



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317098**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

C 07 D 295/092, 295/108, 401/04 , A 61 K 31/495

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20003082	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1998.12.08 PCT/US98/26008
(22)	Inng.dag	2000.06.15	(85)	Videreføringsdag	2000.06.15
(24)	Løpedag	1998.12.08	(30)	Prioritet	1997.12.16, US, 69722 1997.12.16, US, 69791 1998.06.17, US, 89589
(41)	Alm.tilgj	2000.08.02			
(45)	Meddelt:	2004.08.09			
(71)	Søker	Eli Lilly and Co , Lilly Corporate Center, IN46285 INDIANAPOLIS, US			
(72)	Oppfinner	Alexander Glenn Godfrey, 6601 Woodland Court, Mooresville, IN 46158, US Daniel Timothy Kohlman, Camby, IN, US John Cunningham O'Toole, 5155 Longmeadow Court, IN46221 INDIANAPOLIS, US Yao-Chang Xu, 10815 Timber Spring Drive East, IN46038 FISHERS, US Tony Yantao Zhang, 12345 Moon River Court, IN46236 INDIANAPOLIS, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , P.O.Box 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			

(54) Benevnelse **Arylpiperaziner med aktivitet ved serotonin 1_A reseptoren**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag
En serie av arylpiperazin forbindelser er effektive legemidler til behandling av tilstander relatert til eller påvirket av serotonin 1_A reseptoren; forbindelsene er spesielt effektive antagonist ved denne reseptoren, og er spesielt nyttige for å lindre symptomene som oppstår når man slutter å anvende nikotin og tobakk.

Foreliggende oppfinnelse tilhører området av farmakologi og medisinsk kjemi, og tilveiebringer nye legemidler som er nyttige ved behandlingen av sykdommer som er forårsaket eller påvirket av forstyrrelser av de serotoninpåvirkende neurologiske systemene, spesielt de som vedrører 1_A -reseptoren.

5

Foreliggende oppfinnelse vedrører mer spesifikt nye forbindelser, anvendelse av disse til fremstilling av et farmasøytisk preparat, en farmasøytisk sammensetning, samt mellomprodukter og fremstilling av slike.

10

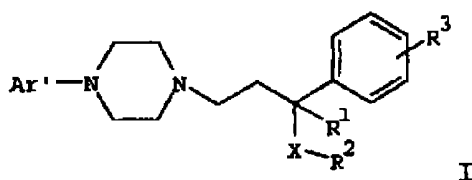
Farmasøytiske forskere har i de siste årene oppdaget at neuronene i hjernen som inneholder monoaminer er av meget stor viktighet i en hel del fysiologiske prosesser som meget sterkt også påvirker mange psykologiske og personlighetspåvirkende prosesser. Spesielt har serotonin (5-hydroksytryptamin; 5-HT) blitt funnet å være en nøkkel til et stort antall prosesser som påvirker både fysiologiske og psykologiske funksjoner. Legemidler som påvirker funksjonen av serotonin i hjernen er følgelig av stor viktighet og blir nå benyttet i et overraskende stort antall ved forskjellige terapier.

15

De tidlige generasjonene av serotoninpåvirkende legemidler var tilbøyelige til å ha et mangfold av forskjellige fysiologiske funksjoner, betraktet fra både det mekanistiske og terapeutiske synspunktet. Mer nylig har det blitt mulig å studere funksjonen av legemidler ved individuelle reseptorer *in vitro* eller *ex vivo*, og det er også blitt forstått at terapeutiske midler med en enkelt virkningsmekanisme ofte er fordelaktig for pasienten. Følgelig er nå formålet med forskningen å avdekke ikke bare midlene som påvirker kun funksjoner av serotonin, men midler som påvirker kun en enkelt virkning av serotonin, ved en enkelt identifiserbar reseptor.

25

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formelen



der

30

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;

R^1 er, (C_1-C_6) alkyl;

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

5 R^3 er hydrogen, (C_1-C_6) alkyl;

X er $-(C=O)-$;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav.

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å motvirke serotonin 1_A -reseptoren.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å lindre symptomene forårsaket av opphør eller delvis opphør av anvendelse av tobakk.

20 Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av angst.

25 Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller salt derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av angst, depresjon, hypertensjon, kognitive forstyrrelser, psykose, søvnforstyrrelser, gastriske motilitets forstyrrelser, seksuell dysfunksjon, hjernetraume, hukommelsestap, spiseforstyrrelser og fedme, substansmisbruk, tvangssykdommer, panikkforstyrrelser og migræne.

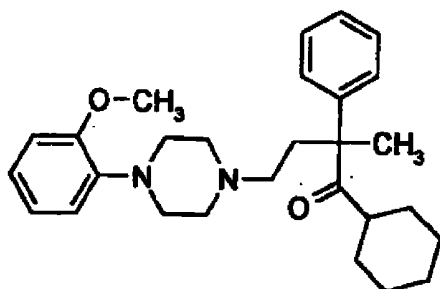
30 Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å potensierte virkningen av en serotoninreopptaksinhibitor, for å øke tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin i hjernen.

35 Oppfinnelsen tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse med formel I.

Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabel salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å hjelpe en pasient med å slute med eller redusere sin bruk av tobakk eller nikotin.

5

Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel Ia;



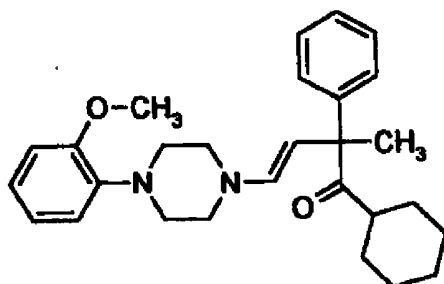
eller de farmasøytisk akseptable saltene derav.

- 10 Enda mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelsen (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)-butyl]piperazin og de farmasøytisk akseptable saltene derav.

- 15 Forbindelsene med formel Ia og (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)-butyl]piperazin er innenfor omfanget av forbindelsene med formel I og er derfor nyttige ved samme formål som beskrevet her for formel I.

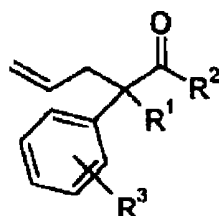
Oppfinnelsen omfatter også nye mellomprodukter per se, samt fremgangsmåte til slike.

- 20 Mer spesifikt omfatter oppfinnelsen mellomprodukt med formel II:



mellomprodukt med formelen V:

4



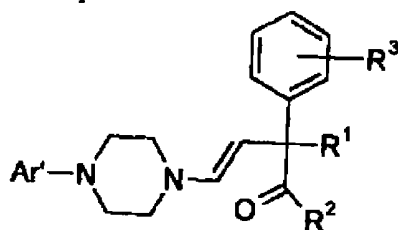
der

R^1 er, (C_1-C_6) alkyl;

5

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

R^3 er hydrogen, og et mellomprodukt med formelen



10 der

Ar' er fenyl substituert med (C_1-C_6) alkoksy;

R^1 er (C_1-C_6) alkyl;

15

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

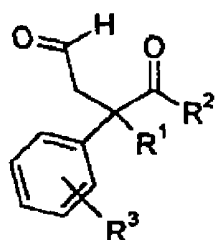
R^3 er hydrogen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav.

20

Oppfinnelsen omfatter videre en fremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse med formel II

5



formel II

der

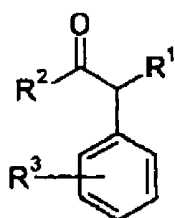
R^1 er (C_1 - C_6)alkyl;

5

R^2 er (C_3 - C_{12})cykloalkyl;

R^3 er hydrogen;

10 omfattende å behandle en forbindelse med formel III



formel III

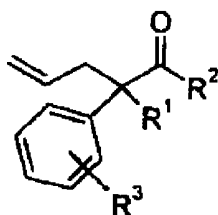
der R^1 , R^2 og R^3 er som beskrevet over, med en egnet base og en forbindelse med formel IV:



formel IV

15

der X er en egnet utgående gruppe, for å fremstille forbindelsen med formel V



formel V

og oksidere forbindelsen med formel V med et egnet oksideringsmiddel for å gi forbindelsen med formel II.

Beskrivelse av foretrukne utførelsesformer

5

I det foreliggende dokumentet vil alle beskrivelser av konsentrasjoner, mengder, forhold og lignende uttrykkes i vektenheter hvis ikke annet er angitt. Alle temperaturer er i °C.

Forbindelsene

10

Det er antatt at den generelle beskrivelsen av forbindelsene over er tilstrekkelig til å forklare deres natur for fagmannen; oppmerksomhet på eksemplene som følger oppmuntres det også til. Noe ytterligere beskrivelse vil fremskaffes for å forsikre at ingen misforståelser oppstår.

15

I den generelle beskrivelsen er alle de generelle kjemiske termene benyttet i deres normale og vanlige betydninger. For eksempel inkluderer de små alkyl- og alkoksygruppene, slik som (C₁-C₆) alkyl og (C₁-C₆) alkoksygrupper, avhengig av størrelsen på gruppene, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, pentyl, 3-metylbutyl, heksyl og forgrenede heksylgrupper, og de tilsvarende alkoksygruppene som kan tillates ved de

20

individuelle navngitte gruppene. Der et antall av mulige substituentgrupper tillates på en gruppe, slik som en til tre alkyl-, alkoksy- eller halogengruppene tillatt på en Ar-gruppe, vil det forstås av leseren at kun substituering som er elektronisk og sterisk gjennomførbar er tiltenkt.

25

Betegnelsen "alkenyl" som benyttet her står for en umettet forgrenet eller lineær gruppe med minst én dobbel binding. Eksempler på slike grupper inkluderer radikaler slik som vinyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl, 4-heksenyl, 5-heksenyl så vel som diener og triener av rettkjedede og forgrenede kjeder.

30

Betegnelsen "alkynyl" betyr slike radikaler som etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, heksynyl så vel som di- og tri-yner.

35

Betegnelsen "(C₁-C₆) alkyltio" definerer en rettkjedet eller forgrenet alkylkjede med én til seks karbonatomer bundet til resten av molekylet med et svovelatom. Typiske (C₁-C₆) alkyltiogrupper inkluderer metyltio, etyltio, propyltio, butyltio, pentyltio, heksyltio og lignende.

Betydningen "(C₁-C₆) alkylhalogen" står for alkyl substituenten med et eller flere uavhengig valgte halogenatomer bundet til ett eller flere tilgjengelige karbonatomer. Disse betegnelse inkluderer klormetyl, brometyl, trifluoretyl, trifluormetyl, 3-brompropyl, 2-brompropyl, 3-klorbutyl, 2,3-diklorbutyl, 3-klor-2-brom-butyl, triklormetyl, dikloretyl, 1,4-diklorbutyl, 3-brompentyl, 1,3-diklorbutyl, 1,1-diklorpropyl, og lignende. Mer foretrukket er (C₁-C₆) alkylhalogengrupper triklormetyl, triklloretyl, og trifluormetyl. Det mest foretrukne (C₁-C₆) alkylhalogenet er trifluormetyl.

- 10 Betegnelsen "(C₃-C₈) cykloalkyl" inkluderer grupper slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl. Betegnelsen "(C₃-C₈) cykloalkyl" inkluderer (C₃-C₆) cykloalkyl.

- 15 Betegnelsen "(C₃-C₈) cykloalkenyl" står for en olefinisk umettet ring med 3 til 8 karbonatomer inkludert grupper slik som syklopropenyl, syklobutenyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl, syklooktenyl, og lignende. Betegnelsen "(C₃-C₈) cykloalkenyl" inkluderer (C₃-C₆) cykloalkenyl.

Betegnelsen "aryl" står for fenyl eller naftyl.

20

Betegnelsen "bicyklisk" står for enten en umettet eller mettet stabil 7- til 8-medlems broforbundet eller kondensert bicyklisk karbon ring. Den bicykliske ringen kan være bundet ved ethvert karbonatom som gir en stabil struktur. Betegnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, naftyl, dicykloheksyl, dicykloheksenyl, og lignende.

25

Betegnelsen "mono eller bicyklisk heteroaryl radikal" står for radikaler avledet fra monocyklisk eller polycyklisk, aromatisk kjerne med 4 til 14 ringatomer og inneholder fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen eller svovel. Typiske heterocykliske radikaler er pyrrolyl, furanyl, tiofenyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolizinyll, isoquinolyl, benzotienyl, isoindolizinyll, oksazolyl, indolyl, karbazolyl, norharmanyl, azaindolyl, dibenzofuranyl, tianaftenyl, dibenzotiofenyl, indazolyl, imidazo(1,2-A)pyridinyll, antranilyll, purinyll, pyridinyll, fenylpyridinyll, pyrimidinyll, pyrazinyll, quinolinyll.

30

- 35 Betegnelsen "halogen" eller "halogenid" benyttes i formelen over og refererer til fluor, klor, brom eller jod.

Betegnelsen "aprotisk løsningsmiddel" står for polare løsningsmidler med moderat høy dielektrisk konstant som ikke inneholder et surt hydrogen. Eksempler på vanlige aprotiske løsningsmidler er dimetylsulfoksid (DMSO), dimetylformamid, sulfolan, tetrahydrofuran, dietyl, eter, metyl-t-butyl eter, eller 1,2-dimetoksyetan.

5

Betegnelsen "protisk løsningsmiddel" står for et løsningsmiddel som inneholder hydrogen som er bundet til oksygen, og derfor er betydelig sur. Vanlige protiske løsningsmidler inkluderer slike løsningsmidler som vann, metanol, etanol, 2-propanol, og 1-butanol.

10 Betegnelsen "inert atmosfære" står for reaksjonsbetingelser hvor blandingen er dekket av et lag av inert gass slik som nitrogen eller argon.

Slik det her er brukt, står betegnelsen "Me" for en $-\text{CH}_3$ -gruppe, betegnelsen "Et" står for en $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ -gruppe og betegnelsen "Pr" står for en $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -gruppe.

15

Som benyttet her står betegnelsen "stereoisomer" for en forbindelse dannet av de samme atomene bundet ved de samme bindingene men med forskjellige tredimensjonale strukturer som ikke kan ombyttes. De tredimensjonale strukturene kalles konfigurasjoner. Slik det er benyttet her står betegnelsen "enantiomer" for to stereoisomere
20 hvilke molekyler er ikke kopierbare speilbilder av hverandre. Slik det her er brukt er betegnelsen "optisk isomer" ekvivalent med betegnelsen "enantiomer". Betegnelsen "racemat", "racemisk blanding" eller "racemisk modifikasjon" står for en blanding av like deler av enantiomere. Betegnelsen "kiralt senter" står for et karbon atom hvortil fire forskjellige grupper er bundet.

25

Betegnelsen "enantiomerisk anrikning" slik det her er benyttet står for økningen i mengden av en enantiomer sammenlignet med den andre. En passende fremgangsmåte å uttrykke den enantiomeriske anrikningen som er oppnådd på er begrepet enantiomerisk overskudd, eller "ee", som finnes ved å benytte følgende ligning:

30

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

35

der E^1 er mengden av den første enantiomeren og E^2 er mengden av den andre enantiomeren. Således, dersom startforholdet av de to enantiomerene er 50:50, slik det er i en racemisk blanding, og en enantiomerisk anrikning tilstrekkelig til å produsere et endelig forhold på 50:30 oppnås, blir ee med hensyn på den første enantiomeren 25%. Imidler-

tid, dersom det endelige forholdet er 90:10, blir ee med hensyn til den første enantiomeren 80%. En ee som er større enn 90% er foretrukket, en ee som er større enn 95% er mest foretrukket og en ee som er større enn 99% er helt spesielt foretrukket. Enantiomeranrikning bestemmes lett av en fagmann på området ved å benytte standard teknikker og prosedyrer, slik som gass- eller høytytelses væskerkromatografi med en kiral kolonne. Valg av den passende kirale kolonnen, eluent og betingelser nødvendig for å gi separasjon av de enantiomere parene er godt innenfor kunnskapen til en fagmann på området. I tillegg kan enantiomere av forbindelser med formlene I eller Ia oppløses av en fagmann på området ved å benytte standard teknikker velkjent innenfor fagområdet, slik som de beskrevet av J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Eksempler på oppløsninger inkluderer omkrystalliseringsteknikker eller kiral kromatografi.

Forbindelsene med formel I og formel Ia, som en klasse er høyaktive, viktige og spesielt nyttige i behandlingsfremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, men visse klasser av forbindelsene er foretrukket. De følgende avsnittene beskriver de foretrukne klassene. Det vil forstås at de foretrukne klassene er anvendbare både for behandlingsfremgangsmåtene og for de nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Siden forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er basiske i natur, reagerer de følgelig med enhver av et antall av uorganiske og organiske syrer for å danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Inkludert innenfor omfanget av forbindelsen er mono- og disalter. Syrer som er vanlige å benytte for å danne slike salter er uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende, og organiske syrer slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, oksalsyre, p-bromfenylsulfonsyre, karbonsyre, ravsyre, sitronsyre, benzosyre, eddiksyre og lignende. Eksempler på slike farmasøytisk akseptable salter er således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, dekanat, kaprylat, akrylat, formiat, isobutyrat, kaproat, heptanoat, propionolat, oksalat, malonat, suksinat, suberat, sebasat, humarat, maleat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,6-dioat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, ftalat, sulfonat, xylensulfonat, fenylacetat, fenylpropionat, fenylbutyrat, sitrat, laktat, β -hydroksybutyrat, glykolat, tartrat, metanesulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mande-

lat, og lignende. Foretrukne farmasøytisk akseptable salter er monohydroklorider, dihydroklorider, monohydrobromider, dihydrobromider, formel I/suksinat (1:1), formel Ia/suksinat (1:1), formel I/suksinat 2:1, formel Ia/suksinat 2:1, fosfat, d-tartrat, l-tartrat

eller maleat. Det vil forstås av en fagmann på området at hydrater av de fri basene eller av de farmasøytisk akseptable saltene er inkludert innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

- 5 Mange av forbindelsene med formel I, inkludert formel Ia, er optiske isomere. For eksempel har forbindelsene et asymmetrisk senter (eller kiralt senter) ved karbonatomet hvortil R^1 og X er bundet. Imidlertid, når en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse navngis uten en indikasjon av asymmetrisk form, er en hvilken som helst eller alle de mulige asymmetriske formene ment. Denne oppfinnelsen er ikke begrenset til noen spesiell isomer, men inkluderer alle mulige individuelle isomerer og racemater.
- 10

Mellomproduktene og sluttproduktene kan isoleres og renses ved konvensjonelle teknikker, slik som rensing med kromatografi ved å benytte silikagel eller omkrystallisering av krystallinske isolater.

