

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 885827 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **885827**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D211/32
C07D211/28
C07D211/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.12.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.12.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.06.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

17.12.1987 US 134406 26.08.1988 US 237600

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Carr, Albert A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Dage, Richard C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Koerner, John E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Li, Tung, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Miller, Francis Peter, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

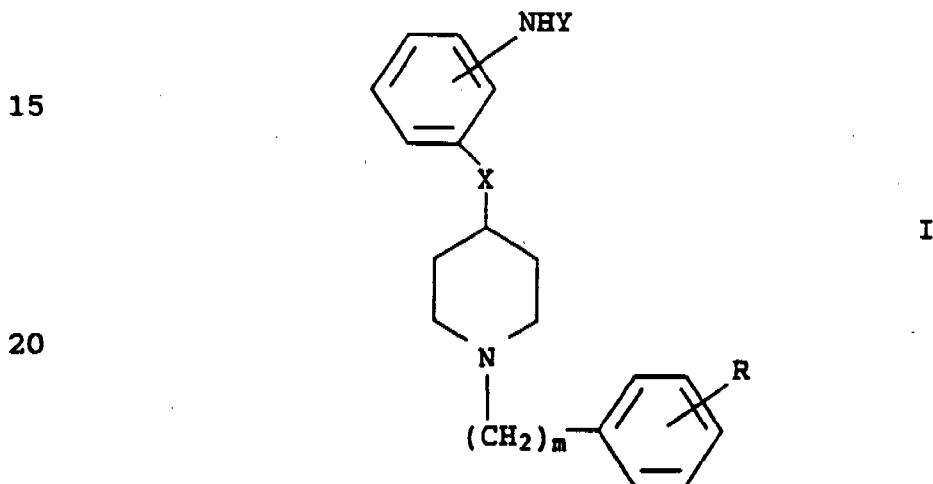
Piperidinyliyhdisteitä

Piperidinylföreningar

Piperidinyyliyhdisteitä

Esillä oleva keksintö koskee uusia 1,4-disubstituoituja farmaseuttisia piperidinyyliyhdisteitä. Keksinnön eräs toinen piirre kohdistuu menetelmiin erilaisten sairaustilojen käsittelemiseksi. Esillä olevan keksinnön vielä eräs piirre koskee uusia välituoteyhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia mainittuja farmaseuttisia yhdisteitä syntetisoitaessa.

Esillä olevan keksinnön mukaan on keksitty uusi luokka terapeutisia aineita, joita voidaan kuvata kaavalla:



25 jossa symbolin Y merkityksenä on H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3 tai $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3; symbolin X merkityksenä on CO, CHOH tai C=N-O-A, jossa A tarkoittaa vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä; R on joko valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeenit, alemmat alkyyli-ryhmät, alemmat alkoksiryhmät ja vety tai R on 2-valenssinen substituentti ja tarkoittaa 3,4-metyleenidioksi- tai 3,4-etyleenidioksiryhmää; m on kokonaisluku 1-5; ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

30

Nämä yhdisteet soveltuvat moniin terapeuttisiin käyttötarkoituksiin. Ne ovat luokkaan III kuuluvia sydämen sykkinnän epäsäännöllisyyttä vastustavia aineita ja ei-huumaavia, kivun tuntua turruttavia aineita. Ne

5 ovat myös serotoniini $5HT_2$:n antagonisteja ja siten ne ovat käyttökelpoisia lukuisten sairaustilojen hoitamiseksi.

Tässä hakemuksessa käytettyinä:

10 a) termi halogeeni tarkoittaa fluori-, kloori- tai bromiatomia;

b) termi alempi alkyyliryhmä tarkoittaa haarautunutta tai suoraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä ja isobutyliä;

15 c) termi alempi alkoksiryhmä tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkoksiryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metoksia, etoksia, n-propoksia, isopropoksia, n-butoksia ja isobutoksia;

20 d) termi karbonyyli tarkoittaa substituenttia, jolla on seuraava rakenne



25 e) termi hydroksimetyyli tarkoittaa seuraavaa substituenttia: $-\text{CHOH}-$;

f) termi oksiimi tarkoittaa substituenttia, jolla on seuraava rakenne:

30 $=\text{N}-\text{O}-\text{A}$

jossa A tarkoittaa vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä;

g) termi 3,4-metyleenidioksi tai 3,4-etyleenidioksi tarkoittaa seuraavaa substituenttia:



jossa n on 1 tai 2.

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävät happoaddi-
5 tiosuolat" on tarkoitettu käsittämään kaikki kaavan I mu-
kaisten emäksisten yhdisteiden tai niiden välituotteiden
ei-myrkylliset orgaaniset tai epäorgaaniset happoadditio-
suolat. Tyypillisiä epäorgaanisia happoja, jotka muodos-
tavat sopivia suoloja, ovat kloorivety-, bromivety-, rik-
10 ki- ja fosforihappo sekä happojen metallisuolat, kuten
natriummonovetyortofosfaatti ja kaliumvetysulfaatti. Tyy-
pillisiä orgaanisia happoja, jotka muodostavat sopivia
suoloja, ovat mono-, di- ja trikarboksyylihapot. Tyypil-
lisiä tällaisia happoja ovat esimerkiksi etikka-,
15 glykoli-, maito-, palorypäle-, maloni-, meripihka-, glu-
taari-, fumaari-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-,
maleiini-, hydroksimaleiini-, bentsoe-, hydroksibentsoe-,
fenyylietikka-, kaneli-, salisyyli-, 2-fenoksibentsoe-,
p-tolueenisulfonihappo ja sulfonihapot, kuten metaani-
20 sulfonihappo ja 2-hydroksietaanisulfonihappo. Voidaan muo-
dostaa joko mono- tai di-hapon suoloja ja tällaiset suolat
voivat esiintyä joko hydratoitdussa tai oleellisesti vedet-
tömässä muodossa. Näiden yhdisteiden happoadditiosuolat
ovat yleensä liukoisia veteen ja erilaisiin hydrofiilisiin
25 orgaanisiin liuottimiin ja niillä on, verrattuna niiden
vapaan emäksen muotoihin, yleensä korkeammat sulamispis-
teet.

