



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 310023

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 D 401/06, 413/06, A 61 K 31/4523,  
A 61 P 9/10

### Patentstyret

|                   |            |                                      |                          |
|-------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------|
| (21) Søknadsnr    | 19954349   | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer |                          |
| (22) Inng. dag    | 1995.10.30 | (85) Videreføringsdag                | 1994.10.31, DE, 4438810  |
| (24) Løpedag      | 1995.10.30 | (30) Prioritet                       | 1995.07.19, DE, 19526269 |
| (41) Alm. tilgj.  | 1996.05.02 |                                      |                          |
| (45) Meddelt dato | 2001.05.07 |                                      |                          |

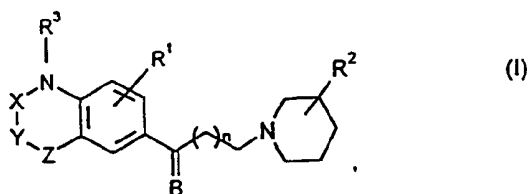
|                  |                                                                                                                                        |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (71) Patenthaver | Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, DE                                                                      |
| (72) Oppfinner   | Helmut Prücher, Darmstadt, DE<br>Rudolf Gottschlich, Darmstadt, DE<br>Joachim Leibrock, Darmstadt, DE<br>Harry Schwartz, Darmstadt, DE |
| (74) Fullmektig  | Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo                                                                                                   |

(54) Benevnelse **Benzylpiperidinderivater, farmasøytiske preparater som inneholder dem, og anvendelse av derivatene til fremstilling av legemidler**

(56) Anførte publikasjoner EP A 481853, NO B1 301979, EP A 351282  
CHEM.ABS. 118:233858F

(57) Sammendrag

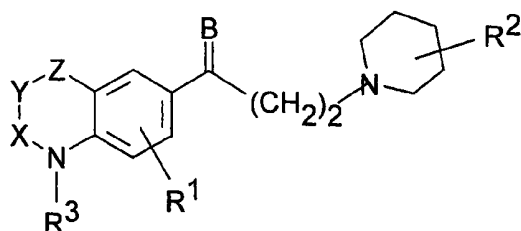
**Benzylpiperidinderivater med formel I**



hvor R<sup>1</sup> er H, Hal eller nitro; R<sup>2</sup> er en usubstituert eller med Hal på aromat-resten substituert benzylgruppe i 2-, 3- eller 4-stillingen til piperidin-ringen, med det forbehold at R<sup>2</sup> ≠ 4-benzyl når X er -CO-, Y og Z er -CH<sub>2</sub>- og R<sup>1</sup> er H; R<sup>3</sup> er H eller A; X er -CO- eller -SO<sub>2</sub>-; Y er -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, -S- eller også -CO- når X er -CO- og Z er -NH- eller -NA-; Z er -CH<sub>2</sub>-, -C(A)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CO-, -NH-, -NA-, -O- eller en binding; idet én av restene X,

Y og Z kan være -O-, -S- eller -NH-, imidlertid er X-Y henholdsvis Y-Z ikke -O-O-, -S-S-, -NH-O-, -O-NH-, -NH-NH-, -O-S- eller -S-O-; A er alkyl med 1-6 C-atomer; B er O eller H + OH; Hal er F, Cl, Br eller I; og n er 0, 1 eller 2; samt salter derav utviser en høy affinitet til bindingsstedene på aminosyrereseptorer og egner seg til behandling av neurodegenerative sykdommer.

Oppfinnelsen vedrører nye benzylpiperidinderivater med formel I



hvor

R<sup>1</sup> er H,

R<sup>2</sup> er en benzygruppe, med det forbehold at R<sup>2</sup> ≠ 4-benzyl når Y og Z er -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>3</sup> er H,

X er -CO-,

Y er -CH<sub>2</sub>-, -NH- eller -O-,

Z er -CH<sub>2</sub>- eller en binding og

B er H + OH,

samt salter derav.

Andre piperidinderivater, det vil si (hydroksy-1-piperidiny-2-alkyl)-indoloner-2, -kinolinoner-2, -benzo[b]-azepinoner-2, -benzimidazoloner-2 og -kinazolinoner-2, fremgangsmåter for deres fremstilling og anvendelsen som terapeutika, er beskrevet i EP 0 351 282 A1.

