

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752287 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752287

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.08.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.08.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.02.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

15.08.1974 GB 7435910

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • AB Ferrosan, Celsiusgatan 35, 20110 Malmö, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Björk, Anders, 237 36 Bjärred, SVERIGE, (SE)

2 • Hernestam, Sven Erik Harry, Sverige, SVERIGE, (SE)

3 • Kjellberg, Bengt Eric Sigvard, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

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

Difenyylibutyylipiperidinejä

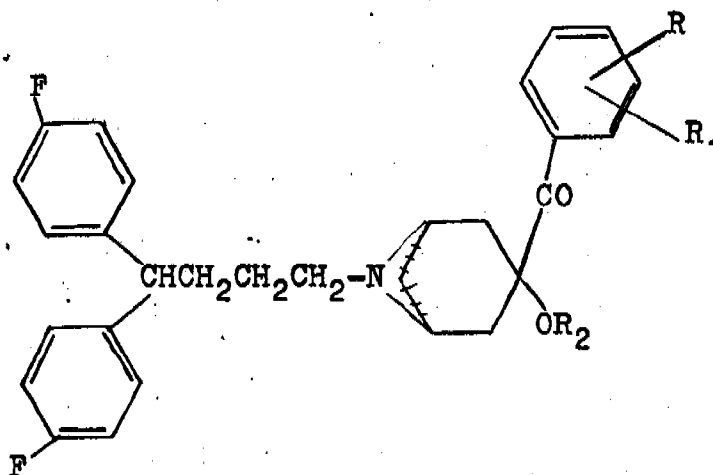
Difenylbutylpiperidiner

AB Ferrosan
Malmö, Sverige

DIFENYYLIBUTYYLIPIPERIDINEJÄ - DIFENYLBUTYLPIPERIDINER

Esillä olevan keksinnön kohteena on uudet 4-difenyylibutyyli-1-piperidinit niiden happoadditiosuolat ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Uusilla piperidineilla on yleinen kaava



(I)

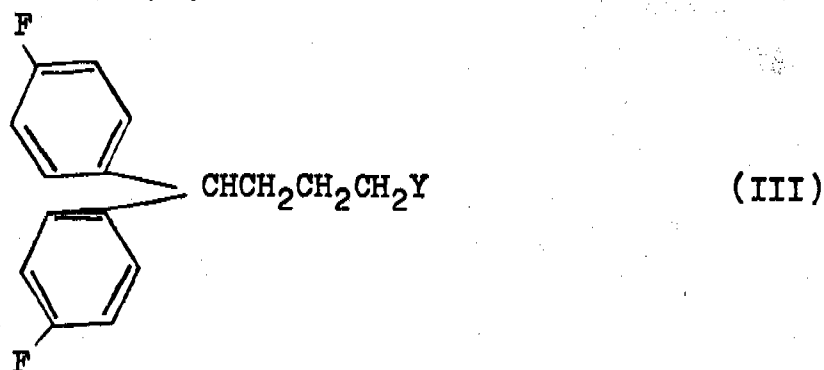
jossa R ja R₁ tarkoittavat vetyä, alkyyliä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkoksia, jossa 1-5 hiiliatomia fluoria, klooria, kromia tai ryhmää - CF₃, ja R₂ tarkoittaa vetyä tai asyyliä, jossa on 2 - 19 hiiliatomia.

Keksinnön mukainen menetelmä koskee uusien kaavan I mukaisten ketonien valmistusta, jossa

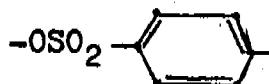
(a) 4-bentsoyylipiperidini, jolla on kaava



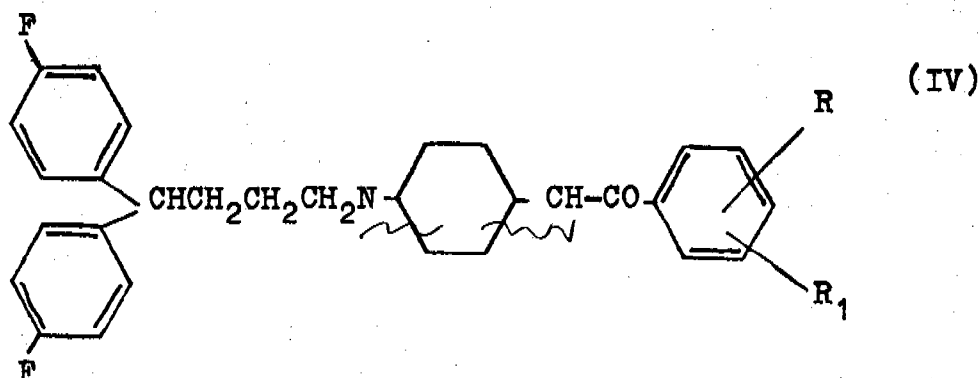
muutetaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



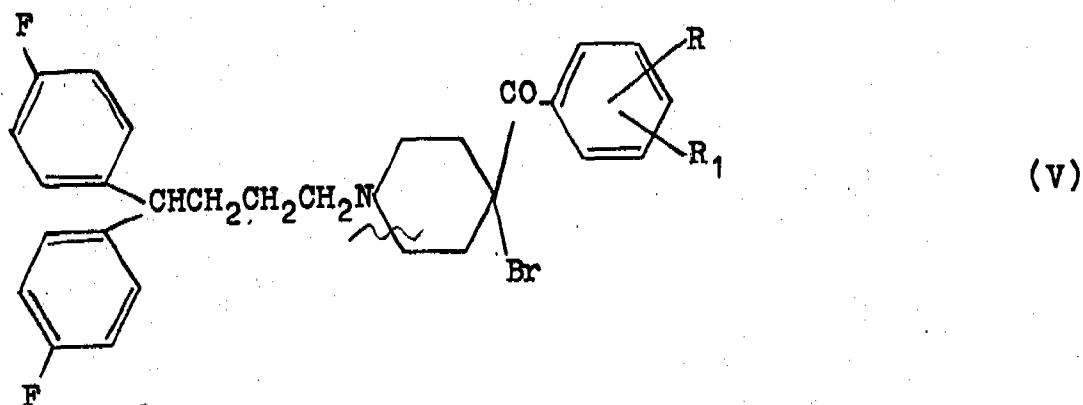
jossa Y tarkoittaa halogeenia, sopivimmin bromia, tai jotain muuta reaktiivista ryhmää, kuten



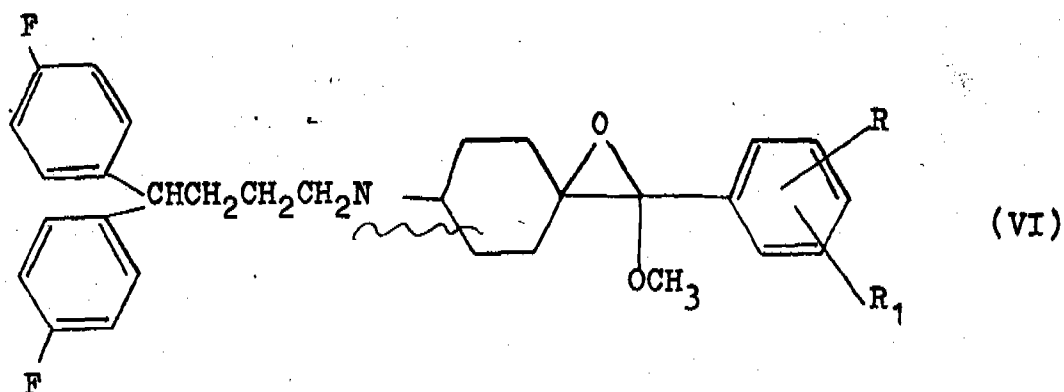
yhdisteen (4) muodostamiseksi



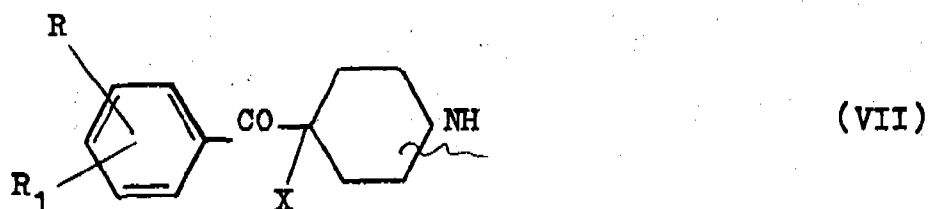
ja tuodaan ryhmä -OH tai -OAc piperidinyrhmän 4-asemaan, sopivimmin bromamalla yhdisteen (V) muodostamiseksi



jonka jälkeen ^{R₂} poistetaan esimerkiksi NaOMe:lla MeOH:ssa yhdisteen (V) muodostamiseksi