Jotkut kaavan I mukaisista yhdisteistä esiintyvät
optisina isomeereinä. Jokainen viittaus tässä hakemuksessa
30 johonkin kaavan I edustamaan yhdisteeseen on tarkoitettu
käsittämään joko spesifisen optisen isomeerin tai optisten
isomeerien seoksen. Spesifiset optiset isomeerit voidaan
erottaa ja ottaa talteen tällä alalla tunnetuilla menetel-
millä.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R tarkoittaa yksivalenssista substituenttia, voi olla enintään 3 tällaista substituenttia mainitussa fenyyli- ja piperidinyyli-kehässä. Nämä substituentit voivat sijaita kyseisen fenyyli- ja piperidinyyli-kehän missä tahansa asemassa 2 - 6. Nämä substituentit voivat olla samanlaisia tai ne voivat erota toisistaan. Siinä tapauksessa, että R tarkoittaa kaksivalenssista substituenttia (so. 3,4-metyleeni- tai etyleenidioksia), niin kyseinen fenyyli- ja piperidinyyli-kehä ei saa olla substituoitu millään muilla substituentteilla ja kaksivalenssisen substituution tulee olla fenyyli- ja piperidinyyli-kehän 3- tai 4-asemassa. Aminoryhmä, jonka merkityksenä on NH₂, voi sijaita kyseisen fenyyli- ja piperidinyyli-kehän joko asemassa 2 tai 4.

Tyypillisiä esimerkkejä kaavan I puitteisiin kuuluvista edullisista yhdisteistä ovat ne, jotka on valittu seuraavasta ryhmästä:

- 1) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidi,
- 2) N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]asetamidi,
- 3) N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 4) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 5) N-[4-[[1-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 6) N-[4-[[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 7) N-[4-[hydroksi-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]etyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 8) N-[4-[hydroksi-[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,
- 9) N-[4-[[1-[2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,

10) N-[4-[hydroksi-[1-[2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,

11) N-[4-[(metoksi-mino)-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi,

12) 4-aminofenyyli[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metanoni,

13) ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

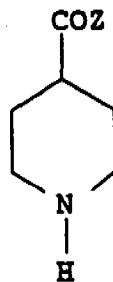
10 Edullisimpia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R tarkoittaa ainakin yhtä metoksisubstituenttia, edullisesti kahta; m on 2; n on 0; ja aminoryhmä sijaitsee kyseisen fenyyliarenkaan 4-asemassa.

15 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan syntetisoida tällä alalla tunnetuilla menetelmillä. Yleensä on edullista, että yhdisteet syntetisoidaan seuraavalla uudella tavalla.

20 Jos toivottu yhdiste on substituoitu karbonyylifunktiolla piperidinyyliarenkaan 4-asemassa (so. kaavassa I X on CO), silloin on yleensä seuraava synteesi edullinen:

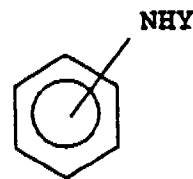
25 Friedel-Crafts'in asylointi on suoritettava käyttämällä lähtöaineita, joita voidaan kuvata seuraavilla kaavoilla:

25



30

II



III

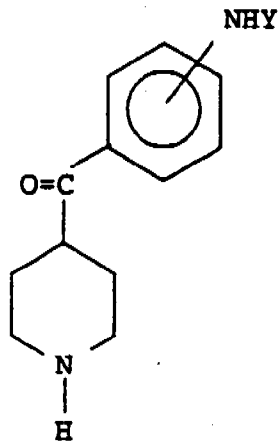
35

joissa Y on sellainen kuin kaavan I yhteydessä on määritelty ja Z on valittu ryhmästä, johon kuuluvat Br, Cl, J ja F. Kaavan II mukainen yhdiste on yleensä läsnä happoadditiosuolana.

Tämä Friedel-Crafts'in asylointi tuottaa uuden välituotteen, jolla on kaava:

5

10



15 jossa Y on sellainen kuin kaavan I yhteydessä on määritelty.

Lähtöaineena käytetyn, aminolla substituoidun fenyyliyhdisteen (kaavan III esittämä yhdiste) tulee rakenteellisesti vastata sen analogista vastinetta toivotussa 4-substituoidussa piperidinyylivälituotteessa, koska kaikki sen substituentit säilyvät tallella välituotteessa ja lopuksi lopputuotteessa.

20 Samoin tulee lähtöaineena käytetyn 4-halogeeni-karbonyyli-piperidiinin (kaavan II esittämä yhdiste) vastata rakenteellisesti sen vastinetta toivotussa 4-substituoidussa piperidinyylivälituotteessa, koska kaikki piperidinyylirenkaassa esiintyvät substituentit säilyvät tallella välituotteessa samoin kuin lopputuotteessa (lukuun ottamatta 4-halogeeni-substituenttia). Tämän vuoksi ei 4-halogeeni-karbonyyli-piperidinyyliyhdisteen piperidinyylirengas saa olla substituoitu millään funktionaalisella ryhmällä 1-, 2-, 3-, 5- tai 6-asemassa, koska ne säilyvät tallella lopputuotteeseen asti.