Det som særlig oppnås ved foreliggende oppfinnelse i forhold til de tidligere kjente forbindelser, er at forbindelsene ifølge oppfinnelsen har uventet forbedrede IC<sub>50</sub>-verdier (ca. 10 - 100 ganger bedre) i ifenprodilbindingstesten sammenlignet med forbindelsene ifølge EP 0 351 282.

Til grunn for oppfinnelsen lå den oppgave å finne frem til nye forbindelser med verdifulle egenskaper, særlig slike som kan anvendes til fremstilling av legemidler.

Det ble funnet at forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter har verdifulle farmakologiske egenskaper. De utviser en høy affinitet til bindingssteder på aminosyrereseptorer, særlig til glysin-, polyamin- og/eller NMDA-bindingsteder på NMDA-reseptoren (NMDA = N-metyl-D-

aspartat). Forbindelsene egner seg således til behandling av neurodegenerative sykdommer, særlig cerebrovaskulære sykdommer. Likeså kan de nye aktive forbindelsene anvendes som analgetika eller anxiolytika samt til behandling av epilepsi, schizofreni, Alzheimers, Parkinsons eller Huntingtons sykdom, cerebrale iskemier eller infarkter. Videre egner de seg til behandling av psykoser som skyldes for høyt aminosyrespeil.

[<sup>3</sup>H]-CGP-39653-bindingstesten for glutamatbindingsstedet til NMDA-reseptoren kan f.eks. gjennomføres etter metoden til M.A. Stills et al., beskrevet i Eur. J. Pharmacol., 192, 19-24 (1991). Testen for glysinbindingsstedet til NMDA-reseptoren lar seg påvise gjennom fremgangsmåten til M.B. Baron et al., beskrevet i Eur. J. Pharmacol., 206, 149-154 (1991). Aminosyrefrisettelsen *in vitro* lar seg påvise ifølge metoden til D. Lobner og P. Lipton (Neurosci. Lett., 117, 169-174 (1990)).

Virkningen mot morbus Parkinson, dvs. potensieringen av L-DOPA-induserte, kontralaterale dreininger hos hemiparkinsoniske rotter, er påvisbar gjennom metoden til U. Ungerstedt og G.W. Arbuthnott, Brain Res., 24, 485 (1970).

Forbindelsene er særlig egnet til behandling eller profylakse av slaganfall, samt til beskyttelse mot og til behandling av hjerneødemer og underforsørgelsestilstander i sentralnervesystemet, fremfor alt hypoksi eller anoksi.

De nevnte virkninger kan dessuten påvises eller overprøves etter de metodene som er beskrevet i de følgende litteratursteder:

J.W. McDonald, F.S. Silverstein og M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol., 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster og G.N. Woodruff, J. Neurosci., 7, 3343 (1987); S.M. Rothmann, J.H. Thurston, R.E. Hauhart, G.D. Clark og J.S. Soloman, Neurosci., 21, 73 (1987) eller M.P. Goldbert, P.-C.-Pham og D.W. Choi, Neurosci. Lett., 80, 11 (1987).

Forbindelsene kan således anvendes som aktive legemiddelforbindelser innen human- og veterinærmedisinen.

Oppfinnelsens gjenstand er forbindelser med formel I, samt deres salter.

Resten Y er fortrinnsvis -NH-.

Resten Z er fortrinnsvis en binding.

Således er gruppen -X-Y-Z- foretrukket -CO-NH-.

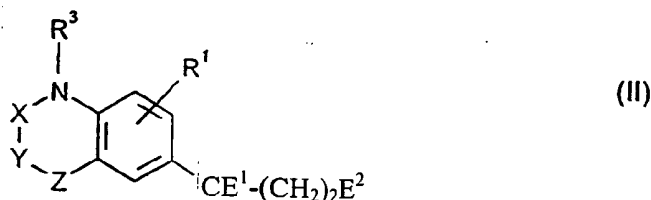
Således er oppfinnelsens gjenstand særlig slike forbindelser med formel I hvor minst én av de nevnte rester har én av de ovenfor angitte, foretrukne betydninger. Noen foretrukne grupper av forbindelser kan også uttrykkes gjennom de etterfølgende formler Ia og Ib, som tilsvarer formel I, og hvor de ikke nærmere angitte rester har de for formel I angitte betydninger, hvor imidlertid

i Ia -X-Y-Z- er -CO-NH- eller -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; og

i Ib -X-Y-Z- er -CO-NH-.