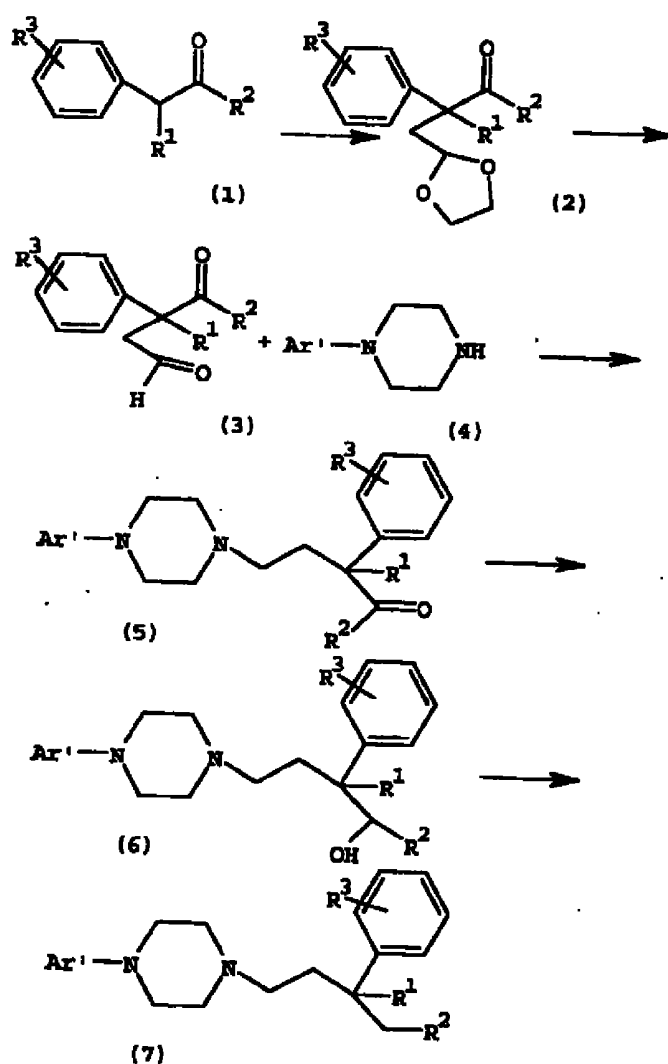
15

Det vil lett forstås av en fagmann på området at utgangsmaterialene som ikke er beskrevet enten er kommersielt tilgjengelige eller enkelt kan fremstilles ved kjente teknikker fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer. Alle andre reaktanter benyttet for å fremstille forbindelsene i denne oppfinnelsen er kommersielt tilgjengelige.

20

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er generelt fremstilt ifølge de følgende skjemaene.

Skjema I



Utgangsmaterialet (1) behandles med en base, foretrukket kaliumtert-butoksid, etterfulgt av alkylering med 2-brommetyl-1,3-dioksalan. Andre passende baser inkluderer natriumhydrid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat, sesiumkarbonat og lignende.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et løsningsmiddel slik som dimetylsulfoksid ved en temperatur på 15 °C til reflux, med en temperatur på 45-55 °C som det mest foretrukne,

og er i det alt vesentlige fullført i løpet av 1 til 24 timer for å fremstille mellomprodukt (2).

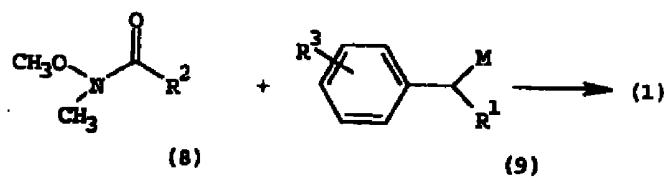
Behandling av (2) med en syre, slik som saltsyre eller p-toluen-sulfonsyre i et passende organisk løsningsmiddel gir aldehyd (3). Generelt utføres reaksjonen i et protisk løsningsmiddel, slik som en blanding av vandig syre og aceton, ved en temperatur på fra omtrent 5 ° til 75 °C, foretrukket ved romtemperatur.

Aldehyd (3) koples med det ønskede arylpiperidin (4) ved reduktiv aminering for å fremstille (5). Reaksjonen utføres foretrukket ved romtemperatur i et ikke reaktivt løsningsmiddel slik som diklorethan eller metylenklorid i nærvær av natriumtriacetoksyborhydrid og er i det alt vesentlige fullført i løpet av en til 24 timer. Se for eksempel A.F. Abdel-Magid, et al., J. Org. Chem., 61, 3849 (1996).

Reduksjon av (5) gjennomføres lett ved å benytte et reduksjonsmiddel slik som natriumborhydrid eller, fortrinnsvis diisobutylaluminiumhydrid, for å fremstille hydroksyforbindelsen (6). Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et organisk løsningsmiddel slik som metylenklorid ved en temperatur på fra omtrent -20 °C til 0 °C.

Videre reduksjon av (6) for å oppnå produkt (7) kan utføres ved å behandle med et reduksjonsmiddel slik som trietylsilan eller bortrifluorid (når R² er fenyl eller substituert fenyl) eller ved å behandle med en syre, slik som saltsyre eller trifluorEddiksyre, i et aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran ved romtemperatur for å danne dobbeltbindingen, etterfulgt ved hydrogenering med for eksempel hydrogen og palladium på karbon.

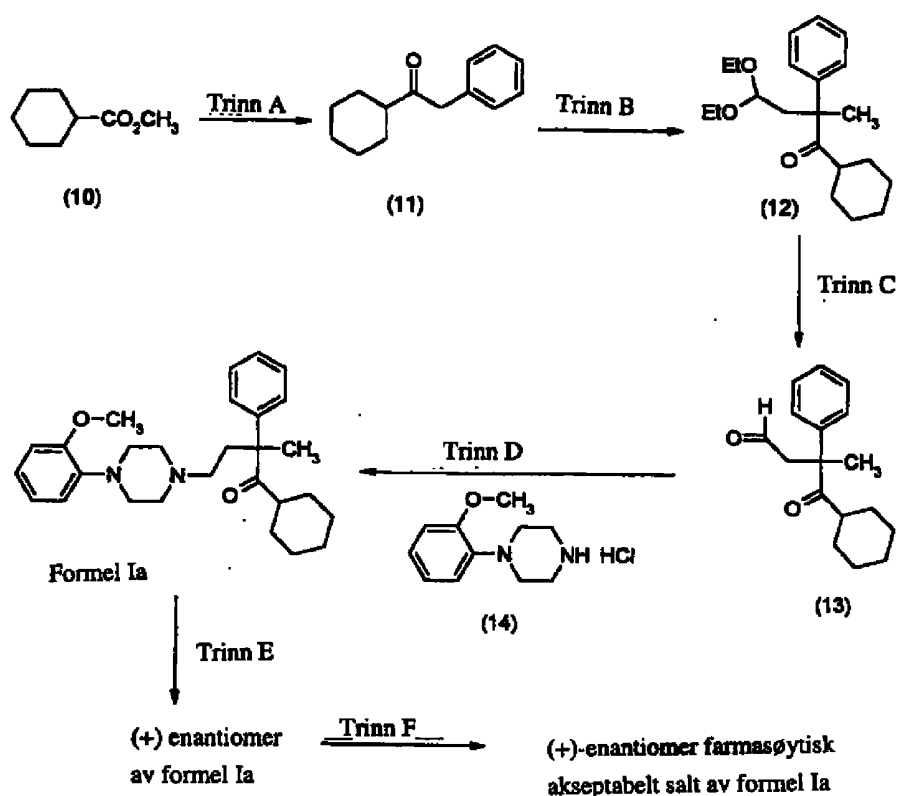
Utgangsmaterialet (1) er enten kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved å kople (8) [Se Nahm og Weinreb, Tetrahedron Lett., 22, 3815, (1981)] og (9) som beskrevet i skjema II nedenfor.

Skjema II

M er et metallisk salt slik som litium eller magnesium halogenid. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en inert atmosfære, foretrukket nitrogen, i et aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, ved romtemperaturer.

5

Mer spesifikt kan forbindelsene med formel Ia fremstilles ifølge prosedyren beskrevet i skjema III. Alle substituenten, hvis ikke annet er angitt, er tidligere definert. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for en fagmann på området.

Skjema III

I skjema III, trinn A, behandles esteren med struktur (10) med benzylmagnesiumklorid eller benzylmagnesiumbromid under standard betingelser velkjent innenfor området for å oppnå keton med struktur (11). For eksempel oppløses omtrent 1,05 til omtrent 1,1 ekvivalenter av et egnet amin, slik som dimetylamin, i et egnet organisk løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran (avkjølt til omtrent -5°C), under en inert atmosfære. Løsningen varmes opp til romtemperatur og 1,0 ekvivalenter av esteren (10) tilsettes ved røring. Deretter tilsettes omtrent 1,0 til 1,05 ekvivalenter av benzylmagnesiumklorid sakte til løsningen, og temperaturen opprettholdes ved omtrent 15 til 20°C med et kjølebad under tilsetningen. Etter tilsetningen er fullført, røres reaksjonen ved romtemperatur i omtrent 1 til 2 timer, avkjøles så til mindre enn 0°C og kvensjes deretter forsiktig med en egnet syre, slik som HCl. Kvensjereaksjonen ekstraheres deretter med et egnet organisk løsningsmiddel, slik som tert-butyl metyleter (heretter referert til som MTBE), de organiske lagene forenes, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og konsentre-

res til å gi keton (11). Keton (11) kan renses ved teknikker velkjent innenfor området, slik som flashkromatografi på silikagel med en egnet eluent, slik som etylacetat/heksan for å gi det rensede materialet. Alternativt kan råketonet (11) videreføres til trinn B.

5 I skjema III, trinn B, alkyleres keton (11) med bromacetylaldehyddietylacetal, og deretter jodmetan, under betingelser velkjent innenfor fagområdet for å oppnå forbindelse med struktur (12). For eksempel oppløses keton (11) i et egnet organisk løsningsmiddel slik som metylsulfoksid og behandles med omtrent 1,05 til omtrent 1,1 ekvivalenter av en egnet base, slik som kaliumtert-butoksid. Reaksjonen røres i omtrent 15 til 30 minutter og omtrent 1,0 til omtrent 1,05 ekvivalenter av bromacetylaldehyd-dietylacetal tilsettes dråpevis til reaksjonen. En fagmann på området vil lett forstå at bromacetylaldehyddimetylacetal, bromacetylaldehyd-etylenacetal og lignende kan benyttes i stedet for det tilsvarende dietylacetalet. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter til omtrent 50 °C i omtrent 2 til 2,5 time. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter med et is/vannbad og omtrent 2,2 ekvivalenter av en egnet base, slik som kaliumtert-butoksid tilsettes. Reaksjonen røres i omtrent 15 til 30 minutter med fortsatt kjøling og deretter tilsettes omtrent 1,5 til omtrent 1,8 ekvivalenter dråpevis til reaksjonsblandingen og temperaturen av blandingen holdes under 41 °C, fortrinnsvis under 21 °C. Etter tilsetningen er fullført, varmes reaksjonen opp til romtemperatur og røres i omtrent 1 til 4 timer. Reaksjonsblandingen oppdeles så mellom vann og egnede organiske løsningsmidler slik som MTBE. Lagene separeres og den organiske fasen vaskes med vann, saltoppløsning, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under vakuum for å oppnå forbindelsen (12).

25 I skjema III, trinn C, hydrolyseres forbindelse (12) under sure betingelser for å oppnå aldehyd (13) på en måte som er analog med fremgangsmåten beskrevet i skjema I. Mer spesifikt oppløses for eksempel forbindelse (12) i et egnet organisk løsningsmiddel slik som aceton og behandles med en egnet syre slik som saltsyre. Reaksjonsblandingen røres i omtrent 1 til 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ekstraheres deretter med et egnet organisk løsningsmiddel slik som etyl acetat eller metylenklorid, de organiske ekstraktene forenes, vaskes med salt oppløsning, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under vakuum til å gi aldehyd (13). Aldehyd (13) kan renses ved teknikker som er velkjent innenfor fagområdet slik som flashkromatografi på silikagel med en egnet eluent, slik som etylacetat/heksan. Alternativt kan rå aldehyd (13) benyttes direkte i trinn D.

I skjema III, trinn D, amineres aldehyd (13) reduktivt, under betingelser velkjent innenfor fagområdet, med piperazin (14) for å gi forbindelsen med formel Ia på en måte som er analog med fremgangsmåten beskrevet i skjema I. Mer spesifikt oppløses for eksempel aldehyd (13) i et egnet organisk løsningsmiddel, slik som metylenklorid. Til denne
 5 løsningsen tilsettes omtrent 1,1 ekvivalenter av piperazin (14). Eddiksyre kan eventuelt tilsettes for å hjelpe oppløsning av piperazinet (14). Deretter tilsettes omtrent 1,2 til 1,3 ekvivalenter av natriumtriacetoksy-borhydrid og reaksjonen røres ved romtemperatur i omtrent 3 til 5 timer. Reaksjonen kvensjes deretter ved tilsetning av en egnet base, slik som vandig natriumhydroksid for å gi en pH på omtrent 10 til omtrent 12. Kvensjereak-
 10 sjonen ekstraheres deretter med et egnet organisk løsningsmiddel slik som metylenklorid. De organiske ekstraktene kombineres, vaskes med saltoppløsning, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under vakuum for å gi forbindelsen med formel Ia. Dette materialet kan deretter renses ved teknikker som er velkjent innenfor fagområdet slik som flashkromatografi på silikagel med en egnet eluent slik som etyl-
 15 acetat/heksan.

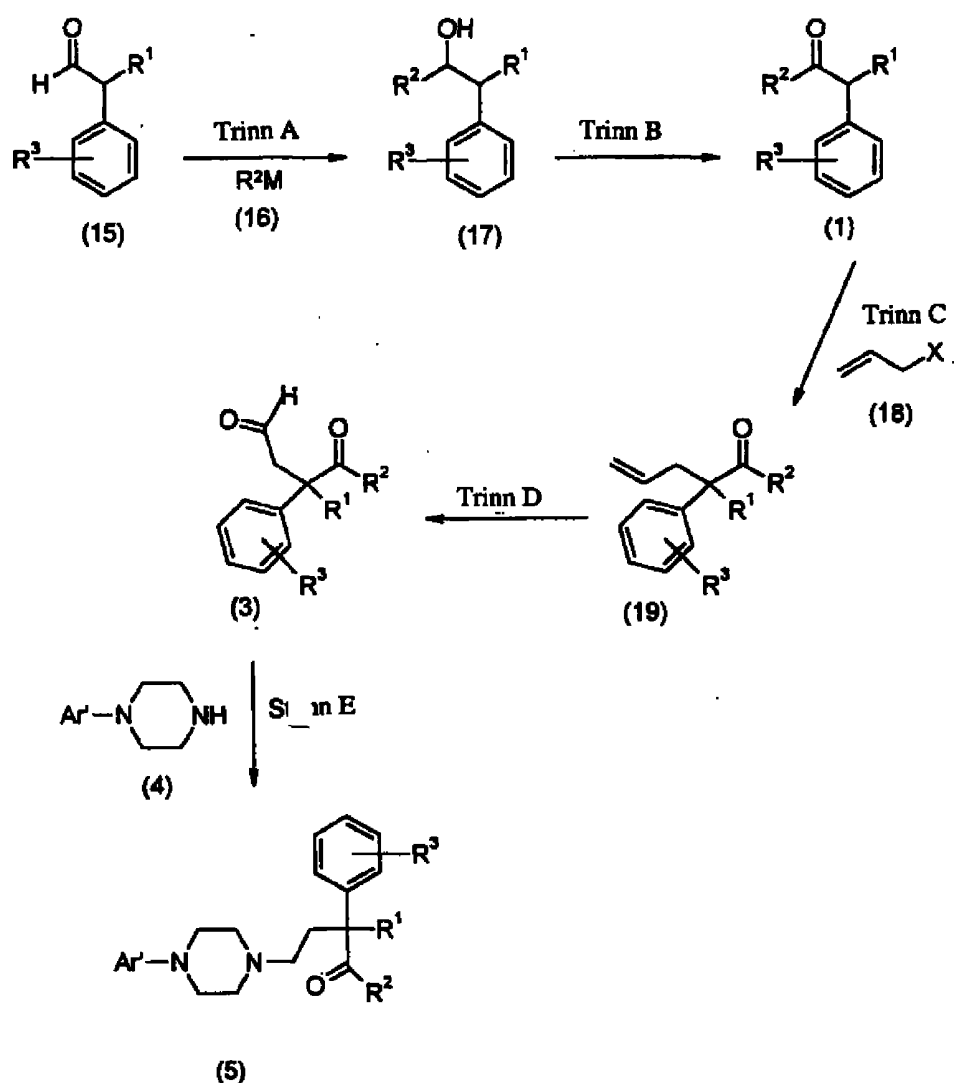
Den frie basen med formel Ia kan omdannes til de tilsvarende farmasøytisk akseptable saltene under standard betingelser velkjent innenfor fagområdet. For eksempel oppløses den frie basen med formel Ia i et egnet organisk løsningsmiddel slik som metanol, be-
 20 handles med en ekvivalent av for eksempel malein- eller oksalsyre, eller to ekvivalenter av for eksempel saltsyre, og konsentreres deretter under vakuum for å gi det tilsvarende farmasøytisk akseptable saltet. Resten kan deretter renses ved omkrystallisering fra et egnet organisk løsningsmiddel eller organisk løsningsmiddel blanding, slik som metanol/dietyleter.