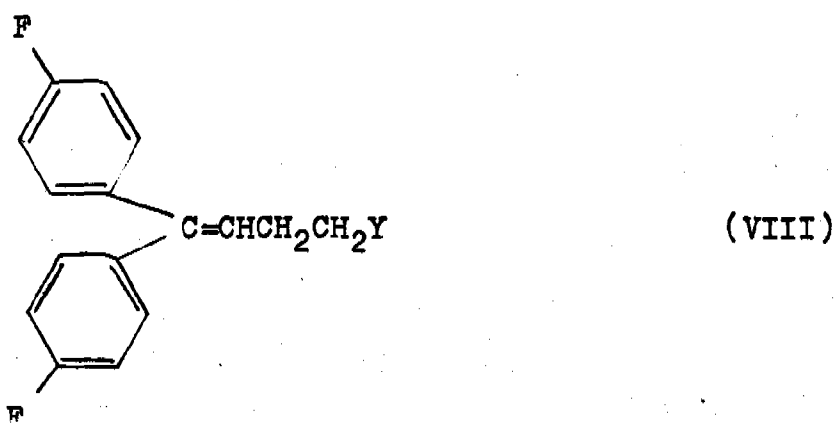


ja yhdiste hydrolysoidaan yhdisteen (I) muodostamiseksi ($R_2=H$) ja mahdollisesti asyloidaan hydroksiyhdiste ($R_2=$ asyyli), tai
(b1) yhdistetään 4-bentsoyylipiperidini

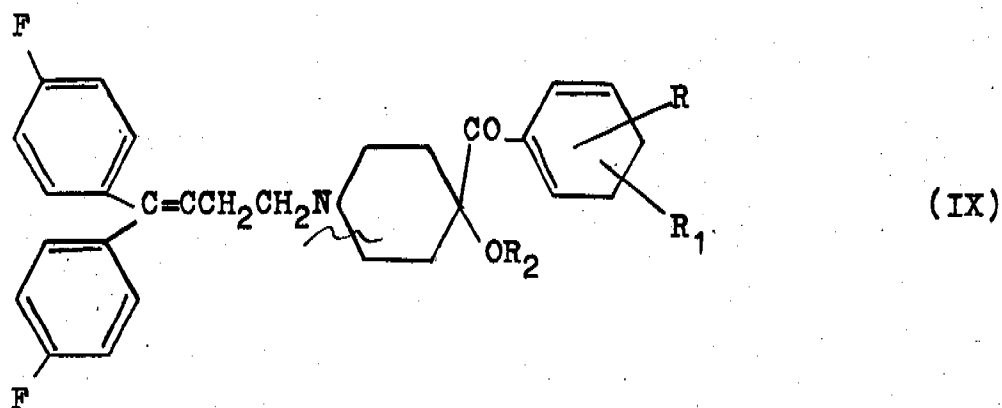


jossa X tarkoittaa ryhmää OH tai OAc yhdisteen (III) kanssa yhdisteen (I) muodostamiseksi,

(b2) yhdistetään bentsoyylipiperidini yhdisteeseen (VIII)



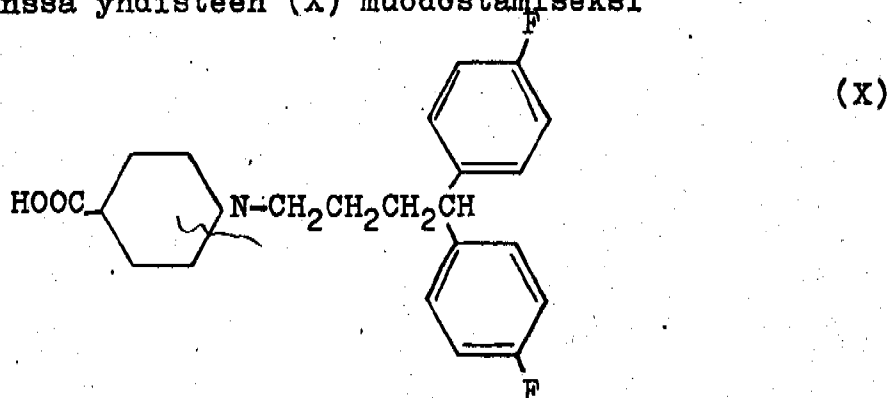
jossa Y:llä on yllä annettu merkitys, yhdisteen (IX) muodostamiseksi



ja pelkistetään se selektiivisesti yhdisteen (I) muodostamiseksi, tai (C1) yhdistetään yhdisteeksi (III) yhdisteen



tai tämän esterin kanssa yhdisteen (X) muodostamiseksi

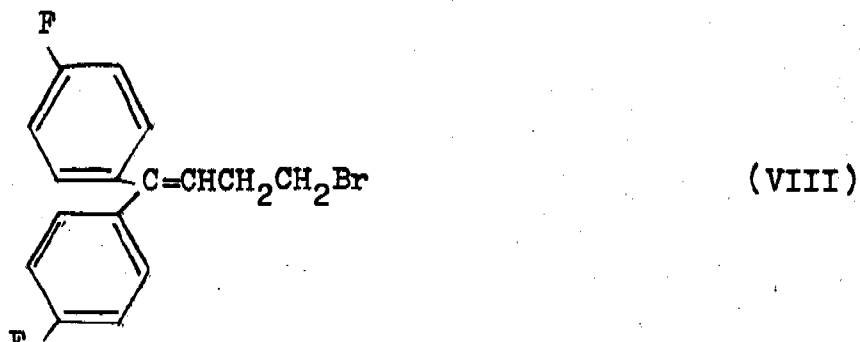


muutetaan karboksiryhmä tai sen esteri happokloridiksi ja suoritetaan Friedel-Crafts-reaktio AlCl_3 :n ja kyseessä olevan bentseenijohdannaisen kanssa yhdisteen (IV) muodostamiseksi,

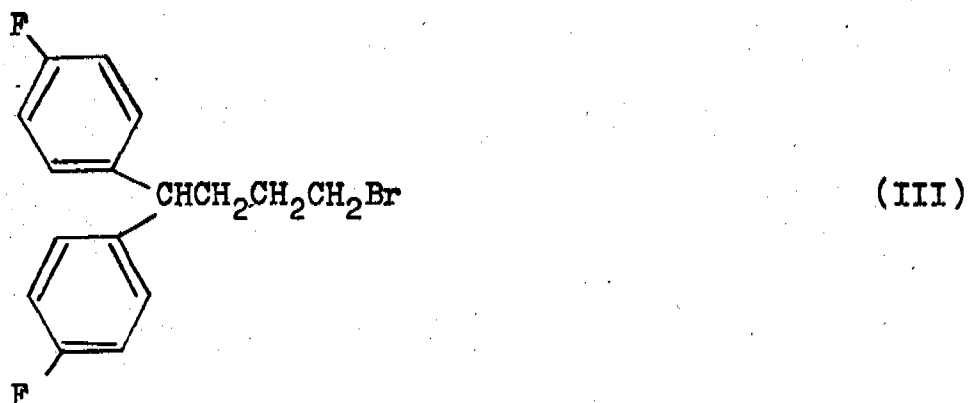
(c2) muutetaan yhdiste (VIII) samalla tavoin ja pelkistetään tuote yhdisteen (X) muodostamiseksi.