Benzylpiperidinderivater med den ovenfor angitte formel I, samt salter derav, kan fremstilles ved en fremgangsmåte kjennetegnet ved at en forbindelse som ellers tilsvarer formel I, men som imidlertid i stedet for ett eller flere H-atomer inneholder én eller flere reduserbare grupper og/eller én eller flere ytterligere bindinger, behandles med et reduksjonsmiddel, eller

en forbindelse med formel II



hvor

E¹ er H + OH,

E² er Cl, Br, J eller en reaksjonsdyktig, forestret OH-gruppe, og

R¹, R³, X, Y og Z har de angitte betydninger, omsettes med en forbindelse med formel III



hvor

R² har den angitte betydning, og/eller en erholdt base med formel I omdannes til et syre-

addisjonssalt derav ved behandling med en syre.

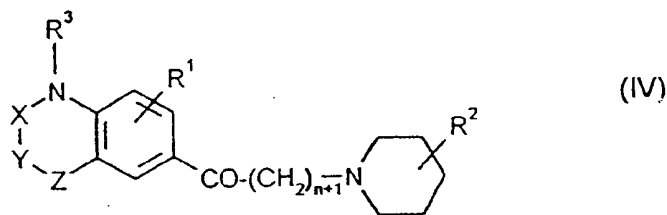
Forbindelsene med formel I fremstilles som regel etter i og for seg kjente fremgangsmåter, slik som de er blitt beskrevet i litteraturen (f.eks. i standardverkene som Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, eller i J. March, Adv. Org. Chem., 3. utg., J. Wiley & Sons (1985)), og da under reaksjonsbetingelser som er kjente og egnet for de nevnte omsetninger. Således kan man også gjøre bruk av i og for seg kjente, her ikke nærmere belyste, varianter.

Utgangsforbindelsene er som regel kjente, eller de kan fremstilles analogt med kjente forbindelser etter i og for seg kjente fremgangsmåter. De kan om ønsket også dannes in situ, slik at man ikke isolerer dem fra reaksjonsblandingen, men straks omsetter dem videre til forbindelsene med formel I.

På den annen side er det mulig å gjennomføre reaksjonen trinnvis, idet man kan isolere ytterligere mellomprodukter.

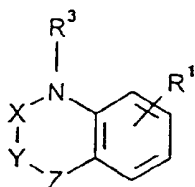
De enkelte fremgangsmåtevarianter er belyst nærmere i det følgende.

Forbindelser med formel I fremstilles foretrukket ved reduksjon av tilsvarende forprodukter som inneholder reduserbare grupper og/eller ytterligere bindinger. Foretrukket fås de fra de tilsvarende ketoner med formel IV



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y og Z har de for formel I angitte betydninger.

De og ketonene definert ved formel I lar seg f.eks. erholde ved Friedel-Crafts-acylring av de som regel kjente forbindelser med formel V



(V)

med tilsvarende alkylkarboksylsyreklorider som er klorert i enden, særlig med kloracetylchlorid, 1-klorpropionylchlorid eller med 1-klorbutyrylchlorid, og påfølgende reaksjon med 2-, 3- eller 4-R<sup>2</sup>-piperidin med formel III.

Som reduksjonsmiddel er det fortrinnsvis egnet med katalytisk fremkalt eller nascerende hydrogen, samt komplekse metallhydrider, f.eks. alkalimetallaluminium- eller alkali-metallborhydrider.

Som katalysatorer ved katalytiske hydrogeneringer kommer det foretrukket på tale med edelmetallkatalysatorer som platina eller palladium, som kan foreligge på en bærer som karbon, videre Raney-metaller som Raney-nikkel eller kobber-kromoksid. Hydrogeneringer utføres hensiktsmessig ved trykk mellom 0 og 200 bar og temperaturer mellom 0 og 150 °C, fremfor alt mellom 15 og 100 °C.