35 Jos esimerkiksi toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste on N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidi-

nyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidi, niin sen välituotetta, N-[4-(4-piperidinyyli-karbonyli)fenyyli]asetamidia voidaan valmistaa reagoittamalla 4-halogeeni-karbonyyli-piperidiini asetaniididin kanssa.

5 Yleensä on edullista, että reagoitetaan keskenään suunnilleen ekvimolaariset määrät aminolla substituotua fenyyliyhdistettä ja 4-halogeeni-karbonyyli-piperidiiniä. Pieni ylimäärä jompaakumpaa reaktanttia ei ole haitallinen reaktiolle.

10 Reaktio voidaan suorittaa käyttämällä tällä alalla unnettuja Friedel-Crafts'in katalysaattoreita, kuten esimerkiksi AlCl_3 , ZnCl_2 , AlBr_3 , SnCl_4 jne. Yleensä käytetään AlCl_3 .

15 Friedel-Crafts'in katalysaattoria on tavallisesti läsnä reaktiovyöhykkeessä 1 - 4 moolia ja edullisesti 3 - 4 moolia jokaista reaktiossa käytettyä moolia kohti 4-halogeeni-karbonyyli-piperidiiniä.

On edullista, että Friedel-Crafts'in asylointi suoritetaan 0,2 - 24 tunnin kuluessa.

20 On myös edullista, että Friedel-Crafts'in asylointi suoritetaan lämpötilavälillä 0 - 100°C. Reaktio voidaan suorittaa joko pelkkien aineiden kesken tai orgaanisessa liuottimessa.

25 Toivottu 4-substituoitu piperidinyylivälituote voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä tällä alalla tunnetuilla menetelmillä. Jos 4-substituoidun piperidinyylivälituotteen fenyylirengas on substituoitu joko aminoryhmällä tai amidiryhmällä (so. Y kaavassa I on H tai $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$); silloin voidaan välituote ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä uuttamalla orgaanisella liuottimella sen jälkeen kun vettä on lisätty reaktioon ja reaktiovyöhyke on tehty emäksiseksi. Saatua uutosta voidaan edelleen puhdistaa tai sitä voidaan käyttää synteessin seuraavassa vaiheessa. Jos 4-substituoidun piperidinyylivälituotteen

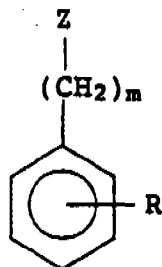
30 fenyylirengas on substituoitu sulfonamidiryhmällä (so. Y

35

kaavassa I on $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), niin välituote voidaan ottaa talteen lisäämällä vettä reaktiovyöhykkeeseen ja ottamalla talteen tuloksena oleva saostunut hydrohalogenidisuola.

4-substituoitu piperidinyylivälituote voidaan halutaessa puhdistaa tällä alalla tunnetuilla menetelmillä.

Seuraava vaihe karbonyylin sisältävien 1,4-disubstituoitujen piperidinyyliyhdisteiden synteesissä on edellä saadun 4-substituoidun piperidinyylivälituotteen (kaavan IV mukaisen yhdisteen) reagoittaminen yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



V

jossa R ja m ovat sellaisia kuin kaavan I yhteydessä on määritelty ja Z on valittu ryhmästä, johon kuuluvat Br, Cl ja J.

Lähtöaineena käytetty aralkyylihalogenidi (kaavan V mukainen yhdiste) vastaa rakenteellisesti edullisesti sen vastinetta toivotussa 1,4-disubstituoidussa piperidinyyliyhdisteessä, koska kaikki sen substituentit halogeeniatomia (Z) lukuun ottamatta ovat tallella lopputuotteessa.

Jos esimerkiksi toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste on N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidi, niin tulee 1-halogeeni-2-fenyyli-etaania käyttää aralkyylihalogeenidireaktanttina.

Yleensä on edullista, että 4-substituoitua piperidinyylivälituotetta (kaavan IV mukaista yhdistettä) ja aralkyylihalogenidia (kaavan V mukaista yhdistettä) on reaktiovyöhykkeessä läsnä suunnilleen ekvimolaarisissa

määrissä. Pieni ylimäärä jompaakumpaa reaktanttia ei ole vaarallista reaktiolle.

On edullista suorittaa reaktio emäksen läsnä ollessa. Jos 4-substituoidun piperidinyylivälituotteen fenyyli-
 5 rengas on substituoitu sulfonamidiryhmällä (so. Y kaavassa I on $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), niin heikot emäkset ovat edullisia, kuten KHCO_3 . Jos 4-substituoidun piperidinyylivälituotteen fenyyli-
 10 rengas on substituoitu joko aminoryhmällä tai amidiryhmällä (so. Y kaavassa I on H tai $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), niin voidaan käyttää voimakkaampia emäksiä, kuten K_2CO_3 tai Na_2CO_3 .

Emästä on reaktiovyöhykkeessä läsnä edullisesti moolisuhteessa, joka on 1 - 2 moolia emästä yhtä moolia kohti käytettyä 4-substituoitua piperidinyylivälituotetta.
 15 Reaktio suoritetaan yleensä liuottimessa. Tyypillisiä esimerkkejä sopivista liuottimista ovat N,N-dimetyyliformamidi, tolueeni ja tolueenin ja veden yhdistelmä.