Yllä kuvatuista menetelmistä on (a) soveliaain ja useiden yhdisteiden synteesi voidaan suorittaa tämän menetelmän mukaan.

Käytetyt yhdisteet



ja



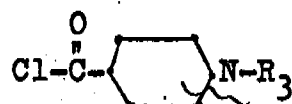
syntetisoidaan ranskalaisen patenttijulkaisun M 3695 (CA, 66, 115.709) mukaan.

Bentsoyylipiperidini

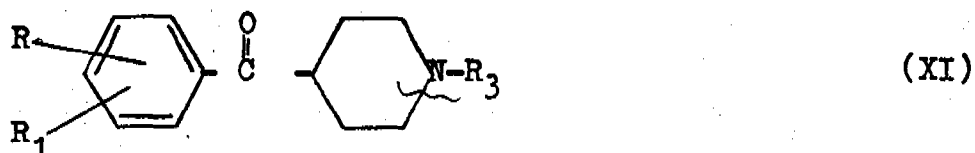


joka on tunnettu julkaisusta J. Med. Chem., 13 (1) (1970), p. 1, ja uusi 4-bentsoyylipiperidini (VII) joita käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä, voidaan valmistaa seuraavan reaktioarjan mukaan, jossa lähdetään

(1a) yhdisteen



Friedel-Crafts-reaktiosta, jossa R_3 tarkoittaa asetyyliä tai metyyliä ja jossa käytetään R_1 -substituoitua bentseeniä soveliaassa liuottimessa, kuten nitrobentseenissä, tai reagoimaan R_1 -bentseenin ylimäärää yhdisteen (XI)

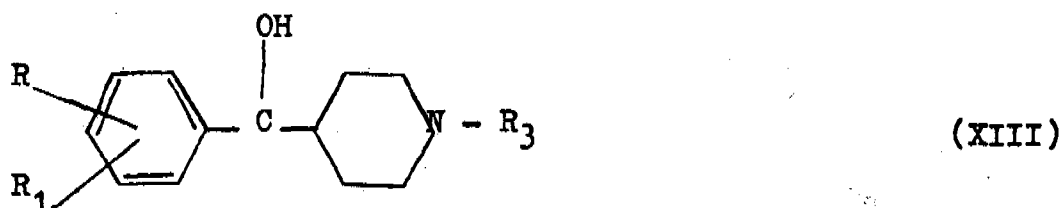


muodostamiseksi jonka jälkeen poistetaan asetyyliryhmä (X , $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) 5-N HCl:lla yhdisteen (II) muodostamiseksi,

(1b) suoritetaan Grignard-reaktio 4-syano-pyridiinissä ja fenyylimagnesiumbromidissa yhdisteen (XII) muodostamiseksi



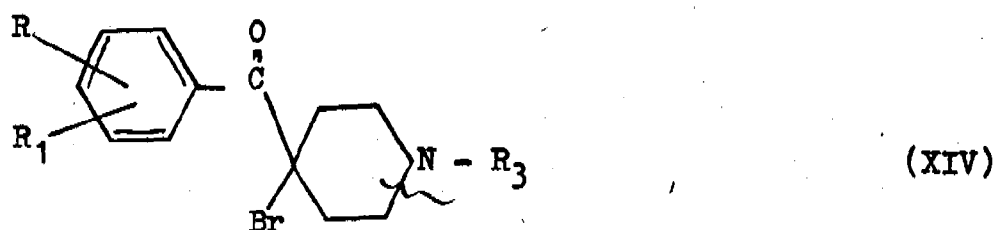
4-bentsoyylipyridini (XII) joko hydrataan platinakatalysaattorin päällä 4-piperidyyliaryylikarbinolin (XIII)



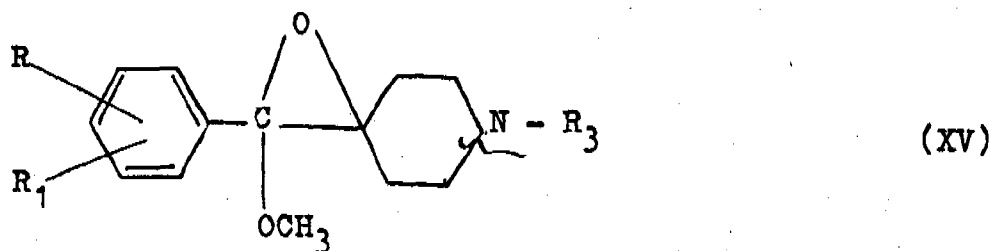
muodostamiseksi, jossa R_3 tarkoittaa vetyä tai ensin bentsyloidaan tai metyloidaan vastaavan 1-bentsyyli (tai metyyli)-4-aryylypyridinium-halogeenin muodostamiseksi ja sen jälkeen hydrataan yllä kuvatulla tavalla yhdisteen (XIII) muodostamiseksi (R_3 =bentsyyli, $-\text{CH}_3$).

Epäpuhtas 4-aryylypiperidini (XI) ($R_3=\text{CH}_3$, bentsyyli) muutetaan hydrobromidiksi. Yhdiste (XI) ($R_3=\text{H}$) asetyloidaan sen jälkeen.

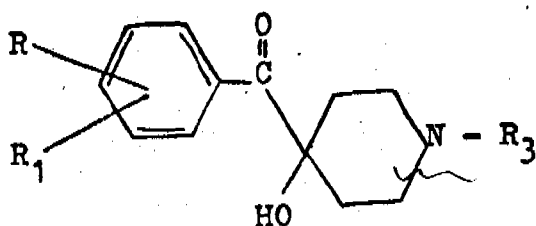
Yhdiste (XI) ($R_3=\text{CH}_3$, bentsyyli, CH_3CO) liuotetaan sopivaan liuottimeen, kuten CHCl_3 tai CCl_4 , ja bromataan Br_2 :lla yhdisteen (XIV) muodostamiseksi



jonka jälkeen tuote kiteytetään uudelleen ja käsitellään $\text{NaOMe} - \text{MeOH}$ -seoksella. Veden lisäyksen ja MeOH :n haihtumisen jälkeen voidaan yhdiste (XV)



ekstrahoida eetterillä. Epäpuhtas yhdiste (XV) hydrolysoidaan etanolissa konsentroidulla suolahapolla yhdisteen (XVI) muodostamiseksi.



(XVI)

Yhdiste (XVI) ($\text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) saostetaan H_2O :lla. Alkaloinnin, CHCl_3 :lla tai bentseenillä suoritettavan ekstrahinnin ja Na_2SO_4 :lla suoritettavan liuoksen kuivauksen jälkeen voidaan yhdiste (XVI) ($\text{R}_3 = \text{CH}_3$, bentsyyli) saostaa suolan muodossa.

Uusi yhdiste (VII) voidaan valmistaa

(2a) poistamalla asetyyliryhmä (XVI, $\text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) 5-N HCl:lla,

(2b) selektiivisesti hydraamalla bentsyyliiryhmä (XVI, $\text{R}_3 = \text{bentsyyli}$) palladiumikatalyysaattorin avulla.

(2c) dimetyloimalla (XVI, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$) etyyliklooriformiaatilla ja suorittamalla tuotteelle happohydrolyysi.