Som oppløsningsmiddel er det f.eks. egnet med alkoholer som metanol, etanol eller isopropanol, etere som tetrahydrofuran (THF) eller metyl-tert.-butyleter, estere som etylacetat, amider som dimetylformamid (DMF), sulfoksider som dimetylsulfoksid (DMSO).

Foretrukket skjer reduksjonen av ketonet IV med et komplekst metallhydrid, særlig NaBH<sub>4</sub>. Den foretas hensiktsmessig i en alkohol som metanol, ved temperaturer mellom 0 og 30 °C, fortrinnsvis mellom 5 og 15 °C. Ved tungt oppløselige utgangsforbindelser anbefales en tilsetning av et ytterligere oppløsningsmiddel som THF. Reduksjonsmidlet anvendes hensiktsmessig i stort overskudd, f.eks. i molforholdet 1:1.

Ved reduksjonen av ketonet IV oppstår som regel en blanding av begge epimere hydroksyforbindelser. Dersom man anvender et kiralt reduksjonsmiddel, f.eks. (+)- eller (-)-B-kloridiisopinokamfenylboran, så kan man også foretrukket eller utelukkende få én av epimerene. Det samme lykkes ved reduksjoner med dertil egnede mikroorganismer, særlig slike av

slektene Candida eller Rhodotorula mucilaginosa.

Forbindelser med formel I, hvor B betyr H + OH, lar seg videre erholde ved omsetning av halogenhydrider eller epoksider med formel II med 2-, 3- eller 4-R<sup>2</sup>-piperidiner med formel III.

Utgangsforbindelsene med formel II lar seg f.eks. erholde ved den nevnte Friedel-Crafts-acylering av forbindelser med formel V og eventuelt påfølgende reduksjon samt, om ønsket, HCl-avspalting under epoksiddannelse.

Forbindelser med formel III er som regel kjente og tilgjengelige i handelen.

Omsetningen av II med III skjer hensiktsmessig i nærvær eller fravær av et av de nevnte oppløsningsmidler i nærvær eller fravær av et kondensasjonsmiddel, f.eks. en base, ved temperaturer mellom -20 og 200 °C, fortrinnsvis 0 og 100 °C. Som baser egner seg f.eks. alkalimetallhydroksider som NaOH eller KOH, alkalimetallkarbonater som Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eller K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tertiære aminer som trietylamin eller pyridin. Som oppløsningsmidler er det særlig foretrukket med etanol, som base trietylamin.

En base med formel I kan overføres med en syre til det tilhørende syreaddisjonssalt. For denne omsetningen kommer det på tale med syrer som gir de fysiologisk akseptable salter. Således kan det anvendes uorganiske syrer, f.eks. svovelsyre, salpetersyre, halogenhydrogensyrer som saltsyre eller hydrogenbromsyre, fosforsyrer som ortofosforsyre, sulfaminsyre, videre organiske syrer, særlig alifatiske, alisykliske, aralifatiske, aromatiske eller heterosykliske en- eller flerbasiske karboksyl-, sulfon- eller svovelsyrer, f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, pivalinsyre, dietyl-eddiksyre, malonsyre, ravsyre, pimelinsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, benzosyre, salisylsyre, 2- eller 3-fenylpropionsyre, sitronsyre, glukonsyre, askorbinsyre, nikotinsyre, isonikotinsyre, metan- eller etansulfonsyre, etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzen-sulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalenmono- og -disulfonsyrer eller laurylsvovelsyre. Salter med fysiologisk ikke akseptable syrer, f.eks. pikrater, kan anvendes til rensing av forbindelsene med formel I.

De frie basene med formel I kan om ønsket frisettes fra sine salter ved behandling med sterke baser som natrium- eller kaliumhydroksid, natrium- eller kaliumkarbonat.