On myös edullista, että reaktio suoritetaan inertissä atmosfäärissä. Yleensä käytetään argonia.

20 On myös edullista, että reaktio suoritetaan lämpötilavälillä $50 - 153^\circ\text{C}$, edullisemmin välillä $90 - 95^\circ\text{C}$. On myös edullista, että reaktio suoritetaan ajanjakson kuluessa, joka on välillä 0,5 - 24 tuntia.

Yleensä on edullista, että liuotin poistetaan reaktiovyöhykkeestä ennen toivotun 1,4-disubstituoidun piperidinyyliyhdisteen talteenottoa. Tämä voidaan suorittaa suo-
 25 ttamalla tai muilla tällä alalla tunnetuilla sopivilla menetelmillä. Erotettu liuotin, joka sisältää toivotun tuotteen, väkevöidään yleensä ennen jatkopuhdistusta.

30 Toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste voidaan ottaa talteen konsentraatista uuttamalla orgaanisella liuottimella sen jälkeen, kun vettä on lisätty konsentraattiin.

35 Toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste voidaan puhdistaa menetelmillä, joita tavanomaisesti käytetään.

tetään tällä alalla. Eräs sopiva menetelmä on kiteyttää 1,4-disubstituoidut piperidinyyliyhdisteet uudelleen sopivasta liuotinjärjestelmästä. Tyypillisiä esimerkkejä sopivista liuotinjärjestelmistä ovat 2-propanoli/heksaani, etyyliasettaatti/metanoli ja näiden kaltaiset.

1,4-disubstituoidulle piperidinyyliyhdisteelle voidaan mahdollisesti suorittaa kromatografia käyttäen piihappogeelipylvästä ennen sen uudelleenkiteyttämistä.

Jos toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste on substituoitu hydroksimetyyliryhmällä piperidinyylirenkaan 4-asemassa (so. X kaavassa I on CHO), niin voidaan käyttää seuraavaa synteesiä.

Valmistetaan 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, jossa on sellainen karbonyylifunktio piperidinyylirenkaan 4-asemassa (so. X kaavassa I on CO), joka on muuten rakenteellisesti analoginen toivotun, hydroksimetyylin sisältävän 1,4-disubstituoidun piperidinyyliyhdisteen kanssa. Tämä voidaan suorittaa edellä esitetyllä tavalla.

Edellä valmistetulle, karbonyylin sisältävälle 1,4-disubstituoidulle piperidinyyliyhdisteelle voidaan suorittaa pelkistysreaktio, jolloin saadaan toivottua 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, jossa on hydroksimetyyliryhmä piperidinyylirenkaan 4-asemassa. On edullista, että valmistettu, karbonyylin sisältävä 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste vastaa rakenteellisesti toivottua, hydroksimetyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, koska kaikki sen muut substituentit säilyvät tallella lopputuotteeseen asti.

Jos toivottu yhdiste on esimerkiksi N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]asetamidi, niin N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidia tulee valmistaa siten kuin edellä on esitetty ja sen jälkeen pelkistää sopivan pelkistysaineen kanssa, jolloin saadaan toivottua yhdistettä.

Monia pelkistysaineita voidaan käyttää karbonyyli-
funktion pelkistämiseksi alkoholiksi. Tyypillisiä esimerkkejä
sopivista pelkistysaineista voidaan valita ryhmästä,
johon kuuluvat natriumboorihydridi, litiumboorihydridi,
5 alumiini-isopropoksidi, platinametallilla katalysoidut
hydraukset jne.

On edullista, että pelkistysainetta on reaktiovyö-
hykkeessä pieni tai kohtuullinen molaarinen ylimäärä kar-
bonyylin sisältävään 1,4-disubstituoituun piperidinyyli-
10 yhdisteeseen nähden.

On edullista, että pelkistysaineen ja 4-karbonyyli-
substituoitun piperidinyylin annetaan reagoida ajanjakso,
joka on välillä 0,1 - 16 tuntia välillä 0 -20°C olevassa
lämpötilassa.

15 On myös edullista, että reaktio suoritetaan liuot-
timessa. Tyypillisiä esimerkkejä sopivista liuottimista
ovat metanoli, etanoli, isopropanoli ja dioksaani.

Toivottu hydroksimetyylin sisältävä 1,4-disubsti-
tuoitu piperidinyyliyhdiste voidaan ottaa talteen reaktio-
20 vyöhykkeestä tavalla, joka on edellä esitetty karbonyylin
sisältävien 1,4-disubstituoitujen piperidinyyliyhdisteiden
yhteydessä. Ennen jatkopuhdistusta on edullista, että saa-
dulle utteelle suoritetaan kromatografinen puhdistuskä-
sittely, kuten esim. flash-kromatografia.

25 Jos toivottu, hydroksimetyylin sisältävä 1,4-di-
substituoitu piperidinyyliyhdiste on läsnä vapaana emäk-
senä, voidaan se puhdistaa kiteyttämällä uudelleen peräk-
kään erilaisista liuotinjärjestelmistä. Eräs sopiva yh-
distelmä on uudelleenkiteytys dikloori-metaani/heksaani-
30 seoksesta, sen jälkeen isopropanoli/vesiseoksesta. Eräs
vaihtoehto on uudelleenkiteytys 2-propanoli/heksaaniseok-
sesta ja sen jälkeen uudelleenkiteytys 2-propanolista. Jos
toivottu, hydroksimetyylin sisältävä 1,4-disubstituoitu
piperidinyyliyhdiste on läsnä sen happoadditiosuolan muo-
35 dossa, voidaan se sen jälkeen puhdistaa kiteyttämällä

uudestaan sellaisesta liuotinjärjestelmästä, kuten metanoli/etyyliasetatiseoksesta tai metanoli/isopropanoliseoksesta.

