fenyyli, valinnaisesti substituoituna halogeenilla, alemmalla alkyyllillä tai trifluorometyyllillä; R''' on sykloalkyyli tai fenyyli-alempi-alkyyli ja R^{IV} on alempi alkyyli.

17. Uusia 4-aryylipiperidiinijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että niillä on yleinen kaava I:



...I

jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyyliryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyyylisubstituoitu $-(CH_2)_n-COOH$; $-(CH_2)_n-OH$; $-(CH_2)_n-CO-$ 



jossa X on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; toinen R_2 tai R_3 on syano- tai vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen ja toinen on vapaa tai suojattu hydroksyyliiryhmä tai R_2 on atsidoryhmä, kun R_3 on vapaa tai suojattu hydroksyyliiryhmä tai R_2 ja R_3 yhdessä niiden assosioituvien rengashiiliatomien kanssa ovat oksatsepiinirengas ja Ar on aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla, samoin kuin niiden happoadditiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa.

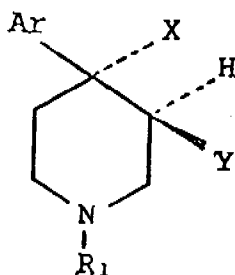
18. Patenttivaatimuksen 17 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_1 on alempi alkyyli tai asyyli, jompikumpi R_2 tai R_3 on vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen, joka on kaavan $-NHCOR$ mukainen amidiryhmä; kaavan $-NHSOR'$ mukainen sulfoniamidiryhmä; tai kaavan $-NHCONHR'$ mukainen karbamidiryhmä, jossa R on alempi alkyyli ja R' on alempi alkyyli tai aryyli ja toinen on vapaa hydroksyyliiryhmä suojattuna kaavan $-OCOR$ tai $-OCOOR$ mukaisessa esteriryhmässä tai kaavan $-OR$ mukaisessa eetteriryhmässä, jossa R on alempi alkyyli ja Ar on fenyyliiryhmä valinnaisesti substituoituna alemmalla alkyyllillä.

19. Patenttivaatimuksen 17 tai 18 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että jompikumpi R_2 tai R_3 on seuraavan kaavan II:  mukainen vapaa aminoryhmä, jossa R_5 ja R_6 erikseen on alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu hydroksyyllillä tai kaavan $-COO-$ alempi

alkyyli mukainen esteriryhmä tai yhdessä typen kanssa ja valinnaisesti happi atomin kanssa on 5- tai 6-jaetussa heterosyklisessä renkaassa, jolloin toinen R_2 tai R_3 on hydroksidi tai kaavan $-OCOR$ mukainen esteriryhmä, jossa R on alempi alkyyli.

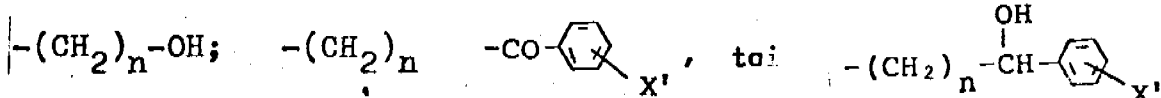
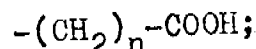
20. Patenttivaatimuksen 19 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiini johdannaisia, t u n n e t t u siitä, että aminoryhmä II on pyrrolidinyyli, piperidinyyli tai morfolinyyli.

21. Uusia 4-aryylipiperidiini johdannaisia, t u n n e t t u yleisestä kaavasta Ia:



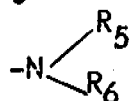
.....Ia

jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyyliryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyylisubstituoitu



jossa X' on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; Ar on aryyli ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla, X on vapaa tai suojattu hydroksyyli ryhmä ja Y on vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen sekä niiden happoadditiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiini johdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_1 on alempi alkyyli tai asyyli; Ar on fenyyli; joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF_3 :lla; X on vapaa tai suojattu hydroksyyli ryhmä ja Y on kaavan



mukainen vapaa aminoryhmä, jossa kaavassa R_5 ja R_6 ovat erikseen vety, alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu hydroksyyllillä tai kaavan $-COO$ -alempi alkyyli mukainen esteriryhmä; alempi aralkyyli, adamantyyli; tai yhdessä typen ja valinnaisesti happiatomin kanssa on 5- tai 6-jaettu heterosyklinen rengas.

23. Patenttivaatimuksen 21 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiini johdannaisia,

t, u n n e t t u siitä, että Ar on fenyyli, valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä ja Y on kaavan
$$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$$
 mukainen aminoryhmä, jossa kaa-

vassa R_5 ja R_6 erikseen on alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu hydroksilla; tai piperidinyyli, pyrrolidinyyli tai morfolinyyli.

24. Patenttivaatimuksen 21 mukaisia uusia 4-aryylipiperidiinijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että R_1 on alempi alkyyli tai asyyli; Ar on fenyyli, valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä; X on vapaa hydroksyyli tai kaavan $-\text{OCOR}$, jossa R on alempi alkyyliryhmä, mukainen esteriryhmä ja Y on kaavan
$$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$$
 mukainen aminoryhmä, jossa kaavassa R_5 ja R_6 erikseen on

alempi alkyyliryhmä, valinnaisesti substituoitu hydroksyyllillä tai kaavan $-\text{COO}-$ alempi alkyyli mukainen esteriryhmä tai yhdessä typen ja valinnaisesti happiatomin kanssa, pyrrolidinyyli, piperidinyyli tai morfolino.