Forbindelsene med formel I har minst to asymmetriske sentre når  $R^2 = 2$ - eller 3-benzyl. De kan således ved fremstillingen fås som blanding av racemater eller, dersom det anvendes optisk aktive utgangsforbindelser, også i optisk aktiv form. Fra racematblandingen kan de enkelte racemater isoleres i ren form, f.eks. ved omkrystallisering fra inerte oppløsningsmidler. Erholdte racemater kan, om ønsket, separeres mekanisk eller kjemisk i sine enantiomerer etter i og for seg kjente metoder. Fortrinnsvis dannes det diastereomerer fra racematet ved omsetning med et optisk aktivt oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel egner seg f.eks. optisk aktive syrer, som D- og L-formene av vinsyre, dibenzoylvinsyre, diacetylvinsyre, kamfersulfonsyrer, mandelsyre, eplesyre eller melkesyre. De forskjellige formene av diastereomerene kan separeres på i og for seg kjent måte, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon, og de optisk aktive forbindelsene med formel I kan frisettes på i og for seg kjent måte fra diastereomerene.

Gjenstand for oppfinnelsen er videre anvendelsen av forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter til fremstilling av legemidler for behandling av isemi. Herved kan de bringes sammen med minst én fast, flytende og/eller halvflytende bærer eller et hjelpestoff, og eventuelt i kombinasjon med én eller flere ytterligere aktive forbindelser i en egnet doseringsform.

Gjenstand for oppfinnelsen er videre farmasøytiske preparater som inneholder minst én forbindelse med formel I og/eller et av dens fysiologisk akseptable salter.

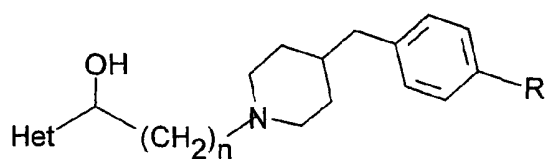
Disse preparatene kan anvendes som legemidler innen human- eller veterinærmedisinen. Som bærerstoffer kommer det på tale med organiske eller uorganiske stoffer som egner seg for enteral (f.eks. oral), parenteral eller topisk applikasjon, og som ikke reagerer med de nye forbindelsene, f.eks. vann, planteoljer, benzylalkoholer, alkylenglykoler, polyetylenglykoler, glyseroltriacetat, gelatin, karbohydrater som laktose eller stivelse, magnesiumstearat, talkum eller vase-

lin. Til oral anvendelse tjener særlig tabletter, piller, drasjeer, kapsler, pulvere, granulater, siruper, salter eller dråper, til rektal anvendelse suppositorier, til parenteral anvendelse oppløsninger, fortrinnsvis olje- eller vannoppløsninger, videre suspensjoner, emulsjoner eller implantater, for topisk anvendelse salver, kremer eller pudder. De nye forbindelsene kan også lyofiliseres og de erholdte lyofilisater anvendes f.eks. til fremstilling av injeksjonspreparater. De angitte preparater kan være sterilisert og/eller inneholde hjelpestoffer som glide-, konserverings-, stabiliserings- og/eller fuktemidler, emulgatorer, salter for påvirkning av det osmotiske trykk, bufferstoffer, farge-, smaks- og/eller aromastoffer. Om ønsket kan de også inneholde én eller flere ytterligere aktive forbindelser, f.eks. ett eller flere vitaminer.

Forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable salter kan anvendes til bekjempelse av sykdommer, særlig av smertetilstander, men også til forminskning av følgeskadene etter en iskemi. Særlig er forbindelsene egnet til behandling av neurodegenerative sykdommer eller av sykdommer som er fremkalt av feilfunksjon i glysin-, polyamin- eller glutamatbindingsstedet til NMDA-reseptoren.

Således administreres forbindelsene ifølge oppfinnelsen som regel fortrinnsvis i doseringer mellom ca. 1 og 500 mg, særlig mellom 5 og 100 mg, pr. doseringsenhet. Den daglige dosering ligger fortrinnsvis mellom ca. 0,02 og 10 mg/kg kroppsvekt. Den spesielle dose for hver bestemt pasient avhenger imidlertid av de forskjelligste faktorer, f.eks. av aktiviteten til den spesielle forbindelse som anvendes, av alderen, kroppsvekten, den generelle helsetilstand, arven, av kosten, av administreringstidspunktet og -veien, av utskillingshastigheten, legemiddelkombinasjonen og alvorligheten av den enkelte sykdom som behandlingen gjelder for. Den orale applikasjon er foretrukket.