25 I skjema III, trinn E, kan (+) enantiomeren med formel Ia separeres fra (-) enantiomeren ved å benytte teknikker og fremgangsmåter som er velkjent innenfor fagområdet slik som den beskrevet av J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. For eksempel kiral kromatografi med et egnet orga-
 30 nisk løsningsmiddel slik som etanol/acetonitril og kiralpak AD packing, 20 micron, kan også benyttes for å gi separasjon av enantiomerene.

I skjema III, trinn F, omdannes (+) enantiomeren med formel Ia til dets farmasøytisk akseptable salt slik som monohydrokloridet, dihydrokloridet, monohydrobromidet, di-
 35 hydrobromidet, formel Ia/suksinatet (1:1), formel Ia/suksinatet 2:1, fosfatet, d-tartratet, l-tartratet eller maleatsaltet, på en måte analog med fremgangsmåten beskrevet ved slutten av trinn D over.

Alternativt kan forbindelser med struktur (5) fremstilles ved å følge fremgangsmåten beskrevet i skjema IV. Alle substituenten, dersom ikke annet er angitt, er tidligere definert. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelig for en fagmann på området.

Skjema IV



I skjema IV, trinn A, forenes aldehyd (15) med et egnet organometallisk reagens (16) under betingelser som er velkjent innenfor fagområdet for å gi alkohol (17). For eksempel inkluderer egnede organometalliske reagenser Grignard-reagenser, alkyl-litiumreagenser, alkylsinkreagenser, og lignende. Grignard-reagenser er foretrukket. For eksem-

pel på typiske Grignard-reagenser og reaksjonsbetingelser, se J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 2nd Edition, McGraw-Hill, side 836-841 (1977). Mer spesifikt oppløses aldehyd (15) i et egnet organisk løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller toluen, avkjøles til omtrent -5°C og behandles med omtrent 1,1 til 1,2 ekvivalenter av et Grignard-reagens med formel (16) der M er MgCl eller MgBr. Reaksjonen røres i omtrent 0,5 til 2 timer, kvensjes deretter, og alkohol (17) isoleres. For eksempel helles reaksjonsblandingen over i iskald 1N HCl, den kvensjede blandingen ekstraheres med et egnet organisk løsningsmiddel slik som toluen, de organiske ekstraktene tørkes enten aseptropisk eller over et egnet tørkemiddel, slik som vannfritt magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under vakuum for å gi alkohol (17).

I skjema IV, trinn B, oksyderes alkohol (17) under standard betingelser som er velkjent innenfor fagområdet slik som de er beskrevet av J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 2nd Edition, McGraw-Hill, side 1082-1084 (1977), for å gi keton (1). [Keton (1) er utgangsmaterialet benyttet i skjema I over.]

For eksempel oppløses alkohol (17) i et egnet organisk løsningsmiddel slik som metylenklorid, løsningen avkjøles med et vått is-acetonbad, og behandles med 2,5 til 3,0 ekvivalenter av dimetylsulfoksid. Etter røring i omtrent 30 minutter, blir reaksjonen så behandlet med omtrent 1,8 ekvivalenter av P_2O_5 . Reaksjonen røres i omtrent 3 timer og deretter fortrinnsvis behandles over en periode på 30 minutter med omtrent 3,5 ekvivalenter av et egnet amin, slik som trietylamin. Kjølebadet blir deretter fjernet og reaksjonen røres i omtrent 8 til 16 timer. Ketonet (1) isoleres deretter ved standard ekstraksjonsteknikker som er velkjent innenfor fagområdet. Oksidasjonen over utføres også ved å benytte standard Swern oksidasjonsbetingelser som er velkjent for en fagmann på området.

I skjema IV, trinn C, behandles keton (1) med en egnet base etterfulgt av tilsetning av alkenet (18), der X er en egnet utgående gruppe, for å gi forbindelse (19). For eksempel forenes keton (1) med et overskudd av alken (18) i et egnet organisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, og avkjøles med et vått is-aceton bad. Eksempler på egnede utgående grupper er Cl, Br, I, tosylat, mesylat, og lignende. Foretrukne utgående grupper er Cl og Br. Omtrent 1,1 ekvivalenter av en egnet base tilsettes og reaksjonen røres i omtrent 2 timer ved romtemperatur. Eksempler på egnede baser er kaliumtert-butoksid, natriumhydrid, $\text{NaN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, LDA, $\text{KN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, NaNH_2 , natriumetoksid, natrium-

riummetoksid, og lignende. Kaliumtert-butoksid er den foretrukne egnede basen. Reaksjonen kvenses deretter med vandig syre og forbindelse (19) isoleres ved ekstraksjon med et egnet organisk løsningsmiddel slik som heptan. Heptanekstraktene vaskes med natriumbikarbonat, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat, og filtreres og konsentreres under vakuum for å gi forbindelse (19).

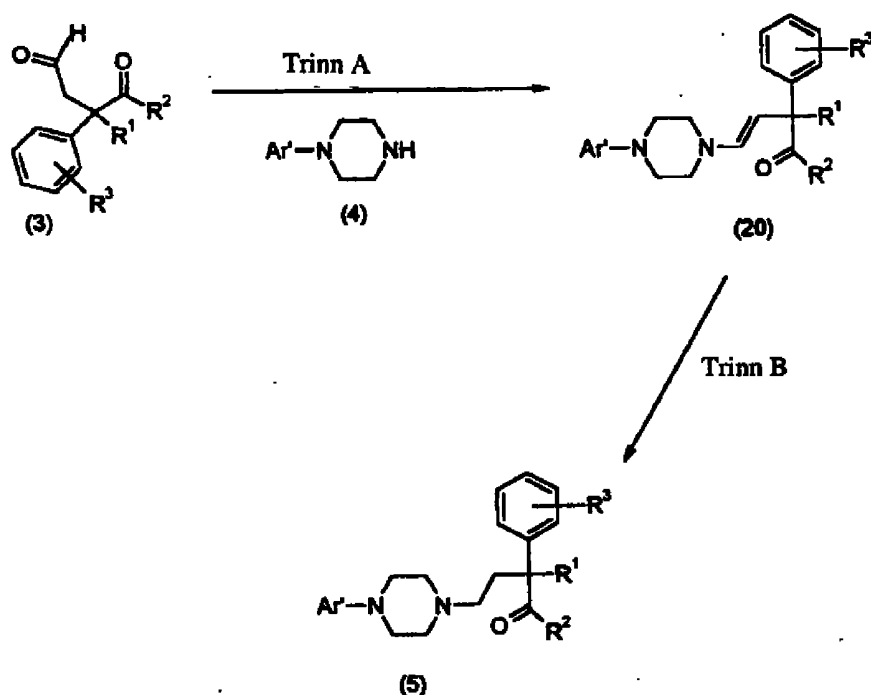
I skjema IV, trinn D, behandles forbindelse (19) med et egnet oksideringsmiddel for å gi aldehyd (3). [Aldehyd (3) fremstilles også i skjema I.] Eksempler på egnede oksideringsmidler er ozon, NaIO_4 /osmium katalysator, og lignende. Ozon er det foretrukne oksideringsmiddelet. Eksempler på egnede oksideringsreagenser og betingelser er beskrevet av J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 2nd Edition, McGraw-Hill, side 1090-1096 (1977).

For eksempel oppløses forbindelse (19) i et egnet organisk løsningsmiddel slik som metanol, og små mengder av sudan III tilsettes, og løsningen avkjøles til omtrent -20°C . Ozon bobles inn i løsningen i omtrent 4 timer til den rosa fargen går over til en blek gul farge. Deretter tilsettes Me_2S til reaksjonsblandingen og kjølebadet fjernes. Konsentrasjonen av reaksjonsblandingen under vakuum gir det intermediaære dimetylacetalet av aldehyd (3). Dette dimetylacetalet hydrolyseres lett under standard sure betingelser til å gi aldehyd (3). Alternativt gir direkte sur opparbeiding av rå reaksjonsblandingen aldehyd (3). Alternativt kan aldehyd (3) oppnås direkte ved ozonolyse av (19) i et ikke-acealdannende løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I skjema IV, trinn E, amineres aldehyd (3) reduktivt under betingelser analogt med de beskrevet over i skjema III, trinn D, for å gi forbindelse (5). [Forbindelse 5 er også fremstilt i skjema I.]

Skjema V gir en alternativ syntese for fremstillingen av forbindelse (5). Alle substituenten, dersom ikke annet er angitt, er tidligere definert. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for en fagmann på området.

Skjema V



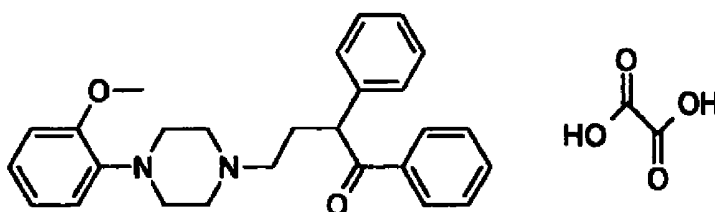
I skjema V, trinn A, kondenseres aldehyd (3) med piperidin (4) under standard betingelser velkjent innenfor fagområdet for å gi enaminet (20). For eksempel omtrent 1,05 ekvivalenter av aldehyd (3) oppløst i et egnet organisk løsningsmiddel slik som isopropylacetat eller isopropanol, tilsettes til rent piperazin (4), fri base. Ytterligere organisk løsningsmiddel tilsettes for å fremstille en slurry og reaksjonen røres i omtrent 1 til 2 timer. Enamine (20) isoleres så ved standard teknikker slik som oppsamling ved filtrering.

I skjema V, trinn B, hydrogeneres enaminet (20) under betingelser velkjent av fagmann på området for å oppnå forbindelse (5). For eksempel forenes enamin (20) med et egnet organisk løsningsmiddel slik som isopropylalkohol og en katalytisk mengde av 5% palladium på karbon i en Parr-flaske. Blandingen plasseres under 50 psi av hydrogen og ristes i omtrent 2 dager ved romtemperatur. Slurrien filtreres deretter for å fjerne katalysator og filtratet konsentreres for å gi forbindelse (5).

De følgende eksemplene står for typiske synteser av forbindelser med formel I og formel Ia som beskrevet generelt over. Disse eksemplene er kun illustrative og er ikke ment for å begrense oppfinnelsen på noen måte. Reagensene og utgangsmaterialene er

lett tilgjengelige for en fagmann på området. Slik det her er brukt, har de følgende betegnelse betydingene som indikert: "aq" står for vandig; "eq" står for ekvivalenter; "g" står for gram; "mg" står for milligram; "L" står for liter; "mL" står for milliliter; "μL" står for mikroliter; "mol" står for mol; "mmol" står for millimol; "psi" står for pund per kvadrattomme; "min" står for minutter; "h" står for timer; "°C" står for grader Celsius; "TLC" står for tynnsjikt-kromatografi; "HPLC" står for høytytelses væskerkromatografi; "R_f" står for retensjonsfaktor; "R_t" står for retensjonstid; "δ" står for deler per million nedfelt fra tetrametylsilan; "THF" står for tetrahydrofuran; "DMF" står for N, N-dimetylformamid; "IPA" står for isopropylalkohol; "iPrOAc" står for isopropylacetat; "AcOH" står for eddiksyre; "HRMS" står for høyoppløsnings massespektroskopi; "Et₃N" står for trietylamin; "LDA" står for litiumdiisopropylamid; "RT" står for romtemperatur; "SRI" står for serotoninreopptaksinhibitor; "aq" står for vandig; og "MTBE" står for tert-butyl-metyleter.

Eksempel 1



1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin oksalat

A. Fremstilling av 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan:

Til en rørt suspensjon av natriumhydrid (61.25 mmol) i 150 mL av dimetylformamid ved 0 °C under nitrogen ble en løsning av dietoksybenzoin (50.96 mmol) tilsatt dråpevis i 150 mL av tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt ved 0 °C i 1 time og romtemperatur i 1 time. Til blandingen ble 2-brommetyl-1,3-dioksolan (60.55 mmol) og katalysator kaliumjodid (6.0 mmol) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til reflux i 13 timer. Etter avkjøling ble dietyleter (300 mL) og vann (300 mL) tilsatt. Det organiske laget ble separert og vasket med vann (150 mL x 2). Rensing ved flashkromatografi ved å benytte heksaner og etylenacetat ga 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan (8.18 g; 57%).

B. Fremstilling av 3-benzoyl-3-fenylpropionaldehyd.

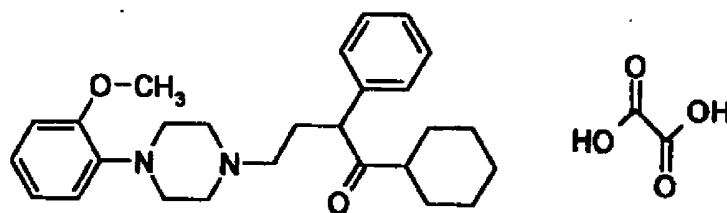
Til 100 mL aceton ble 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan (8.85 mmol) og 100 mL av 2N saltsyre løsning tilsatt. Etter at blandingen var rørt ved romtemperatur i 7 timer ble 100 mL 2N natriumhydroksid tilsatt. Aceton ble fordampet og resten ble ekstrahert med dietyler og heksaner (1:1, 100 mL x 3). Det forenede organiske laget ble tørket (natriumsulfat), filtrert og konsentrert. Resten ble funnet å være nokså rent materiale (3-benzoyl-3-fenylpropionaldehyd) og derfor benyttet i neste trinn.

C. Fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin.

3-benzoyl-3-fenylpropionaldehydresten oppnådd i trinn B over, (~ 8.85 mmol) ble oppløst i 110 mL metylenklorid. Til denne løsningen ble 2-metoksyfenylpiperazin (10.61 mmol) og natriumtriacetoksyboranhydrid, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, (10.61 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Vandig opparbeiding etterfulgt av flashkromatografi ga rent produkt 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (3.48 g) i 95% utbytte i de siste to trinnene. En ekvivalent av oksalsyre ble tilsatt til den fri basen oppløst i metanol. Løsningsmiddelet ble fordampet av og produktet ble tørket under vakuum for å danne oksalatsaltet.

Smp. = 161-163 °C;
MS (m/e): 414 (M^+).

Eksempel 2



1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin oksalat

A. Fremstilling av cykloheksylbenzylketon.

Til en rørt løsning av N-metyl-N-metoksy cykloheksankarboksamid (7.42 mmol) i 30 mL tetrahydrofuran ved 0 °C under nitrogen ble en løsning av benzylmagnesiumklorid (2.0 M i tetrahydrofuran, 4.5 mL, 9.0 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved 0 °C i 30 minutter og ved romtemperatur i 1 time. Dietyler (50 mL) og vann (20 mL) ble tilsatt.

Det organiske laget ble separert, og tørket, filtrert og konsentrert. Rensing av resten ved flashkromatografi ved å benytte heksaner og etylacetat ga cykloheksylbenzylketon (1.05 g) i 70% utbytte som en olje.

5 B. Fremstilling av 2-(2'-cykloheksankarbonyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan.

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn A, ga reaksjonen av cykloheksylbenzylketon (5.09 mmol) og 2-brommetyl-1,3-dioksolan (7.63 mmol) i nærvær av natriumhydrid (5.60 mmol) 2-(2'-cykloheksankarbonyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan
10 (0,86 g) i 59% utbytte.

C. Fremstilling av 3-cykloheksanekarbonyl-3-fenylpropionaldehyd.

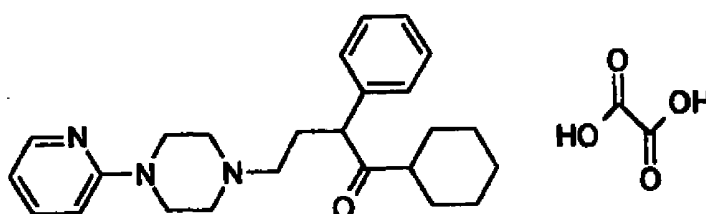
Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, trinn B, ga reaksjonen av 2-(2'-cykloheksankarbonyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan (2.98 mmol) med 1N saltsyre 3-cykloheksanekarbonyl-3-fenylpropionaldehyd som et råprodukt i 100% utbytte.
15

D. Fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin.
20

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-cykloheksanekarbonyl-3-fenylpropionaldehyd (1.39 mmol) og 2-metoksyfenylpiperazin (1.39 mmol) med natrium triacetoksyboranhydrid (1.80 mmol) det rene produktet 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (464 mg) i 79%
25 utbytte. Oksalatsaltet ble fremstilt som beskrevet over.

Smp = 149-151 °C;

MS (m/e): 420 (M+).

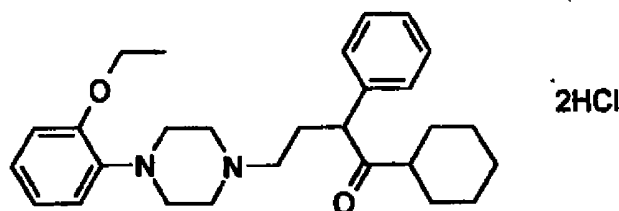
Eksempel 31-(2-pyridyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazinoksalat

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-cykloheksanekarbonyl-3-fenylpropionaldehyd (1.55 mmol) og 1-(2-pyridyl)piperazin (1.55 mmol) med natrium triacetoksyboranhydrid (2.0 mmol) det rene produktet 1-(2-pyridyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (475 mg) i 78% utbytte.

Oksalatsaltet ble fremstilt som beskrevet over.