Vaihtoehtoinen menetelmä hydroksimetyylin sisältävien 1,4-disubstituoitujen piperidinyyliyhdisteiden (so. joissa X kaavassa I on CHOH) valmistamiseksi on seuraava synteesimenetelmä.

Synteesin ensimmäisenä vaiheena on valmistaa 4-substituoitua piperidinyylivälituotetta, joka edellä on esitetty kaavassa IV. Tämän välituotteen tulee rakenteellisesti olla analoginen lopputuotteessa olevan 4-substituidun piperidinyylitähteen kanssa lukuun ottamatta sitä, että X on nkarbonyyliryhmä. Kaavan IV mukaiselle välituotteelle suoritetaan sen jälkeen pelkistysreaktio, jolloin piperidinyylirenkaan 4-asemassa oleva karbonyylisubstituentti muutetaan hydroksimetyyliryhmäksi. Tämä pelkistysreaktio voidaan suorittaa edellä selostetun pelkistysmenetelmän mukaisesti. Pelkistetty välituote reagoitetaan sen jälkeen aralkyylihalogenidin kanssa, joka on esitetty kaavassa V, menetelmällä, joka on edellä esitetyn mukainen, jolloin saadaan toivottua, hydroksimetyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä.

Jos toivottu, hydroksimetyylin sisältävä 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste on esimerkiksi N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]-fenyyli]asetamidi, niin ensimmäisenä vaiheena on valmistaa kaavan IV mukainen välituote, N-[4-(4-piperidinyyli-karbonyyli)fenyyli]asetamidi. Tämä välituote pelkistetään sen jälkeen, jolloin saadaan N-[4-(4-piperidinyylihydroksimetyyli)fenyyli]asetamidi. Tämä pelkistetty välituote reagoitetaan sen jälkeen 1-halogeeni-2-fenyylietaanin kanssa, jolloin saadaan N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]asetamidia.

Jos toivottu 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste on substituoitu oksiimiryhmällä piperidinyylirenkaan

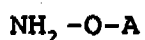
4-asemassa (so. X kaavassa I on C-N-O-A), niin voidaan käyttää seuraavaa synteesiä.

5 Valmistetaan sellaista 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, jolla on sellainen karbonyylifunktio piperidinyylirenkaan 4-asemassa (so. X kaavassa I on CO), joka on muuten rakenteellisesti analoginen toivotun, ok-

10 siimin sisältävän 1,4-disubstituoitun piperidinyyliyhdisteen kanssa. Tämä voidaan suorittaa edellä esitetyllä tavalla.

Karbonyylin sisältävä 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste voidaan sen jälkeen saattaa kosketukseen hydroksyyliamiinin tai alkoksiamiinin kanssa ja nukleofiilisen additioreaktion kautta saadaan toivottu piperidinyyliyhdiste, jossa on oksiimi piperidinyylirenkaan 4-asemassa.

15 Reaktiossa käytettyä hydroksyyliamiinia tai alkoksiamiinia voidaan kuvata seuraavalla kaavalla:



VI

20 jossa A tarkoittaa vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä. Käytetyssä amiinissa tulee symbolin A olla analoginen toivotussa tuotteessa olevan kanssa. On myös edullista, että nukleofiilisessä additiossa käytetty, karbonyylin sisältävä 1,4-

25 disubstituoitu piperidinyyliyhdiste vastaa rakenteellisesti toivottua, oksiimin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, koska sen kaikki muut substituentit pysyvät tallella lopputuotteeseen asti.

Jos esimerkiksi toivottu, oksiimin sisältävä yhdiste on N-[4-[(metoksi-imino)-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi, niin sopivia reaktantteja ovat N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi ja metoksi-

30 amiini.

Nukleofiilinen additio suoritetaan tällä alalla tunnettujen menetelmien mukaan. Karbonyylin sisältävä 1,4-

35

disubstituoitu piperidinyyliyhdiste saatetaan kosketukseen hydroksyyli- tai alkoksiamiinin kanssa heikon orgaanisen emäksen, kuten esimerkiksi ammoniumasetaatin läsnä ollessa. Reaktantteja hämmennetään tyypillisesti keskenään aikajakso, joka on välillä 0,5 - 5 tuntia, välillä 0-120°C olevassa lämpötilassa. On edullista, että karbonyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä ja hydroksyyli- tai alkoksiamiinia on läsnä suunnilleen ekvimolaariset määrät.

Toivottu oksiimi voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä tällä alalla tunnettujen menetelmien mukaan. Reaktiovyöhyke saatetaan tyypillisesti kosketukseen emäksen, kuten natriumbikarbonaatin kanssa ja saatu vesikerros uutetaan sen jälkeen orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla. Toivottu oksiimi on saadussa orgaanisessa kerroksessa. Oksiimituotteen happoadditiosuola voidaan muodostaa tällä alalla tunnetulla tavalla ja muodostaminen suoritetaan tyypillisesti ennen puhdistamista.

Oksiimi voidaan myös puhdistaa tällä alalla tunnettujen menetelmien mukaan. Jos esimerkiksi tuote on läsnä hydrokloridisuolana, voidaan se puhdistaa kiteyttämällä uudelleen metanoli/2-butanoni-liuotinjärjestelmästä. Muut liuotinjärjestelmät, jotka ovat sopivia käytettäväksi oksiimituotteen muiden happoadditiosuolojen kanssa, ovat aivan ilmeisiä alan ammattimiehille.