Reaktiossa (a) yhdistetään bentsyyli-piperidini (II) yhdisteeseen (III) sopivassa liuottimessa, joko polaarittomassa liuottimessa, kuten bentseeni tai γ -syleeni, tai polaarissa liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidi tai isobutyyliasetaatti. Reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovaa aineen, kuten trietyylamiinin tai K_2CO_3 :n läsnäollessa, mahdollisesti autoklaavissa lämpötilassa $75-150^\circ\text{C}$.

Reaktion jälkeen käsitellään tuotteet tavallisesti vedellä tai 1-N NaOH:lla ja ekstrahidaan eetterillä, Bu-Me-ketonilla, jne. Kuivatusta liuoksesta voidaan hydrobromidit tai hydrokloridit saostaa ja kiteyttää uudelleen. Myös epäpuhdasta tuotetta voidaan käyttää jatkoreaktioihin.

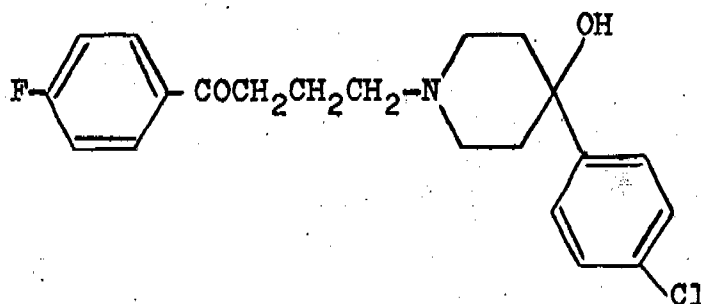
Hydrobromidi liuotetaan sopivaan liuottimeen, kun CCl_4 tai CHCl_3 , ja bromataan Br_2 :lla yhdisteen (V) muodostamiseksi ja kuumennetaan ilman lisäpuhdistusta yhdessä NaOMe:n kanssa sopivassa liuottimessa, kuten kloroformi tai MeOH, sopivissa olosuhteissa, kuten lämpötilassa $25-60^\circ\text{C}$. Veden lisäyksen ja liuottimen haihtumisen jälkeen voidaan yhdiste (VI) ekstrahida eetterillä. Epäpuhdas yhdiste hydrolysoidaan etanolissa konsentroidulla suolahapolla sopivasti huoneen lämpötilassa. Alkalisoinnin, eetterillä suoritettavan ekstrahinnin ja liuottimen kuivauksen jälkeen

Na_2SO_4 :lla voidaan yhdiste (I) saostaa suolan muodossa farmaseuttisesti hyväksyttävillä hapoilla, kuten suolahapolla tai bromivetyhapolla, oksaalihapolla, maleiinihapolla tai viinihapolla.

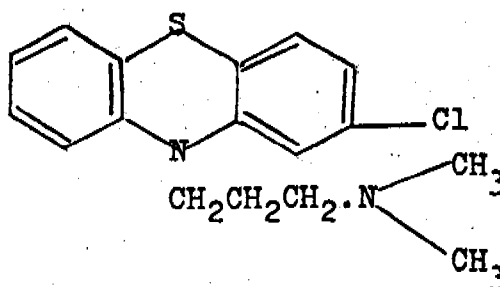
Keksinnön mukaan saadut yhdisteet on kokeiltu sarjassa farmakologisia kokeita.

Seuraavassa farmakologisessa koesarjassa uusia yhdisteitä verrataan seuraavien yhdisteiden kanssa

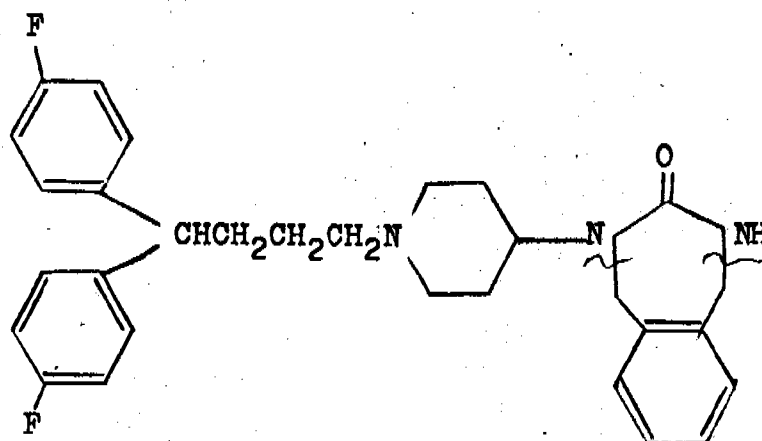
Haloperidoli



Klooripromasini



Pimozidi



Seuraavat farmakologiset kokeet on suoritettu:

1. Aggressiivisen käyttäytymisen estäminen koiraspuolisilla hiirillä
2. Kiipeämisen estäminen hiirillä (uteliaisuus, käyttäytymisen estäminen)
3. Amfetamiini-antagonismi rotilla (antipsykoottinen efekti)
4. Kataleptogeeninen efekti rotilla (kyllästynyt ekstrapyramidaalisiin sivuvaikutuksiin)

5. Ehdollisen käyttäytymisen estäminen rotilla

Kokeita 1-5 ja yhdisteiden koordinoinnin merkitystä kuvataan yksityiskohtaisesti seuraavassa kirjallisuudessa

1. Aggressiivisen käyttäytymisen estäminen

Valzelli, L., Aggressive Behaviour
Eds. Garattini and Sigg, p. 70 (1969)
Valzelli, L., Neuro-Psycho-Pharmacology
Ed. Brill, p. 781 (1967)

2. Kiipeämisen estäminen

van Rossum, J.M. et al, The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, vol. 5, p. 26 (1970)
Kneip, P., Arch. Int. Pharmacodyn, 126, 238 (1960)
Sandberg, S., Arzneimittelforschung, 9, 203 (1958)

3. Amfetamiini-antagonismi

Randrup, A. et al, Acta Pharmacol. (Kph), 20, 145 (1963)
Randrup, A., The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, vol. 5, p. 60 (1970)

4. Kataleptogeeninen efekti

Rossum, J.M. et al, The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri vol. 5, p. 26 (1970)
Stille, G. Schweiz, Med Wochenschrift 99, 1645 (1969)

5. Ehdollisen välttämiskäyttäytymisen estäminen

"Neuroleptics characteristically interrupt the response to the warning stimulus (avoidance) without at the same time interrupting the response to the noxious stimulus (escape) which follows it"

An Introduction to Psycho-Pharmacology,
Eds. Rech and Moore, New York, p. 264 (1971)
Courvoisier, S. et al, Arch. Int. Pharmacodyn., 92, 305 (1953)
Jacobsen, E., Psychotropic Drugs,
Eds. Garattini, Ghetti, Amsterdam, p. 119 (1957)
Jacobsen and Sonne, Acta Pharmacol & Toxicol. 11, p. 135-147 (1955)

ylhästä käytettiin

R ₁	R ₂	1	2	3	4	5
		Agressiivisuuden estäminen	Uteliaisuuskäyttämisen estäminen	Amf. ant.	Katalepsia	Ehdollisen käyttämisen estäminen
		4h	4h	4h	4h	4h
Haloperidoli		0,8	0,7	0,06	0,11	0,2
Klooriprometasiini		0,5	0,9	1,6	3,6	5,2
Pimocidi		0,3	6,8	0,13	2,0	0,6
F	H	1,5	10	0,2	20	2,2
CH ₃	H	2,3	20	2,0	20	20
F	--COC ₂ H ₅	1,7	20	2,0	50	20

Erityisissä apinoilla suoritetuissa kokeissa nämä yhdisteet aiheuttavat vähintään ei ollenkaan ekstrapyramidaalisia sivuvaikutuksia päinvastoin kuin esimerkiksi haloperidoli ja klooripromatsiini, jotka aiheuttavat sellaisia sivuvaikutuksia helposti ja pienellä annostuksella.