Smp = 185-187 °C;

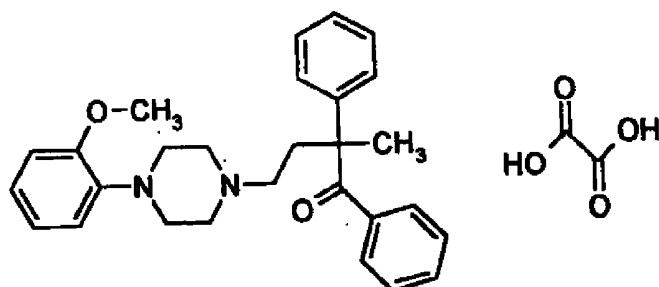
MS (m/e): 391 (M⁺).

Eksempel 41-(2-etoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazindihydroklorid

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-cykloheksanekarbonyl-3-fenylpropionaldehyd (1.02 mmol) og 1-(2-etoksyfenyl)piperazin (1.13 mmol) med natrium triacetoksyboranhydrid (1.33 mmol) det rene produktet 1-(2-etoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (270 mg) i 52% utbytte. Til en løsning av fri base i metanol ble nødvendig mengde av saltsyre løsning i dietyleter tilsatt. Løsningsmidlene ble fjernet ved redusert trykk, og produktet ble tørket under vakuum for å gi dihydrokloridsyresalt.

Smp = 180-183 °C;

MS (m/e): 434 (M⁺).

Eksempel 51-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)butyl]piperazinoksalat

- 5 A. Fremstilling av 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)propyl-1,3-dioksolan.

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn A, ga reaksjonen av 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)etyl-1,3-dioksolan (3.54 mmol) og iodmetan (10.62 mmol) i nærvær av natrium hydrid (4.25 mmol) 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)propyl-1,3-dioksolan (0.60 g).

10

- B. Fremstilling av 3-benzoyl-3-fenylbutyraldehyd.

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn B, ga reaksjonen av 2-(2'-benzoyl-2'-fenyl)propyl-1,3-dioksolan (0.60 g) med 3N saltsyre 3-benzoyl-3-fenyl-

15

- C. Fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.

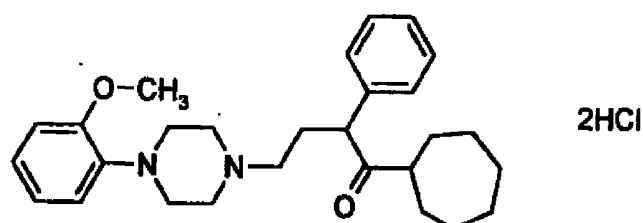
Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-benzoyl-3-fenylbutyraldehyd (0.32 g) og 1-(2-metoksyfenyl)piperazin (0.23 g) med natrium triacetoksyboranhydrid (0.33 g) det rene produktet 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(benzoyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin (0.12 g). Oksalatsaltet ble fremstilt som beskrevet over.

20

Smp = 192-193 °C;

MS (m/e): 428 (M⁺).

25

Eksempel 6

1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheptankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]-
piperazindihydroklorid

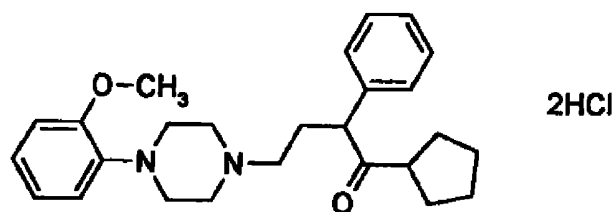
5

Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-cykloheptankarbonyl-3-fenylpropionaldehyd (2.52 mmol) og 1-(2-metoksyfenyl)piperazin (2.52 mmol) med natriumtriacetoksyboranhydrid (3.28 mmol) det rene produktet 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheptankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (770 mg) i 70% utbytte. Dihydrokloridsyresaltet ble fremstilt som beskrevet over.

10

Smp = 193-194 °C;

MS (m/e): 434 (M⁺).

Eksempel 7

1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cyklopentankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]-
piperazin dihydroklorid

15

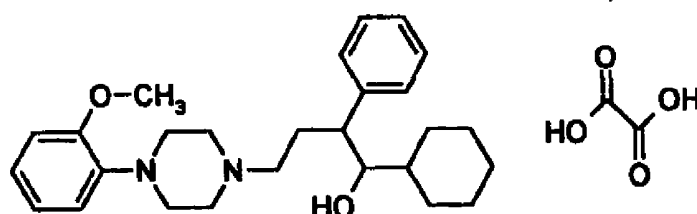
Ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, trinn C, ga reaksjonen av 3-cykloheptankarbonyl-3-fenylpropionaldehyd (1.36 mmol) og 1-(2-metoksyfenyl)piperazin (1.49 mmol) med natriumtriacetoksyboranhydrid (1.77 mmol) det rene produktet 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheptankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]piperazin (370 mg) i 67% utbytte. Dihydrokloridsyresaltet ble fremstilt som beskrevet over.

20

Smp = 210-212 °C;

25

MS (m/e): 406 (M⁺).

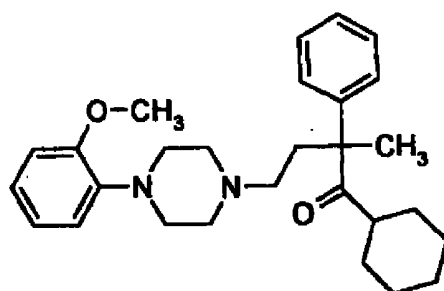
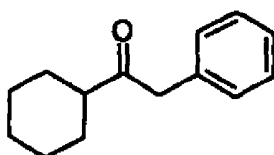
Eksempel 81-(2-metoksyfenyl)-4-[4-(cykloheksyl)-4-(hydroksy)-3-(fenyl)butyl]piperazinoksalat

- 5 Til en rørt løsning av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)propyl]-piperazin (0.11 g, 0.020 mmol) i metylenklorid (10 mL) ved -78°C under nitrogen ble Dibal- H^{TM} løsning (0.89 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time og deretter sakte varmet opp til romtemperatur i 16 timer. Opparbeiding etterfulgt av rensing ved flashkromatografi ga rent 1-(2-metoksyfenyl)-4-[4-(cykloheksyl)-4-(hydroksy)-3-
- 10 (fenyl)butyl]piperazin (0.086 g) i 78% utbytte. Oksalatsaltet ble fremstilt som beskrevet over.

Smp = $100-102^{\circ}\text{C}$;

MS (m/e): 422 (M^{+}).

15

Eksempel 91-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.

Fremstilling av 2-fenyl-1-cykloheksan-etan-1-on.

Skjema III, trinn A: En 5 liters reaksjonsbeholder ble fylt med tetrahydrofuran (1.05 L) under en atmosfære av nitrogen. Løsningen ble avkjølt med et aceton/isbad til omtrent

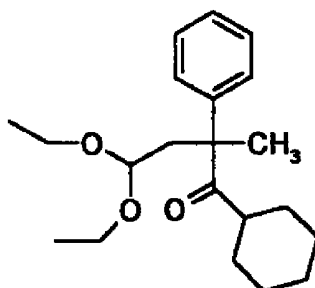
5 -5 °C. Flytende dimetylamin (115.9 g, 2.57 mol) ble deretter tilsatt gjennom et teflon tilsetningsrør. Kjølebadet ble fjernet og løsningen ble varmet opp til omtrent 15-20 °C. Metylcykloheksankarboksylat (341.7 g, 2.40 mol) ble deretter tilsatt, hvilket resulterte i en te-farget løsning. Deretter ble benzylmagnesium klorid (2.52 L av en 2.0 M løsning i THF, 246 mol) sakte tilsatt ved en hastighet som fullførte tilsetningen i løpet av omtrent

10 1.8 til omtrent 2.2 timer. Et kjølebad ble benyttet for å opprettholde temperaturen av reaksjonsblandingen på omtrent 15-20 °C under tilsetningen. Etter benzylmagnesium kloridløsningen var tilsatt, ble den oppnådde slurryen rørt ved romtemperatur i omtrent 1 til 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til mindre enn 0 °C. Konsentrert HCl (709.7 g, 7.2 mol) ble forenet med vann (3.08 L) og løsningen ble avkjølt til under 5 °C.

15 Den fortynnete syreblandingen ble tilsatt til en 22 liters reaksjonsbeholder med et isbad påført beholderen. Den ovenfor avkjølte reaksjonsblandingen ble deretter sakte helt over i den avkjølte fortynnete syreløsningen ved røring. En ekstrem eksoterm oppstår (vær forsiktig!). Tilsetningshastigheten av reaksjonsblandingen bør kontrolleres for å beholde temperaturen av den kvensjede løsningen under 45 °C. Etter tilsetning av reaksjonsblandingen til den fortynnete syreløsningen, ble den kvensjede reaksjonsblandingen avkjølt

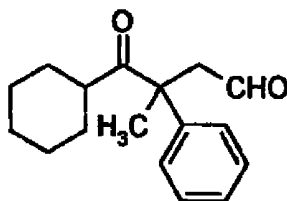
20 til romtemperatur og pH ble justert til omtrent 6.5 til 7.5 med en tilstrekkelig mengde av konsentrert HCl. Den kvensjede reaksjonsblandingen ble ekstrahert med MTBE (1.71 L). Lagene ble separert og det organiske laget ble vasket med en vann/MTBE-blanding (1.03 L/1.37 L) etterfulgt ved en andre blanding med en vann/MTBE blanding (1.03 L/-

25 1.03 L). De organiske lagene ble forenet, vasket med saltoppløsning (683 mL), tørket over vannfritt magnesiumsulfat (167 g), filtrert og konsentrert under vakuum. Den rå oljen ble tørket i vakuumboks i 5-16 timer for å gi rå 2-fenyl-1-cykloheksan-etan-1-en (522.3 g). Dette rå materialet ble benyttet i neste reaksjon uten videre rensing.



Fremstilling av 1,1-dietoksy-3-fenyl-3-cykloheksankarbonyl-butan.

Skjema III, trinn B; 2-fenyl-1-cykloheksan-etan-1-on (8.26 g, 40.8 mmol) ble forenet med DMSO (45 mL) i en 3-halset, 250 mL rundkolbe utstyrt med en magnetisk rører, digitalt termoelementstermometerenhet og en tilførselstrakt. Til løsningen, under om-
 5 røring, ble kaliumtert-butoksid (5.04 g, 44.9 mmol) tilsatt. En 16°C eksoterm ble observert og den gule løsningen ble mørk brun. Reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 15 minutter etter at tilsetningen var fullført, og deretter ble bromacetaldehyddietylacetal (8.26g, 41.9 mmol) tilsatt dråpevis via tilsetningstrakten i løpet av omtrent 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet ved 50 °C i 2 til 2.5 timer mens reaksjons-
 10 blandingen ble gul. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt med et is/vannbad til omtrent 9.5 °C og kaliumtert-butoksid (10.07 g, 89.7 mmol) ble tilsatt, hvilket resulterte i en eksoterm reaksjon og forandring i fargen fra gul til brun. Med kjølebadet fremdeles på plass, ble reaksjonsblandingen rørt i ytterligere 15 minutter etterfulgt av dråpevis tilsetning av jodmetan (10.26 g, 72.3 mmol, ren). Temperaturen av reaksjonsblandingen
 15 ble opprettholdt ved eller under 21 °C. Enhver eksoterm under jodmetantilsetningen bør holdes under 41-43 °C, hvilket er kokepunktet for jodmetan. Etter tilsetningen var fullført, ble reaksjonsblandingen rørt i 1 til 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter oppdelt mellom MTBE (100 mL) og vann (100 mL). Den organiske fasen ble vasket med vann (3 x 50 mL), saltoppløsning (50 mL), tørket over vannfritt
 20 magnesiumsulfat, filtrert med sug og konsentrert under vakuum for å gi rå 1,1-dietoksy-3-fenyl-3-cykloheksankarbonyl-butan (13.6 g) som en gul olje. Dette rå materialet ble benyttet i det neste reaksjonstrinnet uten videre rensing.



Fremstilling av 1-cykloheksyl-2-fenyl-butan-1-on-4-al.

Skjema III, trinn C; 1,1-dietoksy-3-fenyl-3-cykloheksankarbonyl-butan (74.4 g, 224 mmol) ble oppløst i aceton (800 mL) etterfulgt av tilsetning av 3.0 N HCl (800 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt i 1 time ved romtemperatur. Den ble deretter konsentrert under vakuum til mindre enn halvparten av dens opprinnelige volum og deretter ekstrahert med metylenklorid (800 mL). Det organiske ekstraktet ble deretter vasket med salt-
 30 oppløsning (300 mL), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert med sug og konsentrert under vakuum for å oppnå rå 3-fenyl-3-cykloheksankarbonyl-butan-1-al (57.8

g). Alternativt kan den tørkede og filtrerte metylenkloridløsningen benyttes direkte i det neste trinnet uten konsentrering.

Fremstilling av den endelige tittelforbindelsen 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksan-
karbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.

Skjema III, trinn D; 3-fenyl-3-cykloheksankarbonyl-butan-1-al (57.8 g, 224 mmol) ble oppløst i metylenklorid (1650 mL) etterfulgt av tilsetning 1-(2-metoksyfenyl)piperazinhydroklorid (56.3 g, 246 mmol). Eddiksyre (41 mL) kan eventuelt tilsettes for å bringe slurryen over i en løsning. Til den røte løsningen ble natriumtriacetoksyborhydrid (60.3 g, 284 mmol) sakte tilsatt. En svak eksoterm oppstod og en slurry ble fremstilt. Reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble deretter kvensjet ved tilsetning av 2.0 N natriumhydroksid (1050 mL), hvilket ga en pH på omtrent 10 for den kvensjede reaksjonsblandingen. Blandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid (2 ganger, 1L og 300 mL). De organiske ekstraktene ble forenet, vasket suksessivt med 1.0 N HCl (600 mL), 1.0 N natriumhydroksid (600 mL), saltoppløsning (600 mL), tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å oppnå den endelige tittelforbindelsen som en tykk olje;

UV (MeOH) : $\lambda_{\max} = 243 \text{ nm}$, $\epsilon_{243} = 7110$; $\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$, $\epsilon_{281} = 3200$

IR (CDCl₃, cm⁻¹) 2937, 2856, 2836, 1698, 1499, 1451, 1377, 1316, 1242, 1029

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.75 (2H, m), 7.55 (2H, m), 6.93 (3H, m), 6.85 (2H, m), 3.75 (3H, s), 2.90 (4H, m), 2.43 (4H, m), 2.08 (5H, m), 1.5 (10H, m), 1.05 (3H, m)

¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ 214.18, 151.94, 141.25, 141.23, 128.45, 126.85, 126.74, 122.22, 120.79, 117.81, 111.97, 55.28, 54.54, 53.67, 53.13, 50.01, 45.30, 33.75, 30.44, 30.12, 25.21, 24.98, 24.93, 19.94.

Analytisk kalkulert for C₂₈H₃₈N₂O₂: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45.
 Funnet: C, 76.44; H, 8.89; N, 6.01.

Fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazinmaleat.

1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin (fremstilt direkte over) ble oppløst i varm metanol (50 mL) etterfulgt av tilsetning av maleinsyre (26.8 g) og MTBE (200 mL). Denne blandingen ble konsentrert til en pasta og deretter

igjen oppløst ved tilsetning av metanol (omtrent 15 mL) og MTBE (200 mL). Blandingen ble krystallisert og en ytterligere mengde av MTBE (300 mL) ble tilsatt med en gang krystallisasjonen ble startet. Blandingen ble filtrert med sug, og det faste stoffet ble rensert med MTBE og vakuum tørket i 5 timer ved 40 °C for å oppnå tittelforbindelsen (122 g).

I tillegg kan en fagmann på området fremstille tittelforbindelsen, 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin, på en måte analog med fremgangsmåtene beskrevet over, 3-cykloheksankarbonyl-3-fenylbutyraldehyd og 1-(2-metoksyfenyl)piperazin som beskrevet generelt i skjema V.

Fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin 2HCl.

Tittelforbindelsen fremstilles av en fagmann på området på en måte analog med fremstillingen av maleatsaltet over, fra den fri basen og saltsyre for å gi et hvitt fast stoff; Smp (DSC) = 192.81 °C.

Fremstilling av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin og (-)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.

Skjema III, trinn E:

Materialer:

Chiralpak AD Bulk pakkemateriale, 20 mikron

Acetonitril

3A alkohol

Prokrom 8 cm kolonne

Prokrom LC-80 system/oppsamlingssystem

Kolonnefremstilling: Et ProChem LC-80 automatisert system med en 8 x 19 cm Prokrom-kolonne (ProChem, 5622 West 73rd Street, Indianapolis, IN 46278) blir våtpakket ved å benytte omtrent 500 g Chiralpak AD (Chiral Technologies, 730 Springdale Drive, Exton, PA 19341) i propanol (1 L). En eluent inneholdende omtrent 5% 3A alkohol i acetonitril ble fremstilt. Kolonnestrømningshastighet var 155 mL/min og detektoren ble satt ved 280 nm. Det racemiske 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(metyl)-3(fenyl)propyl]piperazin (25 g) ble oppløst i acetonitril (50 mL). Omtrent 3 g av denne løsningen ble veid inn i en kolbe og fortynnet med acetonitril (50 mL). Denne løsningen ble deretter pumpet inn i kolonnen for å starte separa-

sjon av (+) og (-) enantiomerene av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin. Fraksjoner ble deretter samlet opp med (-) enantiomeren først eluert. Omtrent total syklustid er 15 minutter.

- 5 Det enantiomere overskuddet av de to separerte isomerene ble bestemt under følgende betingelser:

Kolonne: 46 x 15 cm Chiralcel OH-H
 Eluent: 3% etanol i heptan inneholdende 0.2% dimetylamin
 Strømningshastighet: 0.6 mL/min
 10 Temperatur: romtemperatur
 uv: 280 nm
 %ee for (-) enantiomeren 96.4%.
 %ee for (+) enantiomeren 96.6%.