Vaikkakin niitä, kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Y tarkoittaa vetyä, voidaan valmistaa käyttämällä edellä esitettyjä menetelmiä, käytetään niiden valmistukseen yleensä seuraavassa selostettua synteettistä menetelmää.

Valmistetaan ensiksi kaavan I mukaista 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, joka on rakenteellisesti analoginen toivotun yhdisteen kanssa lukuun ottamatta sitä, että Y tarkoittaa kaavaa $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ (so. asetamidijohdannaista). Tämä voidaan suorittaa edellä esitettyillä menetelmillä.

Tälle 1,4-disubstituoidulle piperidinyyliasetamidi-
 johdannaiselle suoritetaan sen jälkeen hydrolyysireaktio,
 jonka tarkoituksena on poistaa asetyyli- ja tuottaa
 5 toivottu yhdiste, jossa Y on H. Joko hapanta tai emäksistä
 hydrolyysiä voidaan käyttää tällä alalla tunnettujen mene-
 telmien mukaan. Jos X tarkoittaa kaavaa CHOH , niin tulee
 käyttää emäksistä hydrolyysiä.

Hapan hydrolyysi voidaan suorittaa esimerkiksi
 saattamalla asetamidijohdannainen kosketukseen mineraali-
 10 hapon, kuten kloorivetyhapon kanssa. Mineraalihappoa on
 läsnä tyypillisesti konsentraatiossa, joka on välillä 0,5
 - 12 moolia litraa kohti. Asetamidijohdannaista hämmenne-
 tään happamassa ympäristössä 0,5 - 12 tunnin ajan lämpö-
 tilassa, joka on huoneenlämpötilan ja 100°C :n välillä.

15 Toivottu, aminolla substituoitu yhdiste (so. Y on
 H) voidaan ottaa talteen käyttämällä tällä alalla tunnet-
 tuja menetelmiä. tyypillisesti neutraloidaan reaktioväli-
 aine emäksellä, jos käytetään hapanta hydrolyysiä ja sen
 jälkeen uutetaan orgaanisella liuottimella, kuten kloro-
 20 formilla.

Aminoyhdiste voidaan myös puhdistaa käyttämällä
 tällä alalla tunnettuja menetelmiä. Edellä saatu orgaani-
 nen kerros haihdutetaan ja kuivataan. Konsentraatti suoda-
 tetaan sen jälkeen pihappogeelin läpi käyttäen eluenttina
 25 asetonia. Eluenttia haihdutetaan sen jälkeen siksi, kunnes
 saadaan kiinteä aine. Tälle kiinteälle aineelle suorite-
 taan sen jälkeen uudelleenkiteytys liuottimessa, kuten
 isopropanolissa. Muut liuotinjärjestelmät ovat aivan il-
 maisia alan ammattimiehille.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa monella
 eri tavalla. Ne ovat tehokkaita, jos niitä annetaan joko
 oraalisesti tai parenteraalisesti (so. intravenöosisesti,
 intramuskulaarisesti tai subkutaanisesti).

35 Yhdisteiden toistuva päivittäinen antaminen voi
 olla toivottua ja se vaihtelee jäljempänä mainittujen olo-
 suhteiden mukaan käytetyn yhdisteen määrän osalta.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydämen rytmihäiriöitä vastaavina aineina. Niitä voidaan antaa potilaalle, jota vaivaa sykintähäiriökohtaus, tarkoituksella lopettaa sykintähäiriökohtaus ja palauttaa sydänlihas normaaliin sinusrytmiin tai yhdistettä voidaan antaa ennakolta ehkäisevästi tarkoituksella estää rytmihäiriökohtausten ilmaantuminen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet pidentävät sydänlihaksen toimintapotentiaalin kestoaikaa aikaansaaden kudoksen ärsytyksiä vastaanottamattoman vaiheen pidentymisen. Niinpä Vaughan Williams'in luokitusjärjestelmässä näillä yhdisteillä on luokan III sykintähäiriötä vastustava aktiiviteetti.

Eräs menetelmä näiden yhdisteiden sykintähäiriötä vastustavan aktiviteetin osoittamiseksi on seuraava koetusohje. Tämä koe osoittaa, mikä vaikutus yhdisteellä on eristetyn sydänkudoksen, kuten koiran sydäimestä otetun Purkinje'n syiden tai marsun sydäimestä otetun nystylihaksen toimintapotentiaaliin.

Nukutetun sekarotuisen koiran sydän poistetaan kirurgisesti ja Purkinje'n syyt leikellään irti jommastakummasta kammiosta. Vaihtoehtoisesti poistetaan nystylihakset marsun sydämen oikeasta kammiosta. Purkinje'n syytä ja nystylihakset pannan sen jälkeen kuduskylpyyn, jota jatkuvasti huuhdellaan modifioidulla Tyrode'n liuoksella¹.

Sydänkudoksen elektrofysiologiaa tarkkaillaan tavanomaisten lasimikroelektrodien avulla. Yksi mikroelektrodi työnnetään sydänlihassäikeessä olevaan soluun ja

30

¹Modifioidulla Tyrode'n liuoksella on seuraava koostumus (mmoleissa): NaCl 127,0, KCl 5,4, NaH₂PO₄ 0,5, MgCl₂ 1,0, NaHCO₃ 23,8, CaCl₂ 1,8 ja glukoosia 11,1. Kaasuseosta, joka sisältää 95 % O₂ ja 5 % CO₂, kuplitetaan liuoksen läpi samalla kun liuos pysytetään pH-välillä 7,3 - 7,4.