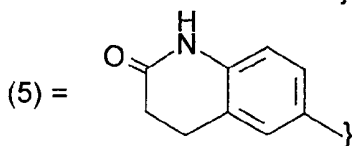
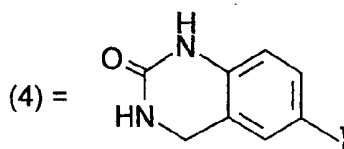
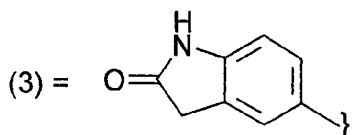
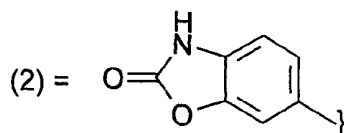
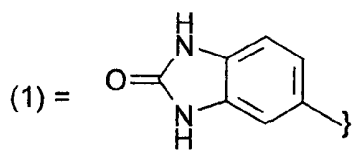
Ifenprodilbindingen gjennomføres analogt med Schoemaker et al.,  
 Eur. J. Pharmacol. (1990), 176, 249-250.  $IC_{50}$ -verdi i  
 [nM x liter<sup>-1</sup>]



| Het | n  | R | Smp. [° C]  | Side/linje | $IC_{50}$ |
|-----|----|---|-------------|------------|-----------|
| (1) | 2  | H | Dek. ved 95 | 23/20      | 4,2       |
| (2) | 2  | H | 177-178     | 27/19      | 3         |
| (3) | 2  | H | 127-129     | 23/30      | 14        |
| (4) | 2  | H | 146-149     | 24/9       | 16        |
| (5) | 2  | H | 137-138     | 25/29      | 13        |
|     |    |   |             |            |           |
|     |    |   |             |            |           |
| (1) | 1* | H | 224-226     | 70**       | 70        |
| (3) | 1* | H | 178-179     | 5**        | 350       |

\* = Sammenligningsforbindelse fra D1 (EP 0 351 282),

\*\* Forbindelsesnr. i D1



Ovenfor og nedenunder er alle temperaturer angitt i °C. Prosentangivelser betyr vektprosent. Betegnelse "S" og "R" henviser til det kirale C-atom i piperidinringen, såfremt ikke noe annet er angitt.

5 I de etterfølgende eksempler betyr "vanlig opparbeidelse": Om nødvendig tilsettes vann eller fortynnet natronlut, det ekstraheres med diklormetan, separeres, den organiske fase tørkes med natriumsulfat, filtreres, inndampes og renses ved kromatografi på silikagel og/eller ved krystallisasjon.  $[\alpha]_D^{20}$ ,  $c = 1$  i DMSO.

#### Eksempel 1

6-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroksypropyl}-  
15 1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on

1,60 g 6-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-okso-propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on (0,00405 mol) ble oppslemmet i 20 ml metanol og tilsatt 0,15 g NaBH<sub>4</sub> (0,00405 mol) porsjonsvis under omrøring og avkjøling med en  
20 blanding av is og vann. Deretter ble det omrørt i 16 timer ved romtemperatur. For fullstendig omsetning av mellomproduktet ble deretter nok en gang en liten porsjon NaBH<sub>4</sub> tilsatt. Så ble reaksjonsblandingen fortynnet med 50 ml vann, det dannede bunnfall ble frafiltrert med sug, vasket med vann og omkrystallisert fra en blanding av metanol og vann. Utbytte: 1,11 g  
25 6-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroksypropyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on (68,9 % av det teoretiske); smp. 183-185 °C. (Referansefremstilling - ikke omfattet av oppfinnelsen)

30 Analogt ble de følgende forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilt:

fra 7-(3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-oksopropyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on og NaBH<sub>4</sub>:

35 7-(3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on, smp. 182-183 °C;

fra (-)-5-{3-[(3R)-3-benzylpiperidino]-1-oksopropyl}-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(-)-5-{3-[(3R)-3-benzylpiperidino]-1-hydroksypropyl}-