- 15 Fremstilling av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]-piperazindihydroklorid.

Skjema III, trinn F: (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)-butyl]piperazin (15.0 g, 34.5 mmol, fremstilt over) ble fortynnet med metanol (40 mL). Til denne løsningen ble HCl (9.58 g av en 26.3% løsning i metanol, 69.0 mmol) tilsatt.
 20 Blandingen begynte å danne gelatinlignende krystaller og ekspederte fast stoff i løpet av minutter. Til denne blandingen ble dietyleter (100 mL) tilsatt ved kraftig røring. Det hvite faste stoffet ble samlet opp ved filtrering med sug og deretter tørket under vakuum ved 45 °C i to dager for å oppnå tittelforbindelsen (13.4 g, 76%) som et hvitt fast stoff; Smp(DSC) = 195.58 °C.

25

IR (CDCl₃, cm⁻¹) 2976, 2939, 1700, 1502, 1462, 1451, 1267, 1243, 1021;

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.40, (2H, m), 7.31 (3H, m) 7.03 (3H, m) 6.90 (1H, m) 3.78 (3H, s) 3.49 (4H, m) 3.16 (5H, m) 2.64 (1H, m) 2.40 (3H, m) 1.56 (3H, s) 1.46
 30 (4H, m) 1.11 (5H, m) 0.86 (1H, m);

¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ 213.46, 151.84, 139.56, 138.12, 128.72, 127.37, 126.86, 124.29, 120.85, 118.71, 112.29, 55.48, 54.06, 52.20, 50.78, 50.57, 46.93, 45.14, 30.31, 30.16, 25.15, 24.91, 24.89, 19.15;

35

HRMS beregnet for C₂₈H₃₉N₂O₂ (MH⁺) 435.3012, funnet 435.3018.

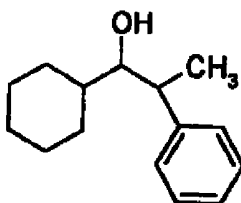
$[\alpha]^{25}_D = +76.53^\circ$ ($c = 1$, MeOH), ee 99.3% (Chiral HPLC).

Fremstilling av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]-piperazinmonohydroklorid.

- 5 Skjema III, trinn F: (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin (6.05 g, 13.9 mmol) ble fortynnet med MTBE (120 mL) etterfulgt av tilsetning av HCl (2.2 M løsning i isopropanol, 6.3 mL, 13.9 mmol, fremstilt fra 0.80 g av HCl gass i 10 mL isopropanol). Blandingen dannet en olje/fast blanding som ved videre røring ga et enhetlig krystallinsk materiale. Blandingen ble filtrert med sug og
10 rensset med MTBE for å gi et hvitt fast stoff som ble tørket under vakuum ved 45 °C (5.74 g, 96.2% ee).

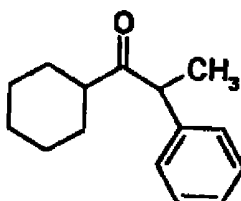
- (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazinmonohydroklorid kan fremstilles på en analog måte som over fra en ekvivalent av konsentrert
15 vandig HCl i stedet for HCl på gassform.

Alternativ fremstilling av 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.



- 20 Fremstilling av 1-cykloheksyl-2-fenylpropanol.

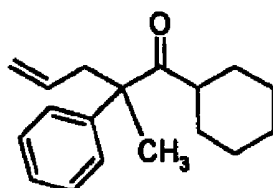
- Skjema IV, trinn A: Til en løsning av cykloheksylmagnesium klorid (50 mmol) i 25 mL Et₂O og 40 mL av THF ved -5 °C ble en løsning av 2-fenylpropanaldehyd (5.36 g, 40 mmol) i 10 mL THF tilsatt. Reaksjonsblandingen ble eksoterm til 5 °C. Etter røring ved romtemperatur i 75 minutter, ble løsningen helt over i iskald 1 N HCl, ekstrahert med
25 toluen, tørket over MgSO₄, og konsentrert til å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (6.15 g, 70%) : ¹H NMR (d⁶-DMSO) : δ 7.23-7.30 (m, 2H, fenyl CH), 7.15-7.22 (m, 3H, fenyl CH), 4.17-4.51 (br s, 1H, -OH), 3.23-3.33 (m, 1H, R₂CH₂OH), 2.78 (dq, J = 7.0 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, -CH(CH₃)Ph), 1.23-1.83 (m, 6H, cykloheksyl CH), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H, -CH(CH₃)Ph), 0.88-1.18 (m, 5H, cykloheksyl CH).



Fremstilling av cykloheksyl 1-fenyletylketon.

Skjema IV, trinn B: DMSO (118 mL, 1.6674 mol) ble dråpevis tilsatt til en løsning av 126.42 g (0.579 mol) av 1-cykloheksyl-2-fenylpropanol i 1737 mL CH₂Cl₂ (avkjølt i et vått is/aceton-bad). Etter 29 minutter ble 147.93 g (1.0422 mol) P₂O₅ tilsatt. Etter 11 minutter ble kjølebadet fjernet. En alikvot kvensjet med Et₃N ga fullstendig reaksjon i løpet av 3 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et vått is/aceton-bad. Et₃N (282 mL, 2.0265 mol) ble dråpevis tilsatt til den avkjølte reaksjonsblandingen i løpet av en 30 minutters periode. Kjølebadet ble fjernet og blandingen ble rørt over natten ved RT. Reaksjonsblandingen ble kvensjet ved dråpevis tilsetning av 500 mL 3 N HCl (aq) (pH = 0). Etter risting i separasjonstrakt ble den vandige fasen fjernet. Den organiske fasen ble vasket med 500 mL 3 N HCl (aq) (pH = 0), vasket to ganger med 1 L av 10% K₂CO₃ (aq) (pH = 12;12), vasket tre ganger med 500 mL NaOCl (aq) løsning, vasket med 1 liter vann, vasket med 1 liter 25% NaCl (aq), tørket over MgSO₄, tyngdekraftsfiltrert og konsentrert under vakuum med tørrisfelle for å samle opp Me₂S. En ravfarget olje av tittelforbindelsen (107.01 g, 85.437%) ble oppnådd;

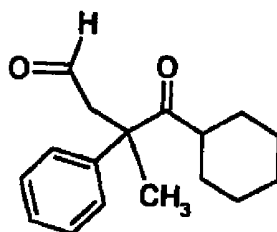
¹H NMR (d⁶-DMSO) : δ 7.30-7.37 (m, 2H, fenyl CH), 7.21-7.28 (m, 3H, fenyl CH), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 1H, -CH(CH₃)Ph), 2.40-2.49 (m, 1H cykloheksyl CH), 1.82-1.84 (m, 1H, cykloheksyl -CH₂), 1.67-1.69 (m, 1H, cykloheksyl -CH₂), 1.52-1.63 (m, 1H, cykloheksyl -CH₂), 1.34-1.43 (m, 1H, cykloheksyl -CH₂), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H, -CH(CH₃)Ph), 1.01-1.24 (m, 4H, cykloheksyl -CH₂).



Fremstilling av 2-fenyl-2-metyl-4-pentenoylcykloheksan.

Skjema IV, trinn C: En løsning av 31.39 g (0.2797 mol) av t-BuOK i 100 mL THF ble tilsatt dråpevis til en løsning av 55.00 g (0.2543 mol) av cykloheksyl-1-fenyletylketon

- og 26.4 mL (0.3052 mol) allylbromid i 136 mL THF (avkjølt i et vått is/aceton-bad). THF vaskinger (16 mL) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Kjølebadet ble fjernet etter tilsetning. Etter reaksjonen var fullført (2 h), ble reaksjonsblandingen kvensjet med 300 mL 1 N HCl (pH = 0) og ekstrahert med 300 mL heptan. Heptanekstraktet ble vasket med 10% NaHCO₃ (aq) (pH = 9), tørket over MgSO₄, tyngdekraftsfiltrert og konsentrert under vakuum til å gi 55.70 g (91.58%) av tittelforbindelsen som en ravfarget olje; ¹H NMR (d⁶-DMSO) : δ 7.32-7.42 (m, 2H, fenyl CH), 7.24-7.31 (m, 3H, fenyl CH), 5.34-5.47 (m, 1h, -CH=CH₂), 5.02 (dd, J = 17.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, -CH=CH-H (trans)), 4.97 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 2.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, -CH=CH-H (cis, W-coupling)), 2.66 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 2.59 (ddd, J = 14.2 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, -CH₂CH=CH₂), 2.38-2.49 (m, 1H, cykloheksyl CH), 1.48-1.69 (m, 4H, cykloheksyl -CH₂), 1.46 (s, , 3H, -CH(CH₃)Ph), 1.36-1.44 (m, 1H, cykloheksyl -CH₂), 0.82-1.36 (m, 5H, cykloheksyl -CH₂).



15 Fremstilling av 4-cykloheksyl-3-metyl-4-okso-3-fenylbutyraldehyd.

- Skjema IV, trinn D: Ozon ble boblet gjennom en uklar blanding av 56.50 g (0.2204 mol) av 2-fenyl-2-metyl-4-pentenoylcykloheksan og en liten mengde (~10 mg) av Sudan III i 220 mL MeOH (avkjølt i et tørt is/aceton-bad ved -20 °C) i 4 timer til rosa farge gikk over til blek gul farge. Etter alt olefinet var oppbrukt, ble Me₂S (50 mL) tilsatt til reaksjonsblandingen. Kjølebadet ble fjernet. Eksotermen steg til 38 °C og blandingen ble avkjølt i kjølebad inntil det ikke var noen eksoterm. Deretter ble kjølebadet fjernet og blandingen ble rørt over natten. Reaksjonsløsningen ble konsentrert under vakuum med tørrisfelle for å samle opp overskudd Me₂S for å gi 83.65 g rå 4-cykloheksyl-3-metyl-4-okso-3-fenylbutyraldehyd dimetyl acetal som en rosa olje:
- 25 ¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 7.34-7.39 (m, 2H, fenyl CH), 7.24-7.30 (m, 3H, fenyl CH), 3.99 (dd, J = 4.2 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, CH(OCH₃)₂), 3.14 (s, 3H, CH(OCH₃)₂), 3.06 (s, 3H, CH(OCH₃)₂), 2.34-2.43 (m, 1H, cykloheksyl CH), 2.10-2.20 (m, 2H, -CH₂CH(OCH₃)₂), 1.55-1.67 (m, 1H, cykloheksyl-CH₂), 1.53 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 0.80-1.52 (m, 9H, cykloheksyl -CH₂).

Til en løsning av 82.65 g (66.29 g, 0.2177 mol) av 4-cykloheksyl-3-metyl-4-okso-3-fenylbutyraldehyddimetylacetal i 539 mL aceton ble 539 mL 3 N HCl (aq) ved RT tilsatt. Etter reaksjonen var fullført (2 h), ble blandingen konsentrert til 426.5 g (eller 1/3 volum) rest (RT-40 °C). Resten inneholdt mest vann (pH = o) og ble ekstrahert 2 ganger med 300 mL MTBE. MTBE-ekstraktet ble vasket med 300 mL 25% NaCl (aq), tørket over MgSO₄, tyngdekraftsfiltrert og konsentrert til å gi 54.92 g (97.65%) av tittelforbindelsen som en rosa olje:

¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 9.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H, -CHO), 7.36-7.45 (m, 2H, fenyl CH), 7.28-7.35 (m, 3H, fenyl CH), 2.95 (dd, J = 16.6 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, CH₂CHO), 2.85 (dd, J = 16.6 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, CH₂CHO), 2.41-2.49 (m, 1H, cykloheksyl CH), 1.72 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 0.85-1.66 (m, 10H, cykloheksyl -CH₂).

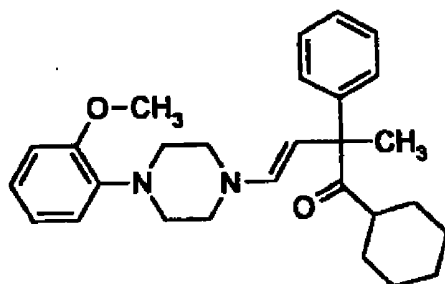
Fremstilling av endelig tittelforbindelse 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin.

Skjema IV, trinn E: Til en slurry av 13.72 g (0.05310 mol) av 4-cykloheksyl-3-metyl-4-okso-3-fenylbutyraldehyd og 11.57 g (0.05058 mol) av 1-(2'-metoksyfenyl)piperazinhydroklorid i 391 mL av CH₂Cl₂ ble 9.7 mL AcOH tilsatt for å gjøre reaksjonsblandingen homogen. Til reaksjonsløsningen ble 14.63 g (0.06904 mol) NaBH(OAc)₃ tilsatt sakte. Etter røring i 4 dager (reaksjonen burde være fullført i løpet av 2 til 5 timer), ble 200 mL 1 N HCl (aq) tilsatt til kvensjet reaksjonsblanding (pH=1). Blandingen ble ekstrahert med 200 mL CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ ekstraktet ble vasket igjen med 200 mL 1 N HCl (aq) (pH=1). Begge HCl (aq) vaskene ble forenet og oppbevart. Det organiske ekstraktet ble vasket med 200 mL av 1N NaOH (aq) (pH=14). En emulsjon ble dannet og gikk i oppløsning ved tilsetning av 100 mL vann og 100 mL MTBE. Den organiske fasen ble vasket igjen med 200 mL 1N NaOH (aq) (pH=14) og vasket med 200 mL 25% NaCl (aq), tørket over MgSO₄, tyngdekraftsfiltrert og konsentrert til å gi 22.74 g av rå tittelforbindelsen som en ravfarget olje. HPLC-analyse mot ren standard viste at råproduktoljen har 13.66 g (61.71%) tittelforbindelse.

Til den forenede HCl-vasken ble 28.44 g NaOH (s) tilsatt for å gjøre blandingen basisk (pH=14). Den uklare blandingen ble ekstrahert 2 ganger med 100 mL CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ ekstraktene ble forenet, vasket med 25% NaCl (aq), tørket over MgSO₄, tyngdekraftsfiltrert og konsentrert til å gi 1.86 g av ravfarget oljerest som inneholdt 0.096 g (totalt = 62.15%) tittelforbindelse og 1.05 g (10.8% gjenvinning) av 1-(2'-metoksyfenyl)piperazin.

^1H NMR (d^6 -DMSO): δ 7.35-7.43 (m, 2H, fenyl CH), 7.26-7.32 (m, 3H, fenyl CH), 6.89-6.96 (m, 2H, fenyl CH), 6.83-6.88 (m, 2H, fenyl CH), 3.76 (s, 3h, OCH_3), 2.80-3.03 (m, 4H, piperazin CH_2), 2.34-2.49 (m, 4H, piperazin CH_2), 1.91-2.24 (m, 4H), 1.52-1.62 (m, 2H, sykloheksyl CH_2), 1.51 (s, 3H, $\text{R}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 1.34-1.48 (m, 2H, sykloheksyl $-\text{CH}_2$), 1.13-1.27 (m, 4H, sykloheksyl $-\text{CH}_2$), 1.00-1.10 (m, 2H, sykloheksyl $-\text{CH}_2$), 0.83-1.00 (m, 1H, sykloheksyl $-\text{CH}_2$).

Alternativ fremstilling av endelig tittelforbindelse.



Fremstilling av enamin.

Skjema V, trinn A: Til en løsning av 25.00 g (0.1093 mol) av 1-(2'-metoksyfenyl)piperazinhydroklorid i 42 mL vann ble 14.5 mL (0.109 mol) av konsentrert (29.4%) NH_4OH (aq) ($\text{pH}=9$) tilsatt. Blandingen ble ekstrahert 2 ganger med 250 mL 1:1 (v/v) THF:toluen. De organiske ekstraktene ble forenet, tørket over MgSO_4 , tyngdekraftsfiltrert og konsentrert til å gi 20.17 g (96%) 1-(2'-metoksyfenyl)piperazin som en blek grønn olje:

^1H NMR (d^6 -DMSO): δ 6.90-6.97 (m, 2H, fenyl CH), 6.83-6.90 (m, 3H, fenyl CH), 3.77 (s, 3h, OCH_3), 2.77-2.91 (m, 8H, piperazin CH_2), 2.49-2.53 (m, 1H, NH). En løsning av 9.55 g (0.0370 mol) 4-cykloheksyl-3-metyl-4-okso-3-fenylbutyraldehyd i 10 mL iPrOAc ble tilsatt til 6.77 g (0.0352 mol) ren 1-(2'-metoksyfenyl)piperazin. Blandingen ble uklar og gikk deretter over til en fast masse når 10 mL iPrOAc ble tilsatt. Det faste stoffet ble slemmet opp med 45 mL iPrOAc. Etter 1.5 time var reaksjonen fullført. Det faste stoffet ble vakuumfiltrert og vasket med 10 mL iPrOAc og lufttørket til å gi 9.81 g (64.4%) ren enamin som et offwhite pulver. Filtratet ble konsentrert til å gi 6.40 g råenamin;

^1H NMR (d^6 -DMSO): δ 7.31-7.43 (m, 2H, fenyl CH), 7.20-7.31 (m, 3H, fenyl CH), 6.82-7.04 (m, 4H, fenyl CH), 6.06 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{CR}_3\text{CH}=\text{CHNR}_2$ (trans)), 4.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{CR}_3\text{CH}=\text{CHNR}_2$ (trans)), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.93-3.15 (m, 8H, piperazin CH_2), 2.38-2.49 (m, 1H, sykloheksyl CH), 1.59-1.72 (m, 2H, sykloheksyl

CH_2), 1.47-1.59 (m, 2H, cykloheksyl- CH_2), 1.40 (s, 3H, $\text{R}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{Ph}$), 1.21-1.34 (m, 3H, cykloheksyl- CH_2), 1.03-1.21 (m, 2H, cykloheksyl- CH_2), 0.83-1.03 (m, 1H, cykloheksyl- CH_2).