Näiden yhdisteiden aktiivisuuden kestävyys on suunnilleen 24 tuntia, joka on verrattavissa ^{+sidon} pimopidin vastaavaan arvoon, kun taas haloperidolin ja klooripromatsiinin ^{+sinin} aktiivisuuden kestävyys on noin 6 - 8 tuntia.

Esillä olevien yhdisteiden myrkyllisyys on suhteellisen alhainen, nimittäin noin 350 - yli 800 mg/kg. Vertailun vuoksi mainittakoon, että haloperidolin myrkyllisyys on 80 mg/kg ja klooripromatsiinin ^{+sinin} 280 mg/kg.

Kokeella 3 osoitettua antipsykoottista efektiä vahvasti vielä/blokeeraava) apomorfinin aiheuttama ^{kestävin vastustus} emeksin koirilla.

Näiden suotuisien ^{ten} ominaisuuksien vuoksi ovat uudet yhdisteet soveliaita tiettyjen häiriöiden käsittelyyn ihmisillä, kuten skitsofreniaan, maniaan, hätättilöihin ja aggressiivisuuteen. Yleiset rauhoittavat ominaisuudet tekevät nämä uudet yhdisteet sopiviksi myös eläinlääkinnällisiin sovellutuskohteisiin.

Uudet yhdisteet esiintyvät lähinnä suoloinaan, kuten hydroklorideina ja hydrobromideina. Nämä ovat myös parhaat muodot farmaseuttisia preparaatteja varten. Muut farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat voidaan valmistaa hydroklorideista emästen kautta. Oraalista käyttöä varten valmistetaan yhdisteet tavallisesti tablettien muotoon.

Tabletteja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin sekoittamalla uudet yhdisteet happoadditiosuolojen muodossa tavanomaisiin kantajiin ja lisäaiheisiin, kuten talkki magnesiumstearaatti, tärkkelys, laktoosi, gelatiini ja kasvilliisterit (gums).

Seuraava kokoomus on sovelias tabletti valmisteita varten:

0,1 - 1 g 4-(p-fluoribentsoyli)-4-hydroksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)-butyyli]-piperidini-oksalaatti

9 g perunatärkkelystä

1 g kolloidista piitä

2 g talkkia

0,2 g magnesiumstearaattia

2,5 g 5 %-sta gelatiinin vesiliuosta.

Tämä seos riittää noin 100 tablettiin, jokaisen sisältäessä 1-10 mg aktiivista yhdistettä.

Hydrokloridit liukenevat helposti vesi/i-propanoliin, joka tekee yhdisteistä erityisen arvokkaista, koska niitä voidaan käyttää hyvin injektio^{injektio}~~imella~~. Injektioannostukseen on seuraava liuos sovelias. 5 - 500 mg 4-(p-metyylifenyyli)-4-hydroksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)-butyyli]-piperidini-hydrokloridia liuotetaan 50 ml veteen ja 50 ml i-propanoliin, joka sisältää 0.6 g NaCl. Saatu liuos täytetään ampulleihin, joista jokainen sisältää 2 ml liuosta ja 0,1 - 10 mg aktiivista yhdistettä. Ampullit sterilisoidaan.

Farmaseuttiset yhdisteet voivat sisältää myös muita terapeuttisesti käyttökelpoisia aineita, kuin uusia difenyylibutyylipiperidineja.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavassa tarkemmin seuraavin esimerkein, joissa annetut lämpötilat tarkoittavat Celsius-asteita.

Esimerkki 1

a) 4-(p-fluoribentsoyyli)-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)-butyyli]-piperidini hydrobromidi

Seosta käsittäen 6,2 g (0,030 mol) 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiniä, 9,8 g (0,035 mol) 4-kloori-1,1-(di-p-fluorifenyyli)-butaania, 10 g vedetöntä natriumkarbonaattia, 0,15 g kaliumjodidia ja 250 ml isobutyylia setaattia kuumennettiin palauttaen 85 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos konsentroitiin vakuuissa. Saatu öljy liuotettiin eetteriin ja hydrobromidi saostettiin HBr/etanolilla. Reaktiotuote puhdistettiin uudelleen kiteyttämällä etanoli/eetterissä. Saalis 12.8 g, sulamispiste 147°.

b) 4-bromi-4-(p-fluoribentsoyyli)-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-hydrobromidi

Liuos käsittäen 10,6 g (0,020 mol) 4-(p-fluoribentsoyyli)-4-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidiniä 50 ml kloroformissa käsiteltiin 3,4 ml bromilla. Reaktioseosta säilytettiin 17 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotinaine ja bromin ylimäärä poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin liuokseen, joka sisälsi 6,5 g fenolia 100 ml¹⁰⁰ meta¹⁰⁰nolissa, ja liuos poistettiin vedettömällä eetterillä 4-bromi-4-(p-fluoribentsoyyli)-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-hydrobromidin saostamiseksi. Reaktiotuote puhdistettiin uudelleen kiteyttämällä metanoli/eetterissä. Saalis 10 g, sulamispiste 160°.

c) 2-(p-fluorifenyyli)-6-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-2-metoksi-1-okso-6-azaspiro[2,5]oktaani

Liuos käsittäen 10,0 g (0,019 mol) 4-bromi-4-(p-fluoribentsyyli)-1-4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-hydrobromidia 35 ml metanolissa lisättiin natriummetoksiliuokseen, joka oli valmistettu 3 g natriumista 35 ml metanolissa. Seosta kuumennettiin palauttaen 4 tuntia ja pääosa metanolista poistettiin alennetussa paineessa. Vettä lisättiin ja jäljellä oleva metanoli poistettiin alennetussa paineessa. Vesikerros ekstraioitiin eetterillä ja ekstrakti kuivattiin natriumkarbonaatilla. Poistamalla eetteri saatiin epäpuhdasta 2-(p-fluorifenyyli)-6-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-2-metoksi-1-okso-6-azaspiro[2,5]oktaania. Saalis 6,7 g.

d) 4-(p-fluoribentsyyli)-4-hydroksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-oksalaatti

Seosta käsittäen 4,8 g (0,010 mol) 2-(p-fluorifenyyli)-6-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-2-metoksi-1-okso-6-azaspiro[2,5]-oktaani, 5 ml konsentroitu suolahappoa ja 30 ml etanolia sekoitettiin 10 minuuttia. Vettä lisättiin ja pääosa etanolista poistettiin alennetussa paineessa. Neutralisointi natriumkarbonaatilla ja ekstraktio kloroformilla antoi epäpuhdasta 4-(p-fluoribentsyyli)-4-hydroksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidiniä. Saatu emäs liuotettiin etanoliin ja oksalaatti saostettiin oksaalihapolla, joka oli liuotettu etanoliin. Reaktiotuote puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen etanolissa. Saalis 4,4 g, sulamispiste 214° .

Esimerkki 2

4-(p-fluoribentsyyli)-4-propionyylioksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-hydrokloridi

2 g epäpuhdasta emästä kohdasta 1d) liuotettiin 20 ml propionihappo-anhydridiin ja katalyyttinen määrä 4-dimetyyliaminopyridiiniä lisättiin. 10 tunnin jälkeen 20° :ssa poistettiin liuotinaine haihduttamalla. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatti/eetteriin ja käsiteltiin HCl/etanolilla. Saatu hydrokloridi kiteytettiin uudelleen etanolissa. Sulamispiste on $246-248^{\circ}$.

Esimerkki 3

4-(p-metyylifenyyli)-4-hydroksi-1-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-hydrokloridi

syntetisoitiin ja samoin kuin esimerkissä 1. Hydrokloridilla oli sulamis-

piste 120-122°.