25. 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(4-mofolinyyli)-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

26. 1-metyyli-4-fenyyli-4-propionyylioksi-3-(4-morfolinyyli)-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

27. 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(N-adamantyyliamino)-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

28. 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(2'-hydroksietyyli)-metyyliaminopiperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

29. 1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-piperidino-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

30. 1-metyyli-4-fenyyli-4-hydroksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

31. 1-metyyli-4-fenyyli-4-asetoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

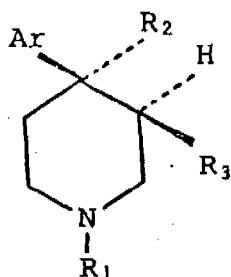
32. 1-metyyli-4-fenyyli-4-(N-bensyyliamino)-3-hydroksi-piperidiini ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

33. Farmaseuttisia koostumuksia, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät vaikuttavana aineosana patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä kaavan I mukaista 4-aryylipiperidiinijohdannaista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai sen laimennusaineen kanssa.

34. Farmaseuttisia koostumuksia, t u n n e t t u siitä, että ne vaikuttavana

aineosana sisältävät kaavan I mukaista patenttivaatimuksessa 21 määriteltyä 4-aryylipiperidiini johdannaisista tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happo-additiosuolaa yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai tämän laimennusaineen kanssa.

35. Menetelmä kaavan I mukaisen 4-aryylipiperidiini johdannaisten valmistamiseksi

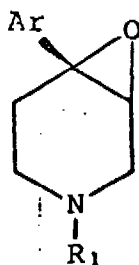


....I

jossa R_1 on vety; alempi alkyyli; alempi aralkyyli; alempi asyyli; aminoalkyyli, jossa alkyyli-ryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia ja aminoryhmä voi olla mono- tai dialkyyli-substituoitu $-(CH_2)_n-COOH$; $-(CH_2)_n-OH$; $-(CH_2)_n-CO$  X

tai $-(CH_2)_n-\overset{OH}{\underset{|}{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4-X$

jossa X on vety tai halogeeni ja n on 1, 2, 3 tai 4; toinen R_2 tai R_3 on syano- tai vapaa aminoryhmä tai sen johdannainen ja toinen on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä; tai R_2 on atsidoryhmä, kun R_3 on vapaa tai suojattu hydroksyyli-ryhmä tai R_2 ja R_3 yhdessä niiden assosioituvien rengashiiliatomien kanssa ovat oksatsepiinirengas ja Ar on aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, halogeenilla tai CF₃ :lla, samoin kuin niiden happoadditiosuolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että lohkotaan yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen epoksidirengas:



...IV

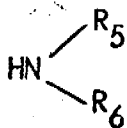
jossa Ar ja R_1 on aikaisemmin määritelty, lohkomisaineella, joka on valittu ammoniakista, atsidista, tai syanidista tai primäärisestä tai sekundäärisestä amiinista, jolloin lohkomisaine on valittu aikaansaamaan tuotteeseen halutut ryhmät R_2 ja R_3 ja jos on välttämätöntä tai toivottavaa muutetaan näin saadussa yhdisteessä jokainen vapaa hydroksidi kaavan $-OCOR$ tai $-OCO.OR$

mukaiseksi esteriryhmäksi tai kaavan -OR mukaiseksi eetteriksi, joissa kaavoissa R on alempi alkyyli, tunnetuilla menetelmillä ja/tai jokainen vapaa aminoryhmä R_2/R_3 kaavan -NHCOR mukaiseksi amidiryhmäksi, kaavan -NH-SO₂R' mukaiseksi sulfoniamidiryhmäksi tai kaavan -NHCONHR' mukaiseksi, joissa kaavoissa R on alempi alkyyli ja R' on alempi alkyyli tai valinnaisesti alemmaa alkyylia varten substituoitu aryyli, tunnetuilla menetelmillä ja/tai reaktiolla kaavan I mukaisen jokaisen näin muodostetun vapaan emäksen reaktiolla epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, jolloin muodostuu vastaava happoadditiosuola.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi käsittää vaiheen muuttaa näin muodostettu kaavan I, jossa R₁ on vety, mukainen yhdiste kaavan I mukaiseksi muuksi yhdisteeksi, jossa R₁ on muu kuin vety tunnetulla alkyloimis- tai asyloimismenetelmällä.

37. Patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi vaiheen tunnetuilla menetelmillä pelkistää jokainen näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₂ tai R₃ on atsidiryt vastaavaksi aminoryhmäksi.

38. Patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkomisaine on kaavan



mukainen amiini, jossa kaavassa R₅

ja R₆ erikseen on vety, alempi alkyyli, valinnaisesti substituoitu hydroksyyli-ryhmällä tai kaavan COO-alempi alkyyli mukaisella esteriryhmällä; alempi aralkyyli, adamantyyli tai yhdessä typen ja valinnaisesti happiatomin kanssa, on 5- tai 6-jaettu heterosyklinen rengas.

39. Patenttivaatimuksen 37 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkomisaineena on pyrrolidiini, piperidiini tai morfoliini.

40. Patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lohkomisaineena on moni-di-alempi alkyyliamiini, jonka alkyyliryhmä tai -ryhmät voivat olla substituoitu hydroksilla tai kaavan COO-alempi alkyyli mukaisella esteriryhmällä.

41. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä kaavassa 1 määriteltujen yhdisteiden valmistamiseksi, mutta jolloin R₂ ja R₃ on kaavan -NH-SO₂R' mukainen sulfoniamidoryhmä, jossa kaavassa R' on alempi alkyyli tai valinnaisesti alemmaa alkyylia varten substituoitu aryyli, t u n n e t t u siitä, että se käsittää patenttivaatimuksessa 35 määritellyn kaavan IV mukaisen yhdisteen epoksidirenkään lohkomisen kaavan H₂NSO₂-R' mukaisella sulfoniamidilla, joka voi olla alkalimetallisuolan muodossa.