2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, dekomponering fra 95 °C;

fra (+)-5-{3-[(3S)-3-benzylpiperidino]-1-oksopropyl}-

2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(+)-5-{3-[(3S)-3-benzylpiperidino]-1-hydroksypropyl}-

5 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, dekomponering fra 96 °C;

fra 5-[3-(4-benzylpiperidino)-1-oksopropyl]-2,3-dihydroindol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

5-[3-(4-benzylpiperidino)-1-hydroksypropyl]-2,3-dihydroindol-2-on, smp. 127-129 °C;

10 fra (-)-5-{3-[(3R)-2-benzylpiperidino]-1-oksopropyl}-

2,3-dihydroindol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(-)-5-{3-[(3R)-2-benzylpiperidino]-1-hydroksypropyl}-

2,3-dihydroindol-2-on, smp. 160-164 °C;

fra (+)-5-{3-[(3S)-3-benzylpiperidino]-1-oksopropyl}-

15 2,3-dihydroindol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(+)-5-{3-[(3R)-3-benzylpiperidino]-1-hydroksypropyl}-

2,3-dihydroindol-2-on, smp. 160-164 °C;

fra 6-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)-1-oksopropyl]-

1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

20 6-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)-1-hydroksypropyl]-

1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on, smp. 146-149 °C;

fra (-)-6-{3-[(3R)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-okso-  
propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

25 (-)-6-{3-[(3R)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-hydroksy-  
propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on, smp. 130-133 °C;

fra (+)-6-{3-[(3S)-2-benzyl-1-piperidyl]-1-okso-  
propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(+)-6-{3-[(3S)-2-benzyl-1-piperidyl]-1-hydroksy-  
propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-2-on, smp. 128-130 °C;

30 fra 7-(3-((3S)-3-benzyl-1-piperidyl)-1-oksopropyl)-

3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on og NaBH<sub>4</sub>:

7-(3-((3S)-3-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl)-

3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on, smp. 128-132 °C;

fra 7-(3-((3R)-3-benzyl-1-piperidyl)-1-oksopropyl)-

35 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on og NaBH<sub>4</sub>:

7-(3-((3R)-3-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl)-

3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-3-on, smp. 132-140 °C;

fra (-)-6-{3-[(3R)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-okso-  
propyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

(-)-6-{3-[(3R)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-hydroksypropyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-on, smp. 182 °C;

fra 6-{3-[(3S)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-oksopropyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

5 6-{3-[(3S)-3-benzyl-1-piperidyl]-1-hydroksypropyl}-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-on, smp. 182-185 °C;

fra 6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-oksopropyl]-2,3-dihydrobenzoksazol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

10 6-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl]-2,3-dihydrobenzoksazol-2-on, smp. 177-178 °C;

fra 5-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-piperidyl]-1-oksopropyl}-2,3-dihydroindol-2-on og NaBH<sub>4</sub>:

5-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-piperidyl]-1-hydroksypropyl}-2,3-dihydroindol-2-on, smp. 154-155 °C.

15

#### Eksempel 2

5-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl]-2,3-dihydro-2-oksobenzimidazol

3,64 g (0,01 mol) 5-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-oksopropyl]-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on ble oppslemmet i 40 ml metanol. Til denne suspensjonen ble det under omrøring og avkjøling med en blanding av is og vann porsjonsvis tilsatt 0,38 g NaBH<sub>4</sub> (0,01 mol). Deretter ble det omrørt i 1 time ved romtemperatur. Den erholdte reaksjonsblanding ble fortynnet med 25 60 ml vann og omrørt i ytterligere 30 minutter. Det dannede bunnfall ble frafiltrert med sug og kokt med 50 ml metanol til det var dannet lysegule krystaller. Krystallene ble frafiltrert med sug og vasket med dietyleter. Utbytte: 2,34 g 5-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-hydroksypropyl]-2,3-dihydro-2-okso-30 benzimidazol (64,1 % av det teoretiske); smp. 240-244 °C.

De etterfølgende eksempler vedrører farmasøytiske preparater.