35

maadoituselektrodi sijoitetaan kudskylpyyn. Tavanomaista oskillaattoria käytetään havainnollistamaan sydänkammion toimintapotentiaaliset aallon muodot.

5 Sydänlihaksen säiettä stimuloidaan sähköisesti jak-soluvulla 1 Hz kahden platinalevyn kautta, joka on asetettu kudskylpyyn. Tätä stimulointia jatketaan noin tunnin ajan tarkoituksella saada säikeen elektrofysiologiset ominaisuudet stabiloitumaan.

10 Noin tunnin kuluttua tulee säikeen osoittaa stabiilia toimintapotentiaalia, mikä todetaan oskilloskoopissa näkyvästä aallonmuodosta. Tänä ajankohtana merkitään muistiin kyseiset kontrollitoimintapotentiaalit ja analysoidaan tietokoneen avulla.

15 Kontrollitoimintapotentiaalin totamisen jälkeen lisätään koeyhdistettä modifioituun Tyrode'n liuokseen sellainen määrä, että koeyhdistettä on läsnä kudskylvyssä välillä 10^{-8} - 10^{-5} mol/litra. Sen jälkeen kun koeyhdisteen vaikutus on saavuttanut jatkuvuustilan, merkitään jälleen ylös toimintapotentiaali ja analysoidaan edellä 20 esitetyllä tavalla.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on luokan III sykintähjäiriöitä vastustavat ominaisuudet, ovat käyttökelpoisia hoidettaessa erilaisia sydämen rytmihäiriötiloja. Tyypillisiä esimerkkejä rytmihäiriötiloista, jotka on parannettavissa käsittelemällä esillä olevan 25 keksinnön mukaisilla yhdisteillä, ovat sydämen eteisen tiheälyöntisyys, eteislepatus, eteisvärinä, yläkammion (supra ventricular) rytmihäiriöt ja henkeä uhkaavat kamion rytmihäiriöt, kuten kamion tiheälyöntisyys tai kamiovärinä. Nämä yhdisteet estävät myhös edellä mainittujen 30 rytmihäiriöiden uusiutuvat kohtaukset.

Se määrä yhdistettä, joka tarvitaan lopettamaan rytmihäiriökohtaus tai estämään rytmihäiriökohtauksen ilmaantumisen (so. rytmihäiriötä vastustava määrä) vaihtelee 35 riippuen lääkkeenantotavasta, potilaasta, potilaan sai-

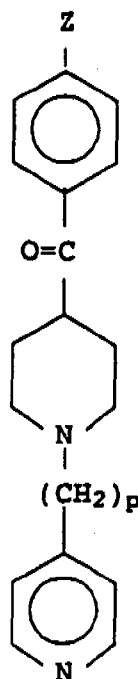
raustilan ankaruudesta, muiden vallitsevien sairaustilojen läsnäolosta ja käytetystä kyseisestä yhdisteestä. Jos yhdistettä annetaan oraalisesti, niin yleisenä ohjeena on kuitenkin se, että tällöin yhdistettä annetaan siten, että annostusalue on välillä noin 1,0 - 400,0 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä. Samoin, jos yhdistettä annetaan parenteraalisesti, niin sitä annetaan edullisesti siten, että annostusalue on välillä noin 0,1 - noin 120 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä.

10 Potilaan reaktiota yhdisteen suhteen voidaan tarkkailla EKG:n avulla tai jollakin muulla tällä alalla tavanomaisesti käytetyllä menetelmällä.

Sen lisäksi, että tapahtuu sykintehäiriöitä vastustava vaikutus sydämen kudokseen käytettäessä edellä mainittuja annoksia, suurentavat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Y tarkoittaa kaavaa $SO_2(CH_2)_nCH_3$ ja X tarkoittaa kaavaa CO, sydämen kudoksen supistumisvoimaa (so. kardiotoninen vaikutus). Tämä voidaan osoittaa in vitro mittaamalla supistumisvoima marsun nystylihakassa.

20 Lisäksi seuraavat tunnetut sykintehäiriöitä vastustavat yhdisteet lisäävät kudoksen supistumisvoimaa edellä mainittujen annostusalueiden puitteissa:

25



30

35

jossa p on kokonaisluku 1 - 6 ja Z tarkoittaa kaavaa NHSO_2R^1 , jossa R^1 on C_{1-6} -alkyyli. Nämä yhdisteet, niiden happoadditiosuolat, niiden optiset isomeerit samoin kuin niiden valmistusmenetelmät ovat tällä alalla tunnettuja.

5 EP-patenttihakemus C235 752 selostaa näitä seikkoja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös ei-narkoottisia, kivun tuntua turruttavia aineita. Yhdisteillä on voimakkuustaso, joka on riittävä estämään ankarien kipujen aistimus, joita kipuja yleensä liittyy sellaisiin olosuhteisiin kuin metastaatinen syöpä, sydänlihaksen infarktit tai loukkaantumisvammat.

10

Huolimatta tästä korkeatasoisesta kyvystä, eivät yhdisteet ole huumeita. Tämä merkitsee sitä, että niiltä puuttuu väärinkäyttömahdollisuus, mikä liittyy useimpiin kipulääkkeisiin.