5 Fremstilling av endelig tittelforbindelse.

Skjema V, trinn B: Til 5.35 g (0.00101 mol) av 5% Pd/C i en 500 mL Parr-flaske avkjølt i et isbad ble 8.68 g (0.0201 mol) av ovenfor dannet enamin tilsatt. Til den faste blandingen ble 40 mL IPA avkjølt i en fryser (-22 °C) tilsatt. H_2 ble innført ved 50 psi og blandingen ble ristet i 2 dager ved RT for å fullføre reaksjonen. Den svarte slurryen ble
10 vakuumfiltrert og konsentrert til å gi 8.70 g av en fargeløs olje. Pd/C katalysatoren ble vasket med 50 mL IPA med røring. Den svarte slurryen ble vakuumfiltrert. Filtratet ble forenet med 8.70 g rest og konsentrert til å gi 10.03 g av den endelige tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

15 Serotonin 1A-reseptoraktivitet

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er selektive antagonist ved serotonin 1A-reseptoren. Tidligere kjente forbindelser med 1A-reseptoraktivitet har typisk ulem-
pen ved at de også besitter andre sentralnervesystem aktiviteter. Det er nå godt forstått
av farmakologer og leger at legemidler som har en enkelt fysiologisk aktivitet, eller som
20 er mye mer aktiv i den ønskede aktiviteten enn i deres andre aktiviteter, er mye mer ønskelig i terapi enn andre forbindelser (pindolol for eksempel) som har multiple aktiviteter ved omtrent den samme dosen.

Mange andre kjente serotonin reseptor-1A-antagonister har typisk også α -adrenergisk,
25 β -adrenergisk eller dopamin-2 aktivitet, og er derfor ikke selektive i forhold til 1A-aktivitet.

5-HT_{1A}-reseptor bindingspotensen av de foreliggende forbindelsene er blitt målt ved en modifikasjon av bindingsundersøkelsen beskrevet av Taylor, et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 236, 118-125, 1986); og Wong, et al., Pharm. Biochem. Behav., 46, 173-77
30 (1993). Membraner for bruk i bindingsundersøkelsen ble fremstilt fra Sprague-Dawley hannrotter (150-250 g). Dyrene ble avlivet ved halshugging, og hjernene ble hurtig avkjølt og dissekert for å finne hippocampi. Membraner fra hippocampi ble enten klargjort den dagen, eller hippocampi ble lagret frossen (-70 °) til dagen for klargjøring. Membranene ble klargjort ved å homogenisere vevet i 40 volumer av iskald Tris-saltsyrebuffer (50 mM, pH 7.4 ved 22 °) ved å benytte et homogeniseringsapparat i 15 sekunder, og
35 det homogeniserte materialet ble sentrifugert ved 39.800 x g i 10 minutter. Den resulterende supernatant ble brukt til bindingsundersøkelsen.

rende pelleten ble deretter resuspendert i den samme bufferen, og sentrifugeringen og resuspensjonsprosessen ble gjentatt 3 ytterligere ganger for å vaske membranene. Mellom den andre og tredje vaskingen ble de resuspenderte membranene inkubert i 10 minutter ved 37 ° for å lette fjerningen av endogene ligander. Sluttpelleten ble resuspendert i 67 mM Tris-saltsyre, pH 7.4 til en konsentrasjon på 2 mg av vev med opprinnelig våtvekt/200 µl. Dette homogeniserte materialet ble lagret frosset (-70°) til dagen for bindingsundersøkelsen. Hvert rør til bindingsundersøkelsen hadde et endelig volum på 800 µl og inneholdt følgende: Tris-saltsyre (50 mM), pargylin (10 µM), CaCl₂ (3 mM), [³H]8-OH-DPAT (1.0 nM), passende fortynninger av medikamentene av interesse, og membranresuspensjon ekvivalent med 2 mg av opprinnelig vev våtvekt, ved en endelig pH på 7.4. Undersøkelsesrørene ble inkubert i enten 10 minutter eller 15 minutter ved 37 °, og innholdet ble deretter hurtig filtrert gjennom GF/B filteret (forhåndsbehandlet med 0.5% polyetylenimin), etterfulgt av fire en-ml vaskinger med iskald buffer. Radioaktiviteten fanget opp av filtrerne ble kvantifisert ved væske scintillasjonsspektrometri, og spesifikk [³H]8-OH-DPAT binding til 5-HT_{1A} områdene ble definert som differansen mellom [³H]8-OH-DPAT bundet i nærvær og fravær av 10 µM 5-HT.

IC₅₀-verdier, det vil si konsentrasjonen som er nødvendig for å hemme 50% av bindingen, ble bestemt fra 12-punkts konkurransekurver ved å benytte ikke-lineær regresjon (SYSTAT, SYSTAT, Inc., Evanston, IL). IC₅₀ verdier ble omdannet til K_i-verdier ved å benytte Cheng-Prusoff-ligningen (Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108 (1973)). Alle eksperimenter ble utført i tre paralleller.

Ytterligere bindingsundersøkelser av noen av de foreliggende forbindelsene er blitt utført ved en undersøkelsesmetode som benytter en klonet cellelinje som uttrykker serotonin 1A-reseptoren, i stedet for hippocampelle-membranene. Slike klonede celle linjer er blitt beskrevet av Fargin, et al., J. Bio. Chem., 264, 14848-14852 (1989), Aune, et al., J. Immunology, 151, 1175-1183 (1993), og Raymond, et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 346, 127-137 (1992). Resultater fra cellelinjeundersøkelsen er hovedsakelig i samsvar med resultater fra den hippocampale membranundersøkelsen.

5HT_{1A} antagonist, *in vivo* forsøk

5HT_{1A} antagonistiske subkutane forsøk

35

Forbindelser ble undersøkt for et område av subkutane doser med hensyn på aktivitet ved å blokkere den 8-OH-DPAT induerte oppførsel og hypotermi. Underleppetilbake-

trekning (LLR) og flat kroppsholdning (FBP) ble registrert i Sprague Dawley hannrotter (250 gram fra Harlan Sprague Dawley). Både LLR og FBP ble målt på en skala fra 0-3 (Wolff et al, 1997). I LLR oppførselsundersøkelsen, indikerte "0" normal leppeposisjon; "1" indikerte en svak separering av leppene; "2" indikerte at leppene var åpne med noen tenner synlige; og "3" indikerte at leppene var fullt åpne med alle fortennene avdekket. I FBP-undersøkelsen indikerte et poeng på "0" normal kroppsholdning; "1" indikerte at magen var på gulvet med ryggen i sin normale rundede posisjon; "2" indikerte at magen var på gulvet med ryggen utstrakt og opphøyet fra skuldrene til hoftene; "3" indikerte at magen var presset ned på gulvet og ryggen var plan med skuldrene og enda til hoftene. Kjerne kroppstemperatur ble registrert ved rektal prøve innført 5.0 cm umiddelbart etter oppførselsmålingene. Rottene ble injisert subkutan med forbindelsen (ved 0, 0.3, 1.0 og 3.0 mg/kg) 35 minutter før poenggivning og 8-OH-DPAT (0.1 mg/kg subkutan) ble injisert 20 minutter før poenggivningen.

5HT_{1A} antagonistisk subkutan forsøk

Forbindelsene ble også undersøkt ved en høy dose på 10 mg/kg subkutan alene for å se om de induserte 5HT_{1A} antagonistlignende hypotermi.

Den potente serotonin 1A-reseptoraktiviteten av de foreliggende forbindelsene gir dem et antall farmasøytiske og terapeutiske anvendelser. En av disse anvendelsene omfatter å hjelpe mennesker som er avhengig av tobakk eller nikotin til å bryte denne vanen.

Tobakk- eller nikotinavvenning

Det er velkjent at kronisk bruk av nikotin resulterer i toleranse og til slutt avhengighet. Bruk av tobakk har blitt ekstremt utstrakt i alle land, til tross for de velkjente uheldige effekter som følger av bruk av tobakk i alle former. Således er det klart at tobakksbruk er ekstremt vanedannende, og at dets bruk fremskaffer fornemmelser hos brukeren som er behagelige og velkomne, selv om brukeren er fullt klar over de drastiske langtids sykdomseffektene ved dets anvendelse.

Nokså nylig har sterke kampanjer mot bruken av tobakk funnet sted, og det er nå kjent viten at opphør av røyking fører med seg et antall ubehagelige avvenningssymptomer, som inkluderer irritabilitet, bekymringer, rastløshet, konsentrasjonsvansker, tankeløshet, søvnløshet, skjelving, økt appetitt og vektøkning, og selvfølgelig lysten på tobakk.

For tiden er sannsynligvis den mest benyttede terapi til hjelp ved røykeavvenning nikotinerstatning, ved bruk av nikotintyggegummi eller nikotinplaster. Det er imidlertid velkjent at nikotinerstatning er mindre effektiv uten vanemodifiserende fysiologisk behandling og trening.

5

Foreliggende oppfinnelse er nyttig i stor utstrekning for å hjelpe personer som ønsker å slutte eller redusere sin bruk av tobakk eller nikotin. Den mest vanlige formen for tobakksbruk er røyking og mest vanlig er røyking av sigaretter. Foreliggende oppfinnelse er imidlertid også nyttig til hjelp ved å bryte vanen av alle typer av tobakksrøyking, så vel som bruk av snus, tyggetobakk, etc. Foreliggende oppfinnelse er også til hjelp for de som har erstattet eller delvis erstattet sin tobakksbruk ved bruk av nikotinerstatnings-terapi. Således kan slike pasienter hjelpes til å redusere og til og med helt eliminere sin avhengighet av nikotin i alle former.

15

Det vil forstås at foreliggende oppfinnelse er nyttig ved forebygging eller lindring av symptomene som følger med avvenning som plager pasienter som prøver å slutte eller å redusere sin bruk av tobakk eller nikotin. De vanlige avvenningssymptomene for slike mennesker inkluderer minst irritabilitet, bekymringer, rastløshet, konsentrasjonsvansker, søvnløshet, nervøse skjelvninger, økt appetitt og vektøkning, tankeløshet og lysten på tobakk eller nikotin. Forebyggingen eller lindringen av slike symptomer når de forårsakes av, eller oppstår i forbindelse med, opphør eller reduisering av pasientens bruk av tobakk eller nikotin, er et ønsket resultat av foreliggende oppfinnelse og et viktig aspekt ved denne.

25

Slik det er brukt her, står betegnelsen "pasient" for et varmblodig dyr, slik som et pattedyr. Inkludert innenfor betegnelsen "pasient" er mennesker, hunder, rotter, mus og lignende. Det skal forstås at den foretrukne pasienten er et menneske.

30

En effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller formel Ia, er en mengde, eller dose, av forbindelsen som fremskaffer den ønskede effekten hos pasienten under diagnose eller behandling. Dosen av en forbindelse med formel I eller formel Ia som skal administreres, er effektiv for et stort doseområde og er generelt fra omtrent 1 til omtrent 200 mg/dag; som vanlig kan den daglige dosen administreres i én enkelt pille, eller i delte doser, avhengig av den behandlende leges vurdering av det enkelte tilfellet. Et mer foretrukket område av doser er fra omtrent 5 til omtrent 100 mg/dag; andre doseområder som kan være foretrukket under visse forhold, er fra omtrent 10 til omtrent 50 mg/dag; fra omtrent 5 til omtrent 50 mg/dag; fra omtrent 10 til omtrent 25 mg/dag; og et spesielt

35

foretrukket område er fra omtrent 20 til omtrent 25 mg/dag. Det vil forstås at dosen for en gitt pasient alltid må bestemmes av vurderingen av den behandlende legen, og at dosen kan modifiseres basert på størrelsen av pasienten, den slanke eller tykke naturen hos pasienten, karakteristikaene av den spesielle forbindelsen som velges, intensiteten av pasientens tobakksvane, intensiteten av pasientens avvenningssymptomer, og fysiologiske faktorer som kan påvirke pasientens fysiologiske responser. Effekten av forbindelsene for å lindre symptomene av nikotinavvenning ble vurdert hos rotter ved et lydovertaskelsesforsøk, som ble utført som følger.

10 Fremgangsmåter for nikotinavvenningsstudier

Dyr: Long Evans hannrotter ble individuelt holdt i et kontrollert miljø på en 12 timers lys-mørke syklus og ble gitt fri tilgang til mat (Purina Rodent Chow) og vann. Alle behandlingsgrupper inneholdt 8-10 rotter.

- 15 Kronisk nikotinbehandling: Rotter ble anestisert med halotan og Alzet™ osmotiske minipumper (Alza Corporation, Palo Alto, CA, Model 2ML2) ble implantert subkutant. Nikotinditartrat ble oppløst i fysiologisk saltoppløsning. Pumper ble fylt med enten nikotinditartrat (5 mg/kg base/dag) eller fysiologisk saltoppløsning. 12 dager etter implantering av pumper ble rotter anestisert med halotan og pumpene ble fjernet.

20

Lydovertaskelsesrespons:

- De sensoriske bevegelsesreaksjonene [lydovertaskelsesrespons (topp amplitude V_{max})] av individuelle rotter ble registrert ved å benytte San Diego Instruments overraskelseskammere (San Diego, CA). Overraskelsessesjoner bestod av en 5 minutters tilpasningsperiode ved et bakgrunnsstøynivå på 70 ± 3 dBA umiddelbart etterfulgt av 25 presentasjoner av lydstimuli (120 ± 2 dBA støy, 50 ms varighet) presentert ved 8 sekunders intervaller. Topp overraskelsesamplituder ble deretter beregnet for alle 25 presentasjonene av stimuli for hver sesjon. Lydovertaskelsesresponderingen ble vurdert daglig ved 24 timers intervaller på dagene 1-4 for å følge nikotinavvenning.

30

Kombinasjon med reopptaksinhibitorer

- En videre anvendelse av forbindelsene med formel I eller formel Ia er deres bruk i kombinasjon med en serotoninreopptaksinhibitor for videre å potensierte virkningen av disse medikamentene ved å øke tilgjengeligheten av serotonin, så vel som norepinefrin og dopamin, i hjernen på pasienter hvortil medikamentkombinasjonen administreres. Typiske og egnede serotoninreopptaksinhibitorer (SRI) er fluoxetin, duloxetin, venlafaxin, milnacipran, citalopram, fluvoxamin og paroxetin. I samsvar med dette omfatter forelig-

gende oppfinnelse å potensierte virkningen av en serotoninreopptaksinhibitor, spesielt én fra gruppen bestående av fluoxetin, duloxetin, venlafaxin, milnacipran, citalopram, fluvoxamin og paroxetin, for å øke tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin i hjernen, ved å administrere nevnte serotoninreopptaksinhibitor i kombinasjon med en forbindelse med formel I eller formel Ia. Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger som omfatter en serotoninreopptaksinhibitor i kombinasjon med en forbindelse med formel I eller formel Ia, til bruk for å behandle en patologisk tilstand som er skapt av eller er avhengig av senket tilgjengelighet av serotonin, dopamin eller norepinefrin.

10 Fluoxetin, N-metyl-3-(p-trifluormetylphenoksy)-3-fenylpropylamin, markedsføres på form som hydrokloridsaltet, og som den racemiske blandingen av dens to enantiomerer. U.S. Patent nr. 4,314,081 er en tidlig referanse på forbindelsen. Robertson, et al., J. Med. Chem., **31**, 1412 (1988), viste separasjonen av R- og S- enantiomerene av fluoxetin og viste at deres aktivitet som serotoninopptaksinhibitorer ligner på hverandre. I dette dokumentet vil ordet "fluoxetin" bety ethvert syreaddisjonssalt eller den fri basen, og det vil inkludere enten den racemiske blandingen eller enhver av R- og S- enantiomerene.

20 Duloxetin, N-metyl-3-(1-naftalenyloksy)-3-(2-tienyl)propionamin, administreres vanligvis som hydrokloridsaltet og er (+) enantiomeren. Det ble først vist i U.S. Patent nr. 4,956,388, som viste dets høye potens. Ordet "duloxetin" referer her til ethvert syreaddisjonssalt eller den frie basen av molekylet.

25 Venlafaxin er kjent fra litteraturen og dens fremgangsmåte for fremstilling og dens aktivitet som en inhibitor av serotonin- og norepinefrinopptak er kjent fra U.S. Patent nr. 4,761,501. Venlafaxin er identifisert som forbindelse A i det patentet.

Milnacipran (N,N-dietyl-2-aminometyl-1-fenylcyklopropylkarboksamid) er vist i U.S. Patent nr. 4,478,836, som fremstiller milnacipran som dets eksempel 4. Patentet beskriver dets forbindelser som antidepressiva. Moret, et al., Neuropharmacology **24**, 1211-19 (1985), beskriver dets farmakologiske aktiviteter.

30 Citalopram, 1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuran-karbonitril, er beskrevet i U.S. Patent nr. 4,136,193, som en serotoninreopptaksinhibitor. Dets farmakologi ble beskrevet av Christensen, et al., Eur. J. Pharmacol., **41**, 153

(1977), og rapporter av dets kliniske effektivitet mot depresjoner kan finnes i Dufour, et al., Int.Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987), og Timmerman, et al., *ibid.*, 239.

Fluvoxamin, 5-metoksy-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1-pentanon =-(2-aminoetyl)oksime, er beskrevet av U.S. Patent nr. 4,085,225. Vitenskapelige artikler vedrørende medikamentet er blitt publisert av Claassen, et al., Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); og De Wilde, et al., J. Affective Disord., 4, 249 (1982); og Benfield, et al., Drugs, 32, 313 (1986).

Paroxetin, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioksol-5-yloksy)metyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin, kan finnes i U.S.Patenter nr. 3,912,743 og 4,007,196. Rapporter av medikamentets aktivitet er gitt i Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan, et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Laursen, et al., Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985); og Battegay, et al., Neuropsychobiology, 13, 31 (1985).

Alle U.S.-patentene som er blitt nevnt over i forbindelse med forbindelser benyttet i foreliggende oppfinnelse er her innarbeidet ved referanse.