#### 35 Eksempel A

##### Injeksjonsglass

En oppløsning av 100 g av en aktiv forbindelse med formel I og 5 g dinatriumhydrogenfosfat ble innstilt på pH 6,5 med 2 N saltsyre i 3 l dobbeltdestillert vann, sterilfiltrert,

fylt i injeksjonsglass, lyofilisert under sterile betingelser og lukket sterilt. Hvert injeksjonsglass inneholdt 5 mg aktiv forbindelse.

5 Eksempel B

Suppositorier

En blanding av 20 g av en aktiv forbindelse med formel I ble smeltet med 100 g soyalecitin og 1400 g kakao-smør, helt i former og fikk avkjøles. Hvert suppositorium  
10 inneholdt 20 mg aktiv forbindelse.

Eksempel C

Oppløsning

Det ble laget en oppløsning av 1 g av en aktiv forbindelse med formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  og 0,1 g benzalkoniumklorid i 940 ml dobbeltdestillert vann. Det ble innstilt på pH 6,8, fylt opp til 1 l og sterilisert ved stråling. Denne oppløsningen kan f.eks. anvendes i form av øyedråper.

20

Eksempel D

Salve

500 mg av en aktiv forbindelse med formel I ble blandet med 99,5 g vaselin under aseptiske betingelser.

25

Eksempel E

Tabletter

En blanding av 1 kg aktiv forbindelse med formel I, 4 kg laktose, 1,2 kg potetstivelse, 0,2 kg talkum og 0,1 kg magnesiumstearat ble presset på vanlig måte til tabletter, slik at hver tablett inneholdt 10 mg aktiv forbindelse.

30

Eksempel F

Drasjeer

Analogt med eksempel E ble det presset tabletter som deretter ble belagt på vanlig måte med et belegg av sakkarose, potetstivelse, talkum, tragant og fargestoff.

35

Eksempel GKapsler

2 kg aktiv forbindelse med formel I ble fylt på vanlig måte i hardgelatinkapsler, slik at hver kapsel inne-  
5 holdt 20 mg av den aktive forbindelse.

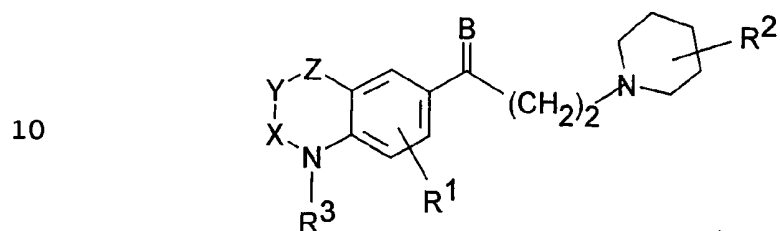
Eksempel HAmpuller

En oppløsning av 1 kg aktiv forbindelse med formel I  
10 i 60 l dobbeltdestillert vann ble sterilfiltrert, fylt i ampuller, lyofilisert under sterile betingelser og lukket sterilt. Hver ampulle inneholdt 10 mg aktiv forbindelse.

P a t e n t k r a v

1. Benzylpiperidinderivat,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t h a r f o r m e l I



hvor

- 15 R<sup>1</sup> er H,  
 R<sup>2</sup> er en benzylgruppe, med det forbehold at R<sup>2</sup> ≠ 4-benzyl  
 når Y og Z er -CH<sub>2</sub>-,  
 R<sup>3</sup> er H,  
 X er -CO-,  
 20 Y er -CH<sub>2</sub>-, -NH- eller -O-,  
 Z er -CH<sub>2</sub>- eller en binding og  
 B er H + OH,  
 samt salter derav.

25 2. Benzylpiperidinderivat ifølge krav 1,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t e r  
 5-[3-(4-benzylpiperidino)-1-hydroksypropyl]-2,3-dihydro-2-  
 okso-1H-benzimidazol.

30 3. Farmasøytisk preparat,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d e t i n n h o l d a v m i n s t é n  
 forbindelse med den generelle formel I ifølge krav 1 og/eller  
 et av dens fysiologisk akseptable salter.

35 4. Anvendelse av forbindelser med formel I ifølge krav 1  
 eller av deres fysiologisk akseptable salter til fremstilling  
 av legemidler for behandling av iskemi.