Esimerkki 4

1-asetyyli-4-bromi-4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidini

Liuos käsittäen 36,0 g (0.145 mol) 1-asetyyli-4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiniä 175 ml CHCl_3 :ssa käsiteltiin 15 ml bromilla. Seosta kuumennettiin palauttaen 1 tunti ja säilytettiin yli yön huoneenlämpötilassa. 1-asetyyli-4-bromi-4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidini, joka saostui, otettiin talteen suodattaen ja kiteyttäen uudelleen etanolista. Saalis 40,6 g, sulamispiste 156-159°.

Esimerkki 5

6-asetyyli-2-(p-fluorifenyyli)-2-metoksi-1-okso-6-^{ts}aspiro [2,5]-oktaani 32,8 g (0,10 mol) 1-asetyyli-4-bromi-4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiniä lisättiin natriummetoksiliuokseen, joka oli valmistettu 12,8 g natriumista 400 ml metanolissa. Seosta kuumennettiin palauttaen kaksi tuntia. Vettä lisättiin ja metanoli poistettiin alennetussa paineessa. Vesikerrosta ekstrahoitettiin eetterillä ja ekstrakti kuivattiin natriumkarbonaatilla. Eetterin eliminointi antoi epäpuhtaan 6-asetyyli-2-(p-fluorifenyyli)-2-metoksi-1-okso-6-^{ts}aspiro [2,5]-oktaanin. Saalis 24, 2g.

Esimerkki 6

1-asetyyli-4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidini

Seos^{ts} käsittäen 21,3 g (0,076 mol) 6-asetyyli-2-(p-fluorifenyyli)-2-metoksi-1-okso-6-^{ts}aspiro [2,5]-oktaania, 140 ml etanolia ja 27 ml konsentroitua suolahappoa sekoitettiin 15 minuuttia. Vettä lisättiin. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattaen ja kiteyttäen uudelleen etanoli/eetterissä 1-asetyyli-4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidinin muodostamiseksi. Saalis 19,0 g, sulamispiste 146-149°.

Esimerkki 7

4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidini-hydrokloridi

Liuos^{ts} käsittäen 18,6 g (0,070 mol) 1-asetyyli-4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidiniä 60 ml 5-N HCl:ssa kuumennettiin palauttaen 15 tuntia. Pääosa vedestä poistettiin alennetussa paineessa. Etanolia lisättiin ja liuos jäähdytettiin. Saostunut kiinteä aine otettiin taltee

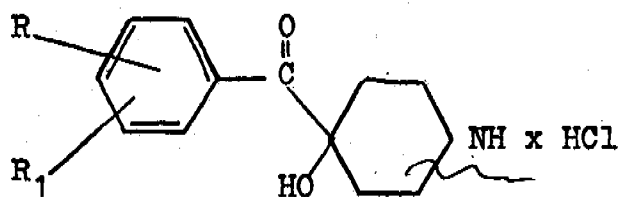
suodattaen ja kiteyttäen uudelleen etanolista, jolloin saatiin 16,5 g 4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidini-hydrokloridia. Sulamispiste 241-243°.

Esimerkki 8

4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-[4,4-(di-p-fluorifenyyli)butyyli]-piperidini-oksalaatti

Seosta käsittäen 11,0 g (0,050 mol) 4-(p-fluoribentsoyyli)-4-hydroksi-piperidiniä, 16,9 g (0,060 mol) 4-kloori-1,1-(di-p-fluori-fenyyli)-butaania, 20 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 300 ml isobutyryliasetaattia kuumennettiin palauttaen 60 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos konsentroitiin tyhjiössä. Jäännöksenä saatu öljy liuotettiin etanoliin ja oksalaatti saostettiin oksaalihapolla, joka oli liuotettu etanoliin. Epäpuhtas tuote puhdistettiin kiteyttäen uudelleen etanolissa. Saalis 15,0 g, sulamispiste 214°.

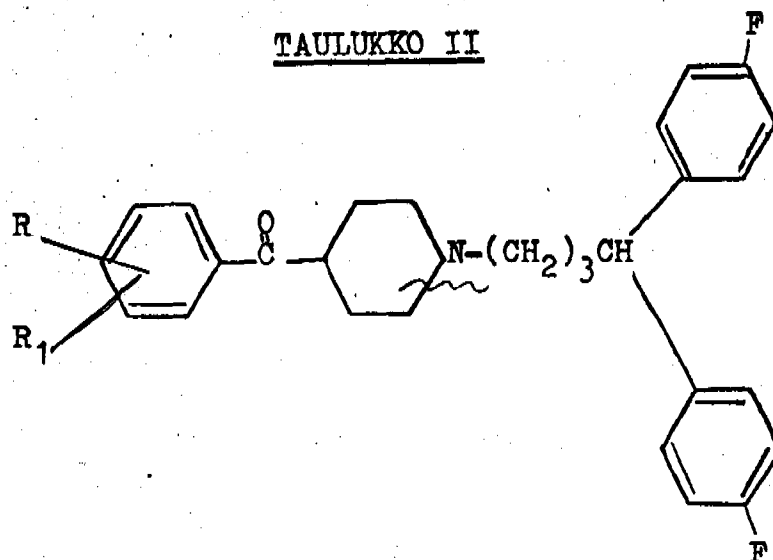
TAULUKKO I



a)

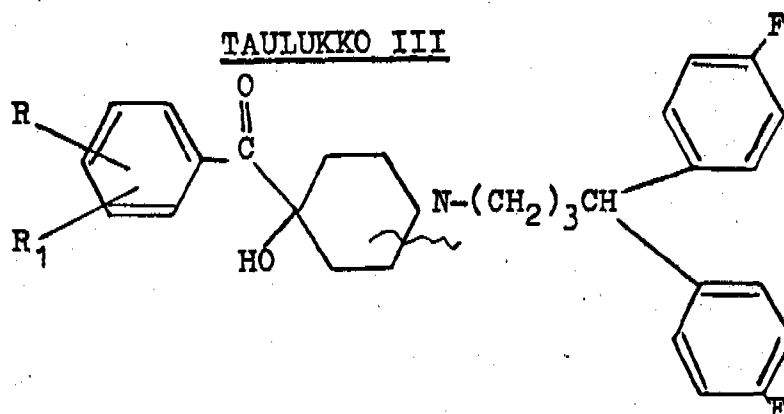
R	R ₁	Smp., °C
4-CH ₃	H	232 - 235
4-OCH ₃	H	218 - 220
4-F	H	241 - 243
4-Br	H	246 - 248
3-CF ₃	H	236
3-CF ₃	4-Cl	250 hajoaminen

a) sulamispisteet ovat korjaamattomia

TAULUKKO II

R	R ₁	Suola	Sp., °C	a)
4-CH ₃	H	(COOH) ₂	217 - 218	
4-OCH ₃	H	(COOH) ₂	199 - 200	
4-F	H	(COOH) ₂	228 - 229	
4-Br	H	HBr	145 - 147	
3-CF ₃	H	HBr	191 - 192	
3-CF ₃	4-Cl	HCl	195 - 196	