Generelt er kombinasjoner og anvendelser ved å benytte fluoxetin eller duloxetin som SRI foretrukket.

Det vil forstås av den lærde leseren at alle forbindelsene benyttet i foreliggende oppfinnelse er i stand til å danne salter, og at saltformene av legemidler er vanlige å benytte, ofte fordi de er lettere å krystallisere og rense enn de fri basene. I alle tilfeller, er anvendelsen av legemidlene beskrevet over som salter omfattet av denne beskrivelsen, og ofte foretrukket, og de farmasøytiske akseptable saltene av alle forbindelsene er inkludert med sine navn.

Dosene av medikamentene som benyttes i den foreliggende kombinasjonen må ved den endelige analyse, bestemmes av den behandlende lege ved hvert tilfelle, ved å anvende kunnskap om medikamentene, egenskapene av medikamentene i kombinasjon som bestemt ved kliniske forsøk, og karakteristikaene av pasienten, inkludert sykdommer andre enn de som legen behandler pasienten for. Generelle angivelser av dosene, og noen foretrukne doser, gis. Doseretningslinjer for noen av medikamentene vil først gis separat; for å skape en retningslinje for enhver ønsket kombinasjon, kan man velge retningslinjene for hver av komponentmedikamentene.

Fluoxetin: fra omtrent 1 til omtrent 80 mg, 1 gang/dag; foretrukket fra omtrent 10 til omtrent 40 mg 1 gang/dag; foretrukket for bulimi og tvangssykdom, fra omtrent 20 til omtrent 80 mg 1 gang/dag;

- 5 Duloxetine: fra omtrent 1 til omtrent 30 mg 1 gang/dag; foretrukket fra omtrent 5 til omtrent 20 mg 1 gang/dag;

Venlafaxin: fra omtrent 10 til omtrent 150 mg 1-3 ganger/dag; foretrukket fra omtrent 25 til omtrent 125 mg 3 ganger/dag;

10

Milnacipran: fra omtrent 10 til omtrent 100 mg 1-2 ganger/dag; foretrukket fra omtrent 25 til omtrent 50 mg 2 ganger/dag;

15

Citalopram: fra omtrent 5 til omtrent 50 mg 1 gang/dag; foretrukket fra omtrent 10 til omtrent 30 mg 1 gang/dag;

Fluvoxamin: fra omtrent 20 til omtrent 500 mg 1 gang/dag; foretrukket fra omtrent 50 til omtrent 300 mg 1 gang/dag;

20

Paroxetin: fra omtrent 5 til omtrent 100 mg 1 gang/dag; foretrukket fra omtrent 50 til omtrent 300 mg 1 gang/dag.

25

I mer generelle termer vil man kunne danne en kombinasjon av foreliggende forbindelse ved å velge en dose av SRI ifølge retningslinjene over, og velge en dose av forbindelsen med formel I eller formel Ia i områdene vist over.

30

Tilleggsterapien ifølge foreliggende oppfinnelse utføres ved å administrere en SRI sammen med en forbindelse med formel I eller formel Ia på en hvilken som helst måte som fremskaffer effektive nivåer av de to forbindelsene i kroppen samtidig. Alle forbindelsene det her er snakk om er oralt tilgjengelige og blir normalt administrert oralt, og således er oral administrering av tilleggskombinasjonen foretrukket. De kan administreres sammen, i en enkelt doseform, eller kan administreres hver for seg.

35

Imidlertid er ikke oral administrering den eneste ruten eller til og med den eneste foretrukne ruten. For eksempel kan transdermal administrering være svært ønskelig for pasienter som er glemsomme eller vanskelige når det gjelder å innta medisin oralt. En av medikamentene kan administreres ved én rute, slik som oralt, og den andre kan admini-

streres ved den transdermale, perkutane, intravenøse, intramuskulære, intranasale eller intrarektale ruten, ved spesielle omstendigheter. Ruten for administrering kan varieres på en hvilken som helst måte, begrenset av de fysiske egenskapene av medikamentet og bekvemmeligheten for pasienten og omsorgspersonen.

5

Det er imidlertid spesielt foretrukket at tilleggskombinasjonen blir administrert som én enkelt farmasøytisk sammensetning, og således er farmasøytiske sammensetninger som innlemmer både en SRI og en forbindelse med formel I eller formel Ia viktige utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse. Slike sammensetninger kan ha en hvilken som helst fysisk form som er farmasøytisk akseptable, men oralt anvendbare farmasøytiske sammensetninger er spesielt foretrukne. Slike farmasøytiske tilleggssammensetninger inneholder en effektiv mengde av hver av forbindelsene, der den effektive mengde er relatert til den daglige dose av forbindelsene som skal administreres. Hver tilleggsdoseenhet kan inneholde de daglige dosene av begge forbindelser, eller kan inneholde en fraksjon av de daglige dosene, slik som en tredjedel av dosene. Alternativt kan hver doseenhet inneholde hele dosen av én av forbindelsene, og en fraksjon av dosen av den andre forbindelsen. I et slikt tilfelle, vil pasienten daglig ta en av kombinasjonsdoseenhetene, og en eller flere enheter inneholdende kun den andre forbindelsen. Mengdene av hvert medikament som skal være tilstede i hver doseenhet avhenger av identiteten av medikamentet valgt for terapien, og andre faktorer slik som indikasjonen for hva tilleggsterapien blir gitt for.

Som angitt over er fordelene av tilleggsterapien dens evne til å forsterke økningen i tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin forårsaket av SRI forbindelsene, hvilket resulterer i forbedret aktivitet ved behandling av de forskjellige tilstandene beskrevet nedenfor i detalj. Økningen i tilgjengelighet av serotonin er spesielt viktig og er et foretrukket aspekt ved oppfinnelsen. Videre tilveiebringer oppfinnelsen en hurtigere start av virkning enn hva som vanligvis fremskaffes ved behandling med SRI alene.

Foretrukne patologiske tilstander for å behandle ved tilleggsterapi inkluderer depresjon, bulimi, tvangssykdom og fedme. En annen foretrukket tilstand som er mer spesifikk for kombinasjoner som inkluderer fortrinnsvis duloxetine, men også venlafaxin og milnacipran er urininkontinens.

Depresjon i dens mange variasjoner har i det siste blitt mye mer synlig for det generelle publikum enn hva den tidligere har vært. Det er nå erkjent som en ekstremt skadelig sykdom, og én som plager en overraskende stor del av befolkningen. Selvmord er det

mest ekstreme symptom på depresjon, men millioner av mennesker som ikke er fullt så dramatisk rammet, lever i elendighet og delvis eller hel uførhet, og plager også deres familier med sine plager. Introduksjonen av fluoxetin var et gjennombrudd i behandlingen av depresjon, og depressive vil nå mye mer sannsynlig bli diagnostisert og behandlet enn hva de ble kun for et tiår siden. Duloxetin er i kliniske forsøk for behandlingen av depresjon.

Depresjon er ofte tilknyttet andre sykdommer og tilstander, eller forårsakes av slike andre tilstander. For eksempel er det tilknyttet Parkinson's sykdom; HIV; Alzheimer's sykdom; og misbruk av anabole steroider. Depresjon kan også være tilknyttet misbruk av enhver substans, eller kan tilknyttes adferdsproblemer som oppstår fra eller fremkommer i kombinasjon med hodeskader, mental retardasjon eller slag. Depresjon i alle dets variasjoner er et foretrukket mål av behandling med den foreliggende tilleggsterapi-fremgangsmåten og sammensetningene.

Tvangssykdom forekommer i et stort mangfold av grader og symptomer, generelt knyttet til pasienters ukontrollerbare trang til å utføre unødvendige, rituelle handlinger. Handlinger som å erverve, å bestille, å rense og lignende, utover ethvert rasjonelt behov eller rasjonale, er de ytre karakteristika av denne sykdommen. En hardt angrepet pasient kan være ute av stand til å gjøre noe som helst annet enn å utføre ritualene påkrevd av sykdommen. Fluoxetin er godkjent i USA og andre land for behandling av tvangssykdom og er funnet å være effektiv.

Fedme er en hyppig tilstand i den amerikanske befolkningen. Det er funnet at fluoxetin vil gjøre en fet pasient i stand til å ta av, med den resulterende fordel for pasientens sirkulasjons- og hjertetilstand så vel som generell velvære og energi.

Urininkontinens blir generelt klassifisert som stress- eller tranginkontinens, avhengig av om dets årsak er udugeligheten i ringmusklene til å holde kontroll, eller overkapasitet i blæremusklene. Duloxetin kontrollerer begge typer av inkontinens, eller begge typer på én gang, og er således viktig for mange mennesker som lider av denne kjedelige og invalidiserende sykdommen.

Den foreliggende kombinasjonen er nyttig også for å behandle mange andre sykdommer, forstyrrelser og tilstander, som satt opp nedenfor. I mange tilfeller er sykdommene som her nevnes klassifisert i the International Classification of Diseases, 9th Edition (ICD), eller i the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Version

Revised, utgitt av the American Psychiatric Association (DSM). I slike tilfeller er ICD- eller DSM- kodenumrene gitt nedenfor for leserens bekvemmelighet.

depresjon, ICD 296.2 & 296.3, DSM 296, 294.80, 293.81, 293.82, 293.83, 310.10, 318.00, 317.00

5 migrene

smerte, spesielt neuropatisk smerte

bulimi, ICD 307.51, DSM 307.51

premenstruelt syndrom eller "late luteal phase syndrom",

DSM 307.90

10 alkoholisme, ICD 305.0, DSM 305.00 & 303.90

tobakksmisbruk, ICD 305.1, DSM 305.10 & 292.00

panikkforstyrrelser, ICD 300.01, DSM 300.01 & 300.21

angst, ICD 300.02, DSM 300.00

posttraumatisk syndrom, DSM 309.89

15 hukommelsestap, DSM 294.00

senil demens, ICD 290

sosial fobi, ICD 300.23, DSM 300.23

oppmerksomhetsunderskudds-hyperaktivitets-forstyrrelse, ICD 314.0

sammenbruddsoppførselsforstyrrelser, ICD 312

20 impulskontrollforstyrrelser, ICD 312, DSM 312.39 & 312.34

personlighetsforstyrrelse, ICD 301.83, DSM 301.83

kronisk tretthetssyndrom

for tidlig sædavgang, DSM 302.75

erekttil vanskelighet, DSM 302.72

25 anoreksia nevrosa, ICD 307.1, DSM 307.10

søvnforstyrrelser, ICD 307.4

autisme

mutisme

trikotillomani

30

Videre er forbindelsene med formel I eller formel Ia spesielt nyttige ved lindring av symptomene ved røykeavvenning eller nikotinavvenning når de administreres i kombinasjon med en serotoninreopptaksinhibitor. SRI'ene som benyttes ved denne behandlingsfremgangsmåten, og administreringsfremgangsmåtene og formuleringene er som

35 beskrevet over. Anvendelsen av de foreliggende forbindelsene med SRI'er hos pasienter som strever med å slutte å bruke tobakk eller nikotin fremskaffer overraskende komplett lindring av de vanlige smertefulle og skadelige symptomene hos slike pasienter, inklu-

dert nervøsitet, irritabilitet, røyksug, overdreven appetitt, angst, depresjoner i mange former, konsentrasjonsvansker, og lignende.

Terapeutiske anvendelser

5 Forbindelsene med formel I eller formel Ia er nyttige for andre viktige terapeutiske formål så vel som i kombinasjon med SRI'er og ved nikotin- og røykeavvenningstilfeller. Spesielt er forbindelsene nyttige ved motstand ved serotonin 1A-reseptoren og blir følgelig benyttet ved behandlingen eller forebygging av tilstander forårsaket eller påvirket av overdreven aktivitet av denne reseptor.

10 Mer spesielt er forbindelsene med formel I eller formel Ia nyttige i behandlingen av angst, depresjon, hypertensjon, kognitive sykdommer, psykoser, søvnforstyrrelser, gastrisk mobilitetsforstyrrelser, seksuell dysfunksjon, hjernetraumer, hukommelsestap, appetittforstyrrelser og fedme, substansmisbruk, tvangssykdom, panikkforstyrrelser og
15 migrene.

Angst og dens hyppige medvirkende omstendighet, panikkforstyrrelse, kan spesielt nevnes i forbindelse med de foreliggende forbindelsene. Emne er nøye forklart i the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, publisert av the American
20 Psychiatric Association, som klassifiserer angst under dens kategori 300.02. En ytterligere spesielt bemerket forstyrrelse er depresjon og gruppen av depresjonsbeslektede forstyrrelser, som er diskutert over i diskusjonen av tilleggsterapi med SRI'er.

Farmasøytiske sammensetninger

25 Det er vanlig å formulere legemidler for administrering for å frembringe kontroll av dosen og stabilitet av produktet under frakt og lagring, og de vanlige fremgangsmåtene for formulering er fullstendig anvendbare for forbindelsene med formel I og formel Ia. Slike sammensetninger, som omfatter minst én farmasøytisk akseptabel bærer, er verdifulle og nye på grunn av tilstedeværelsen av forbindelsene med formel I eller formel Ia.
30 Selv om apotekere er meget klar over mange effektive måter å formulere legemidler på, og hvorved teknologien er anvendbar for de foreliggende forbindelsene, vil noe diskusjon vedrørende evne bli gitt her for leserens bekvemmelighet.

Vanlige fremgangsmåter for formulering benyttet i farmasøytisk vitenskap og vanlige
35 typer av sammensetninger kan anvendes, inkludert tabletter, tyggetabletter, kapsler, løsninger, parenterale løsninger, intranasale sprayer eller pulvere, trokeer, stikkpillere, transdermale plastere og suspensjoner. Generelt inneholder sammensetninger fra om-

trent 0.5% til omtrent 50% av forbindelsen totalt, avhengig av den ønskede dose og typen av sammensetning som skal benyttes. Mengden av forbindelsen med formel I eller formel Ia defineres imidlertid best som den effektive mengden, det vil si mengden av forbindelsen som tilveiebringer den ønskede dosen til pasienten som har behov for slik behandling. Aktiviteten av forbindelsene avhenger ikke av sammensetningens natur, slik at sammensetningene velges og formuleres kun i forhold til egnethet og økonomi. En hvilken som helst forbindelse kan formuleres i en hvilken som helst ønsket form av sammensetning. Noe diskusjon vedrørende forskjellige sammensetninger vil bli gitt etterfulgt av noen typiske formuleringer.

Kapsler fremstilles ved å blande forbindelsen med et egnet fortynningsmiddel og å fylle den passende mengden av blandingen i kapsler. De vanlige fortynningsmidlene inkluderer inerte pulversubstanser slik som stivelse av mange forskjellige typer, pulverisert cellulose, spesielt krystallinsk og mikrokrySTALLinsk cellulose, sukre slik som fruktose, mannitol og sukkrose, kornmel og lignende spiselige pulvere.

Tabletter fremstilles ved direkte komprimering, ved våtgranulering, eller ved tørrgranulering. Deres formuleringer innlemmer vanligvis fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler og knusemidler så vel som forbindelsen. Typiske fortynningsmidler inkluderer for eksempel forskjellige typer av stivelse, laktose, mannitol, kaolin, kalsiumfosfat eller sulfat, uorganiske salter slik som natriumklorid og pulverisert sukker. Pulveriserte cellulosederivater er også brukbare. Typiske tablettbindemidler er substanser slik som stivelse, gelatin og sukre slik som laktose, fruktose, glukose og lignende. Naturlige og syntetiske gummier er også anvendbare, inkludert akasie, alginater, metylcellulose, polyvinylpyrrolidin og lignende. Polyetylenglykol, etylcellulose og voks kan også tjene som bindemidler.

Smøremidler er nødvendig i tablettformuleringer for å forhindre at tablettene og én av formhalvdelen sitter fast i de andre formhalvdelen. Smøremiddelet velges fra slike glatte faste stoffer som talkum, magnesium og kalsiumstearat, stearinsyre og hydrogenerte vegetabiliske oljer.

Tablettsprengmidler er substanser som sveller når de blir våte for å løse opp tablettene og frigjøre forbindelsen. De inkluderer stivelser, leirer, celluloser, alginer og gummier. Mer spesielt kan mais- og potetstivelser, metylcellulose, agar, bentonitt, treccellulose, pulverisert naturlig svamp, kation ionebryttemidler, alginsyre, guar gummi, sitrusfruktkjøtt og karboksymetylcclulose for eksempel benyttes så vel som natriumlaurylsulfat.

Tarmformuleringer benyttes ofte for å beskytte en aktiv ingrediens fra det sterke sure innholdet i magen. Slike formuleringer dannes ved å belegge en fast doseform med en film av en polymer som er uløselig i surt miljø, og løselig i basisk miljø. Eksempler på
5 filmer er cellulose acetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat og hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat.

Tabletter belegges ofte med sukker som en smakstilsetning og forseglingsmiddel, eller med filmdannende beskyttelsesmidler for å modifisere løselighetsegenskapene av tablet-
10 ten. Forbindelsene kan også formuleres som tyggetabletter, ved å benytte store mengder av velsmakende substanser slik som mannitol i formuleringen, som nå er vel etablert praksis. Øyeblikkelig oppløsende tablettlignende formuleringer er nå også ofte benyttet for å sikre at pasienten opptar doseformen, og unngå vanskeligheter med svelging av faste objekter som plager noen pasienter.

15 Når det er ønskelig å administrere kombinasjonen som en stikkpille, kan de vanlige basene benyttes. Kakaosmør er en tradisjonell stikkpillebase som kan modifiseres ved tilsetning av voks for å høyne dets smeltepunkt noe. Vannblandbare stikkpillebaser som omfatter spesielt polyetylenglykoler med forskjellige molekylvekter er også i vidstrakt
20 bruk.

Transdermale plastery har blitt populære i det siste. Typisk omfatter de en harpiksholdig sammensetning hvor medikamentet vil oppløses, eller delvis oppløses, når det kommer i kontakt med huden ved en film som beskytter sammensetningen. Mange patenter har
25 fremkommet innenfor dette fagområdet i det siste. Andre mer kompliserte plastersammensetninger er også i bruk, spesielt de som har en membran gjennomhullet med utallige porer hvorigjennom medikamentene pumpes ved osmotisk virkning.

De følgende typiske formlene gis for interessen og informasjonen til den farmasøytiske
30 vitenskapsmannen.

Formulering 1

Harde gelatin kapsler fremstilles ved å benytte de følgende ingrediensene:

5		Mengde
		<u>(mg/kapsel)</u>
	Eksempel 1	20 mg
	Stivelse, tørket	200 mg
	Magnesiumstearat	<u>10 mg</u>
10	Total	230 mg

Formulering 2

En tablett fremstilles ved å benytte ingrediensene nedenfor:

15		Mengde
		<u>(mg/kapsel)</u>
	Eksempel 2	10 mg
	Cellulose, mikrokrySTALLinsk	400 mg
20	Silikondioksid, damp	10 mg
	Stearinsyre	<u>5 mg</u>
	Total	425 mg

Komponentene forenes og komprimeres for å danne tabletter som hver veier 425 mg.

Formulering 3

Tabletter, som hver inneholder 10 mg av aktiv ingrediens, fremstilles som følger:

5	Eksempel 3	10 mg
	Stivelse	45 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	
	(som 10% løsning i vann)	4 mg
10	Natriumkarboksymetylstivelse	4.5 mg
	Magnesiumstearat	0.5 mg
	Talkum	<u>1 mg</u>
	Total	100 mg

- 15 Den aktive ingrediensen, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 45 mesh U.S. sil og blandes grundig. Den vandige løsningen som inneholder polyvinylpyrrolidon blandes med det resulterende pulveret, og blandingen føres deretter gjennom en nr. 14 mesh U.S. sil. Granulene som nå er fremstilt tørkes ved 50 °C og føres gjennom en nr. 18 mesh U.S. sil. Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talkum som på for-
- 20 hånd er ført gjennom en nr. 60 mesh U.S. sil, tilsettes deretter til granulene som etter blanding, komprimeres på en tablettmaskin til å gi tabletter som hver veier 100 mg.

Formulering 4

- 25 Kapsler, som hver inneholder 30 mg aktiv ingrediens, fremstilles som følger:

	Eksempel 4	30 mg
	Stivelse	59 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	59 mg
30	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	Total	150 mg

Den aktive ingrediensen, cellulose, stivelse, og magnesiumstearat forenes, føres gjennom en nr. 45 mesh U.S. sil, og fylles i harde gelatin kapsler i 150 mg mengder.

Formulering 5

Stikkpillere, som hver inneholder 5 mg aktiv ingrediens, fremstilles som følger:

5	Eksempel 5	5 mg
	Mettede fettsyreglyserider	<u>2.000 mg</u>
	Total	2.005 mg

- 10 Den aktive ingrediensen føres gjennom en nr. 60 mesh U.S. sil og suspenderes i de mettede fettsyreglyseridene som på forhånd er smeltet ved å benytte minst mulig varme. Blandingen helles deretter over i en stikkpillestøpeform med nominell 2 g kapasitet og avkjøles.

Formulering 6

- 15 Suspensjoner, som hver inneholder 10 mg aktiv ingrediens per ml dose, fremstilles som følger:

	Eksempel 6	10 mg
20	Natriumkarboksymetylcellulose	50 mg
	Sirup	1.25 ml
	Benzosyreløsning	0.10 ml
	Smakstilsetning	q.v.
	Farge	q.v.
25	Renset til vann til total	5 ml

- Den aktive ingrediensen føres gjennom en nr. 45 mesh U.S. sil og blandes med natriumkarboksymetylcellulosen og sirupen for å danne en glatt pasta. Benzosyreløsningen, smakstilsetningen og fargen oppløses med en del av vannet og tilsettes under røring.
- 30 Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for å fremstille det nødvendige volum.

Formulering 7

En intravenøs formulering kan fremstilles som følger:

35	Eksempel 7	10 mg
	Isotonisk saltløsning	1.000 ml

Formulering 8

Harde gelatinkapsler fremstilles på en måte som er analog med formulering 1 ved å benytte de følgende ingrediensene:

	Mengde <u>(mg/kapsel)</u>
(+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin HCl	20 mg
Stivelse, tørket	200 mg
Magnesiumstearat	<u>10 mg</u>
Total	230 mg

Formulering 9

En tablett fremstilles ved å benytte ingrediensene nedenfor:

	Mengde <u>(mg/kapsel)</u>
(+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin HCl	10 mg
Cellulose, mikrokrystallinsk	400 mg
Silikondioksid, damp	10 mg
Stearinsyre	<u>5 mg</u>
Total	425 mg

Komponentene forenes og komprimeres for å danne tabletter som hver veier 425 mg på en måte som er analog med formulering 2.

Formulering 10

Tabletter, som hver inneholder 10 mg aktiv ingrediens, fremstilles som følger:

5	(+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin HCl	10 mg
	Stivelse	45 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	35 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	
	(som 10% løsning i vann)	4 mg
	Natriumkarboksymetylstivelse	4.5 mg
	Magnesiumstearat	0.5 mg
	Talkum	<u>1 mg</u>
15	Total	100 mg

Den aktive ingrediensen, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 45 mesh U.S. sil og blandes grundig. Den vandige løsningen som inneholder polyvinylpyrrolidon blandes med det resulterende pulveret, og blandingen føres deretter gjennom en nr. 14 mesh U.S. sil. Granulene som nå er fremstilt tørkes ved 50 °C og føres gjennom en nr. 18 mesh U.S. sil. Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talkum som på forhånd er ført gjennom en nr. 60 mesh U.S. sil, tilsettes deretter til granulene som, etter blanding, komprimeres på en tablettmaskin for å gi tabletter som hver veier 100 mg.

25 Formulering 11

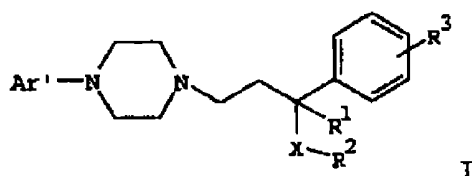
Kapsler, som hver inneholder 30 mg aktiv ingrediens, er fremstilt som følger på en måte som er analog med formulering 4:

30	(+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin HCl	30 mg
	Stivelse	59 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	59 mg
35	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
	Total	150 mg

P a t e n t k r a v

1.

En forbindelse med formelen



5

der

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;10 R¹ er, (C₁-C₆)alkyl;R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;R³ er hydrogen, (C₁-C₆)alkyl;

15

X er -(C=O)-;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav.

2.

20 En forbindelse ifølge krav 1, der Ar' er fenyl substituert med metoksy.

3.

En forbindelse ifølge krav 1 der R² er cykloheksyl.

25

4.

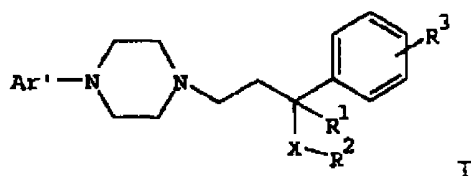
En forbindelse ifølge krav 1 der R¹ er metyl.

5.

30 Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å motvirke serotonin 1A-reseptoren.

6.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



der

5

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;R¹ er (C₁-C₆)alkyl;10 R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;R³ er hydrogen;

X er -(C=O)-;

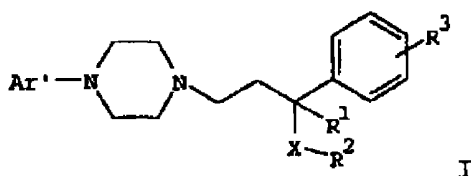
15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å lindre symptomene forårsaket av opphør eller delvis opphør av anvendelse av tobakk eller nikotin.

7.

20 Anvendelse ifølge krav 6 der forbindelsen er 1-(2-etoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl(propyl)piperazin hydroklorid; 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheptankarbonyl)-3-(fenyl(propyl)piperazin hydroklorid; og 1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cyklopentankarbonyl)-3-(fenyl(propyl)piperazin hydroklorid.

25 8.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



der

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;

5 R¹ er (C₁-C₆)alkyl;

R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;

R³ er hydrogen;

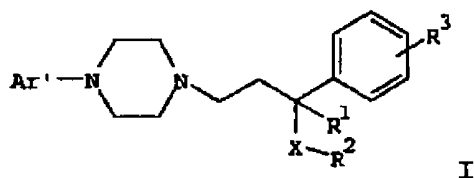
10

X er -(C=O)-;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av angst.

15 9.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



der

20 Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;

R¹ er (C₁-C₆)alkyl;

R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;

25

R³ er hydrogen;

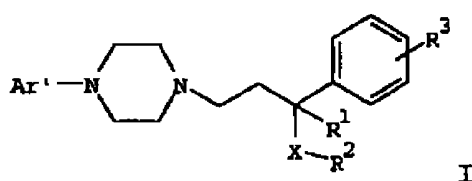
X er -(C=O)-;

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av depresjon, hypertensjon, kognitive sykdommer, psykose, søvnforstyrrelser, gastriske motilitetsforstyrrelser,

seksuell dysfunksjon, hjerne traumer, hukommelsestap, spiseforstyrrelser, fedme, substansmisbruk, tvangssykdommer, panikk forstyrrelser eller migrene.

10.

5 Anvendelse av en forbindelse med formelen



der

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;

10

R¹ er (C₁-C₆)alkyl;

R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;

15 R³ er hydrogen;

X er -(C=O)-;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å potensierte virkningen av en serotoninreopptaksinhibitor for å øke tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin i hjernen.

20

11.

En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge krav 1.

25

12.

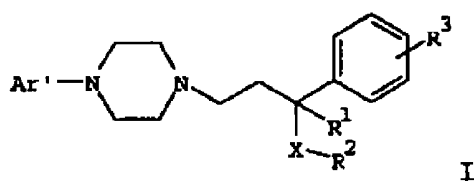
Anvendelse ifølge krav 6 av en serotoninreopptaksinhibitor.

30 13.

Anvendelse ifølge krav 12 der serotoninreopptaks inhibitoren er fluoxetin, duloxetin, venlafaxin, milnacipran, citalopram, fluvoxamin eller paroxetin.

14.

Anvendelse av en forbindelse med formelen



5 der

Ar' er fenyl substituert med (C₁-C₆)alkoksy;R¹ er (C₁-C₆)alkyl;

10

R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;R³ er hydrogen;

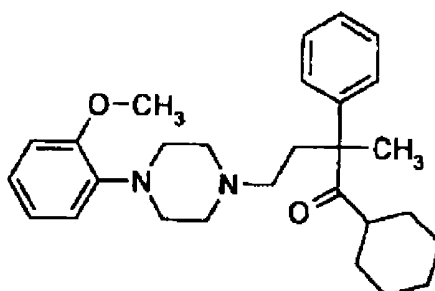
15 X er -(C=O)-;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å hjelpe en pasient med å slutte med eller redusere sin bruk av tobakk eller nikotin.

20 15.

En forbindelse med formelen:

Ia



eller de farmasøytisk akseptable saltene derav.

25

16.

En forbindelse som er (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)-butyl]piperazin og de farmasøytisk akseptable saltene derav.

17.

En forbindelse ifølge krav 16 der det farmasøytisk akseptable saltet er dihydrokloridsalt.

18.

En forbindelse ifølge krav 16 der det farmasøytisk akseptable saltet er et oksalatsalt.

19.

En forbindelse ifølge krav 16 der det farmasøytisk akseptable saltet er et maleatsalt.

20.

En forbindelse ifølge krav 16 der det farmasøytisk akseptable saltet er et fosfatsalt.

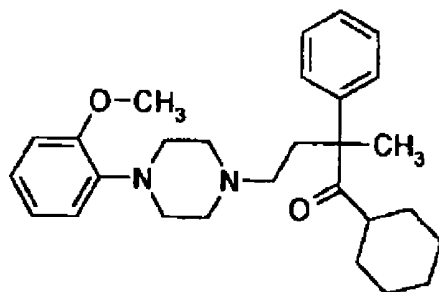
21.

En forbindelse som er (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)-butyl]piperazin monohydroklorid.

22.

Anvendelse av en forbindelse med formelen:

Ia



25

eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å lindre symptomene som forårsakes av opphør eller delvis opphør av anvendelse av tobakk eller nikotin.

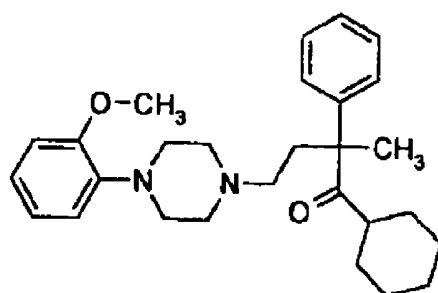
23.

Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]-piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å lindre symptomene forårsaket av opphør eller delvis opphør av anvendelse av tobakk eller nikotin.

24.

Anvendelse av en forbindelse med formelen

Ia



eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å potensierte virkningen av en serotoninreopptaksinhibitor for å øke tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin i hjernen.

25.

Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]-piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å potensierte virkningen av en serotoninreopptaksinhibitor for å øke tilgjengeligheten av serotonin, norepinefrin og dopamin i hjernen.

26.

Anvendelse ifølge krav 25 der serotoninreopptaksinhibitoren er fluoxetin.

27.

Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å motvirke serotonin 1A-reseptoren.

28.

Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av angst.

5

29.

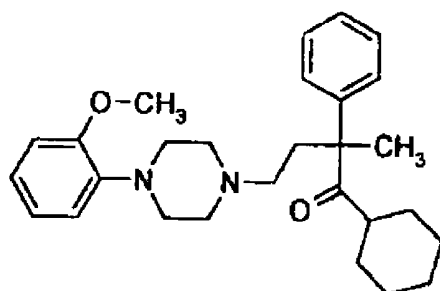
Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat til behandling av depresjon, hypertensjon, kognitive sykdommer, psykose, søvnforstyrrelser, gastriske motilitetsforstyrrelser, seksuell dysfunksjon, hjernetraumer, hukommelsestap, spiseforstyrrelser, fedme, substansmisbruk, tvangssykdommer, panikkforstyrrelse eller migrene.

10

30.

15 Anvendelse av en forbindelse med formelen

Ia



eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å hjelpe en pasient til å slutte med eller redusere anvendelsen av tobakk eller nikotin.

20

31.

Anvendelse av (+)-1-(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å hjelpe en pasient til å slutte eller redusere anvendelsen av tobakk eller nikotin.

25

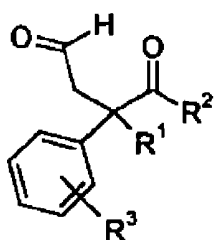
32.

30 En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og (+)-1-

(2-metoksyfenyl)-4-[3-(cykloheksankarbonyl)-3-(fenyl)butyl]piperazin eller de farmasøytisk akseptable saltene derav.

33.

En fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formelen II:



formel II

der

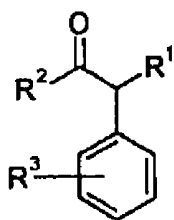
R^1 er (C_1-C_6) alkyl;

10

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

R^3 er hydrogen;

15 omfattende å behandle en forbindelse med formel III



formel III

der R^1 , R^2 og R^3 er som beskrevet over, med en egnet base og en forbindelse med formel IV:

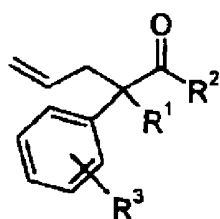


formel IV

20

der X er en egnet utgående gruppe, for å fremstille forbindelsen med formel V

66



formel V

og oksidere forbindelsen med formel V med et egnet oksideringsmiddel for å gi forbindelsen med formel II.

5 34.

En fremgangsmåte ifølge krav 33 der

R^1 er CH_3 ; og

R^2 er cykloheksyl.

10

35.

En fremgangsmåte ifølge krav 34 der X er Br eller Cl.

36.

15 En fremgangsmåte ifølge krav 35 der det egnede oksideringsmiddelet er ozon.

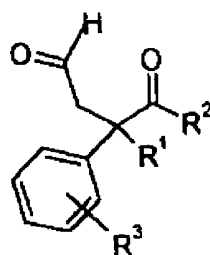
37.

En fremgangsmåte ifølge krav 36 der den egnede basen er kaliumtert-butoksid.

20 38.

En forbindelse med formelen:

II



25 der

R^1 er (C_1-C_6) alkyl;

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

5

R^3 er hydrogen.

39.

En forbindelse ifølge krav 38 der

10

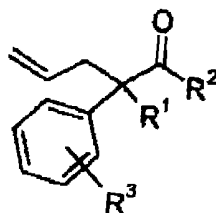
R^1 er CH_3 ; og

R^2 er cykloheksyl.

40.

15 En forbindelse med formel:

V



der

20

R^1 er, (C_1-C_6) alkyl;

R^2 er (C_3-C_{12}) cykloalkyl;

25

R^3 er hydrogen.

41.

En forbindelse ifølge krav 40 der

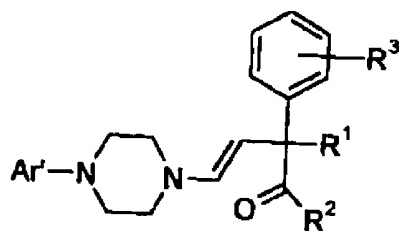
30

R^1 er metyl og

R^2 er cykloheksyl.

42.

En forbindelse med formel:



5 der

Ar' er fenyl substitueret med (C₁-C₆)alkoxy;R¹ er (C₁-C₆)alkyl;

10

R² er (C₃-C₁₂)cykloalkyl;R³ er hydrogen;

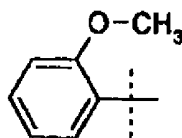
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, racemat, optisk isomer eller solvat derav.

15

43.

En forbindelse ifølge krav 42 der

Ar' er

20 R¹ er metyl; ogR² er cykloheksyl.