a) sulamispisteet ovat korjaamattomia

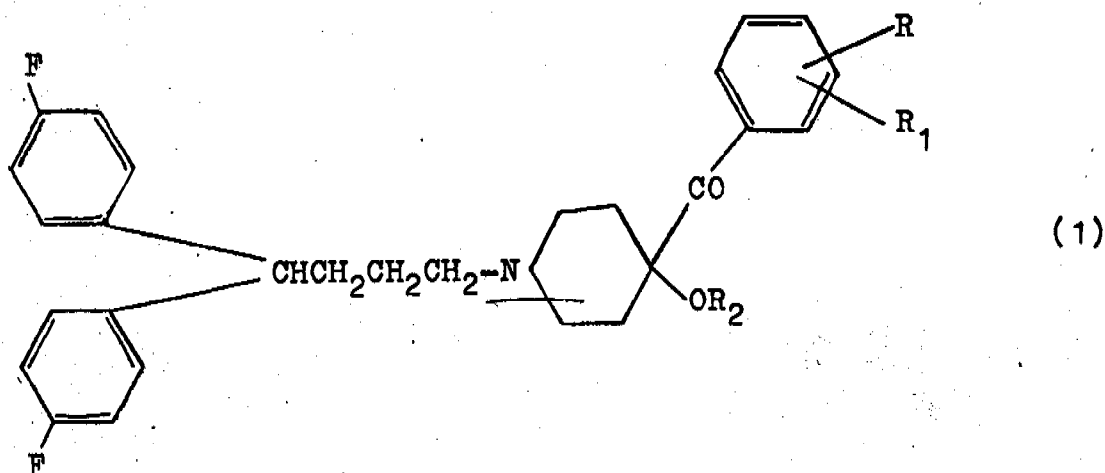
TAULUKKO III

R	R ₁	Suola	Smp., °C	a)
4-CH ₃	H	HCl	120 - 122	
4-OCH ₃	H	(COOH) ₂	192 - 195	
4-F	H	(COOH) ₂	214 - 216	
4-Br	H	HCl	165 - 167	
3-CF ₃	H	(COOH) ₂	152 - 155	
3-CF ₃	4-Cl	HCl	238 - 240	

a) sulamispisteet ovat korjaamattomia

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Piperidinit, joilla on yleinen kaava



jossa R ja R₁ tarkoittavat vetyä, alkyylia, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, alkoksia, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, fluoria, klooria, bromia tai ryhmää CF₃ ja R₂ tarkoittaa vetyä tai asyyliä, jossa on 2 - 19 hiiliatomia, edullisesti alkanoyyliä, kuten asetyyliä tai stearoyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen piperidini, jossa R₂ tarkoittaa vetyä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen piperidini, jossa R₁ tarkoittaa vetyä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen piperidini, jossa R on 4-CH₃.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen piperidini, jossa R on 4-OCH₃.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen piperidini, jossa R on 4-F.

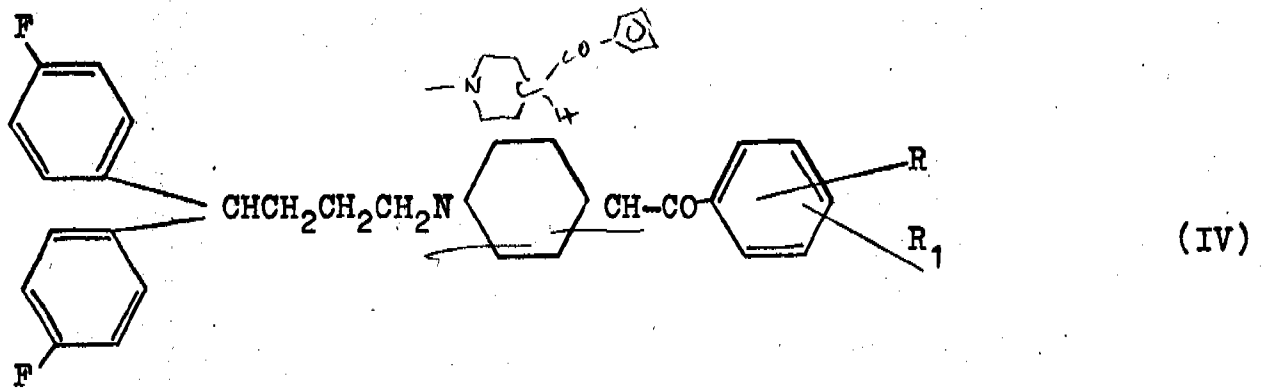
7. Patenttivaatimuksen 3 mukainen piperidini, jossa R on 4-Br.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen piperidini, jossa R on 3-CF₃.

9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen piperidini, jossa R on 3-CF₃ ja R₁ on 4-Cl.

10. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukaisen piperidinin valmistamiseksi, tunnettu siitä, että mainittu yhdiste on valmistettu

(A) muuttamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste

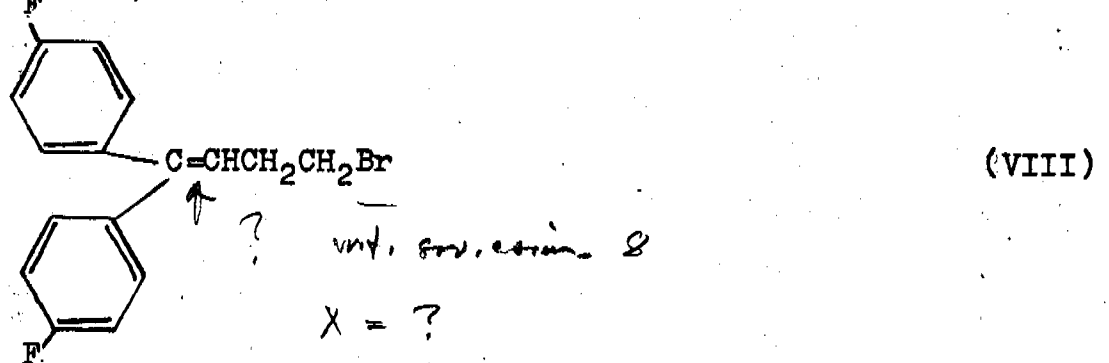


bromaamalla, katalysoimalla ja hydrolyysin avulla kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, tai

(B) liittämällä yhdiste



yhdisteeseen (VIII)

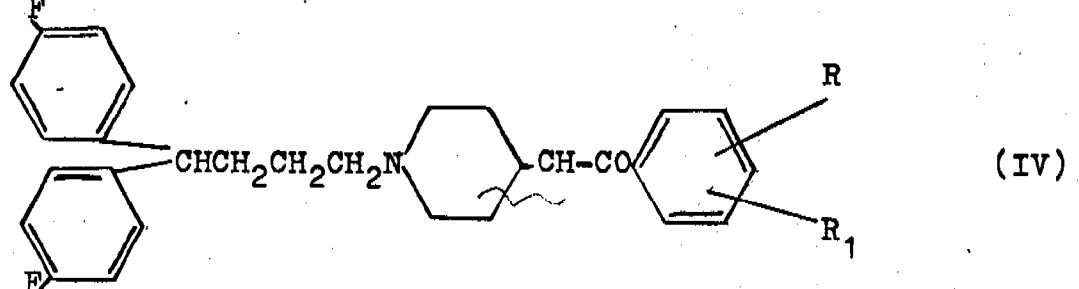


ja tämän jälkeisellä selektiivisellä eteenikaksoissidoksen hydruuksella.

11. Farmaseuttinen yhdiste, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukaisen yhdisteen ja tavanomaisen farmaseuttisen kantajan.

12. Menetelmä patenttivaatimuksen 11 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen yhdiste sekoitetaan tavanomaisen farmaseuttisen kantajan kanssa.

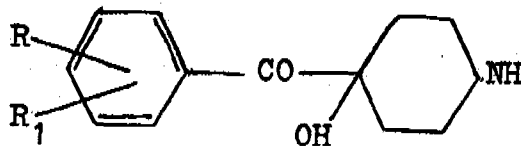
13. Välituote, joka on sovelias piperidiniyhdisteiden valmistamiseksi, jolla välituotteella on kaava



PA 17
PVP 12

jossa ryhmällä R ja R₁ on annettu merkitys, ja sen happoadditiosuolat.

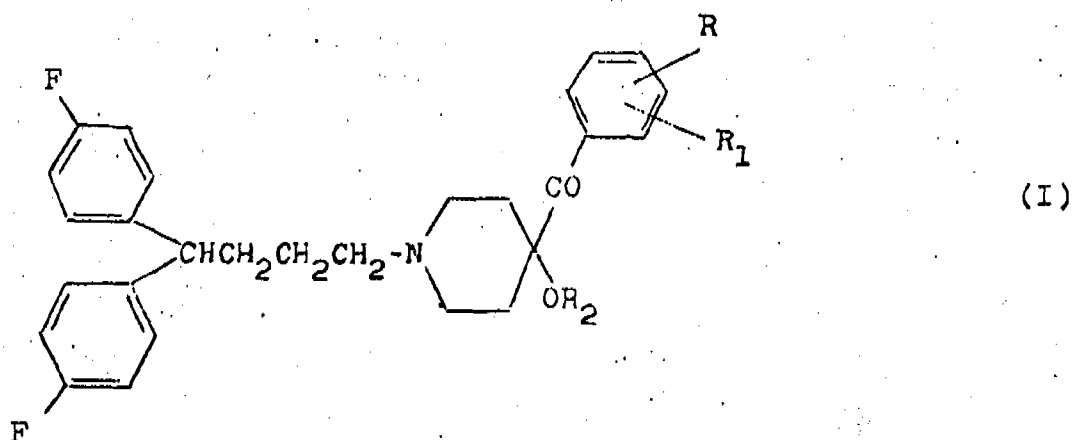
14. Välituote, joka on tarkoitettu piperidiniyhdisteiden valmistukseen, jolla välituotteella on kaava



jossa ryhmällä R ja R₁ on annettu merkitys, ja sen happoadditiosuolat.

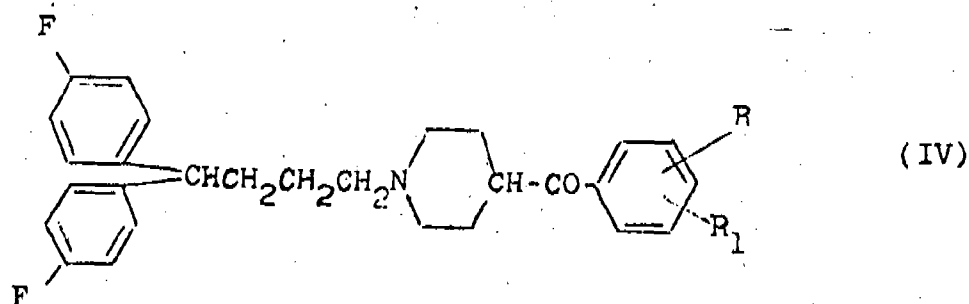
PATENTKRAV

1. Piperidin med den allmänna formeln



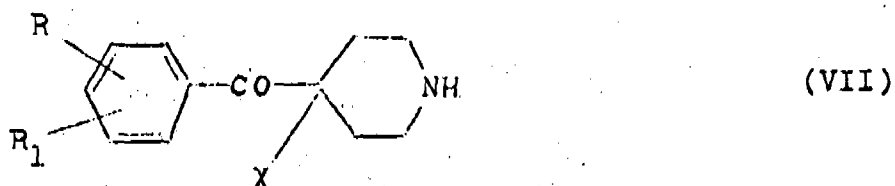
vari R och R₁ är H, alkyl med 1 - 5 kolatomer, alkoxi med 1 - 5 kolatomer, F, Cl, Br eller CF₃ och R₂ är H eller acyl med 2 - 19 kolatomer, företrädesvis alkanoyl, såsom acetyl eller stearoyl, och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.

2. Piperidin enligt patentkravet 1, vari R₂ är väte.
 3. Piperidin enligt patentkravet 2, vari R₁ är väte.
 4. Piperidin enligt patentkravet 3, vari R är 4-CH₃.
 5. Piperidin enligt patentkravet 3, vari R är 4-OCH₃.
 6. Piperidin enligt patentkravet 3, vari R är 4-F.
 7. Piperidin enligt patentkravet 3, vari R är 4-Br.
 8. Piperidin enligt patentkravet 3, vari R är 3-CF₃.
 9. Piperidin enligt patentkravet 2, vari R är 3-CF₃ och R₁ är 4-Cl.
 10. Förfarande för framställning av en piperidin enligt något av patentkraven 1 - 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda förening framställs medelst
- (A) Överföring av en förening med formeln

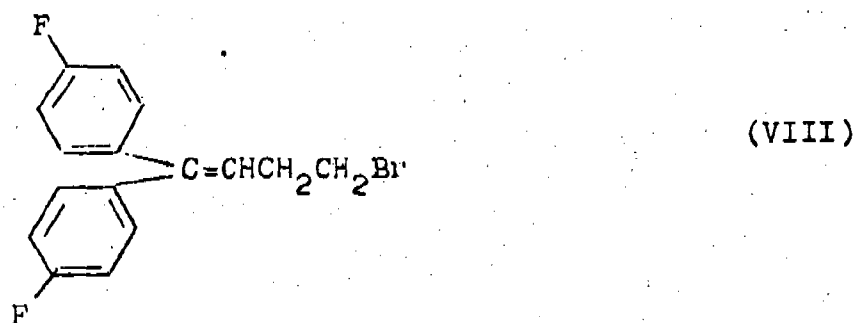


via bromering, ketalisering och hydrolys för bildning av föreningen med formeln I, eller

(B) omsättning av en förening, som har formeln



med en förening med formeln

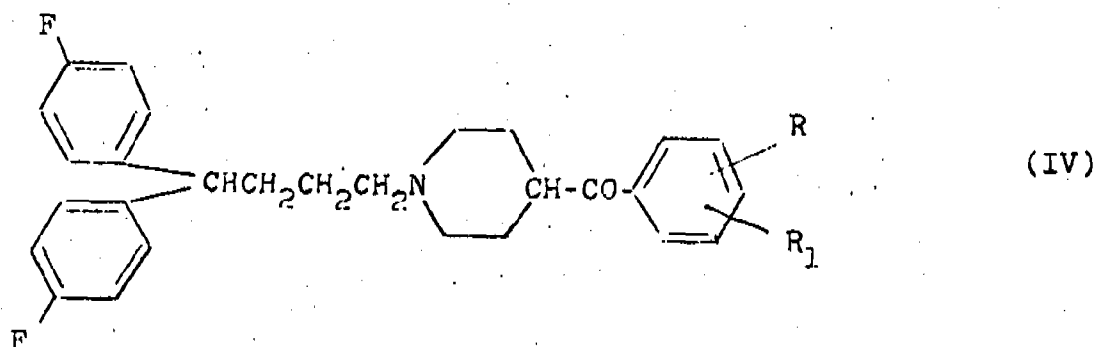


och efterföljande selektiva hydrering av etendubbelbindningen.

11. Farmaceutisk komposition, innehållande en förening enligt något av patentkraven 1 - 9 och en konventionell, farmaceutisk bärare.

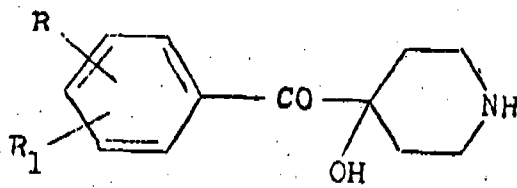
12. Förfarande för framställning av kompositionen enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening enligt något av patentkraven 1 - 9 med en konventionell, farmaceutisk bärare.

13. Mellanprodukt lämplig vid framställning av piperidinföreningar, vilken mellanprodukt har formeln



vari R och R₁ har den angivna betydelsen, och syraadditionssalter därav.

14. Mellanprodukt lämplig vid framställning av piperidinföreningar, vilken mellanprodukt har formeln



vari R och R_1 har den angivna betydelsen,
och syraadditionssalter därav.

AB Ferrosan

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

168/74 (U7D 21/48)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland FI-P-5176 (U7D 21/52)

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland DE-25-2252612 (U7D 65/25)

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

8.5.81
Keesi Tikkonen

Allekirjoitus