15

Eräs tapa osoittaa näiden yhdisteiden analgeettinen käyttökelpoisuus on suorittaa seuraava koestustapa. 5-10 hiirelle tulee antaa 0,1 - 200 mg/kg yhdistettä joko subkutaanisesti tai intragastrikaalisesti. 30 minuutin kuluttua koeyhdisteen antamisen jälkeen tulee hiirille antaa 0,4 ml 0,25-%:ista (til./til.) etikkahappoliuosta intraperitoneaalisesti.

20

Viisi minuuttia etikkahapon antamisen jälkeen tulee hiiriä tarkkailla siinä mielessä, että vääntelehtivätkö ja kiemurtelevatko ne, mikä osoittaa kipua.

25

Yhdisteen katsotaan omaavan huomattavaa analgeettista aktiviteettia, jos hiiret, joille on annettu mainittua yhdistettä, eivät osoita kivun merkkejä kokeen aikana (so. vääntelehtimistä ja kiemurtelua). Eräs tapa osoittaa näiden yhdisteiden ei-huumaavia ominaisuuksia on seuraava koestustapa.

30

Kolmelle hiirelle tulee antaa enintään 800 mg/kg toivottua yhdistettä intraperitoneaalisesti. 30 minuuttia myöhemmin tulee hiiret asettaa kuumalle levyille, joka on kuumennettu 55°C:n lämpötilaan.

35

Yhdiste katsotaan ei-huumaavaksi, jos hiiret hyp-
pivät ensimmäisen 20 sekunnin aikana siitä lukien, kun ne
pantiin kuumalle levyille.

Tämän analgeettisen vaikutuksen aikaansaamiseksi
5 tarvittava yhdisteen määrä voi vaihdella laajasti riippuen
kyseisistä käytetyistä yhdisteistä, potilaan kivun anka-
ruudesta, potilaasta, muiden samanaikaisten sairaustilojen
läsnäolosta, lääkkeenantotavasta ja muista lääkeaineista,
joita potilaalle annetaan. Kuitenkin yhdisteet yleensä
10 aikaansaavat analgeettisen vaikutuksen annostusmäärän ol-
lessa välillä noin 0,5 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä-
noin 100 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä siinä tapauk-
sessa, että lääke annetaan parenteraalisesti ja välillä
noin 2 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä - noin 200 mg/kg
15 potilaan kehon painoa/päivä siinä tapauksessa, että lääke
annetaan oraalisesti.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös serotoniini
5HT₂:n antagonisteja. Yhdisteiden kyky vaikuttaa seroto-
niini 5HT₂-reseptorin vaikutuksia vastaan voidaan osoittaa
20 seuraavan koestustavan avulla. Tässä kokeessa 5HT₂-resep-
torit saatetaan alttiiksi sekä [³H]-spiroperidolille
(aine, jolla tiedetään olevan ei-spesifistä affiniteettiä
reseptorin suhteen) ja koe yhdisteelle. Se, missä määrin
tapahtuu [³H]-spiroperidolin reseptoriin sitoutumisessa
25 vähenemistä, osoittaa koe yhdisteen affiniteettiä 5HT₂-re-
septoriin nähden.

Aluksi tulee valmistaa 5HT₂-reseptorin suspensio.
Rotan aivokuoren kudosta homogoidaan 30 tilavuudessa
jäähylmää 50 mM Tris Cl -puskuria, pH 7,7, käyttäen (ase-
30 tusarvo 7 10 sekunnin ajan). Homogenaattia sentrifugoi-
daan keskipakoivoimalla 40 000 x g 10 minuutin ajan
4°C:ssa. Pelletti suspendoidaan uudelleen 30 tilavuuteen
jäähylmää puskuria käyttäen Dounce-homogenisaattoria ja
sentrifugoidaan edellä kuvatulla tavalla. Pelletti suspen-
35 doidaan lopuksi 30 tilavuuteen puskuria.

Haudontaputkiin lisätään 0,2 ml reseptorin suspensiota, 100 μ l [3 H]-spiroperidolin 0,6 nM-liuosta, 100 μ l liuosta, joka sisältää koeyhdistettä (tämän konsentraatin ollessa välillä 10^{-5} - 10^{-10} mol/litra) ja riittävästi puskuria lopullisen tilavuuden saamiseksi arvoon 1,0 ml. Putkia haudotaan sen jälkeen 37°C:ssa 15 minuuttia. Haudonta lopetetaan nopeasti lisäämällä 5 ml jääkylmää puskuria koeputkiin ja suodattamalla jäädytetty suspensio lasikuitusuodattimen läpi tyhjän alaisena.

Suodattimet pestään kahdesti 5 ml:lla kylmää puskuria ja sen jälkeen suodattimet siirretään tuikeampulleihin. Suodattimet analysoidaan sen jälkeen nestetuikespektrometrin avulla 8,0 ml:ssa Omnifluor^R, joka sisältää 5 % Protosol^R.

[3 H]-spiroperidolin spesifinen sitoutuminen mitataan ylimääränä sokeakokeisiin verrattuna, jotka on valmistettu käyttämällä 10 μ M metiotepiiniä. Koeyhdisteellä katsotaan olevan affiniteettia 5HT₂-reseptoriin nähden, jos se syrjäyttää [3 H]-spiroperidolin kertoimella, joka on vähintään 15 %.

Yhdisteiden kyky vaikuttaa 5HT₂-reseptoria vastaan in vivo voidaan osoittaa seuraavan koestusohjeen avulla.

Ainakin viidelle hiirelle tulee antaa 0,1 - 200 mg/kg koeyhdistettä. Noin 30 minuuttia myöhemmin eläimelle annetaan intraperitoneaalisesti 30 mg/kg 5-metoksi-N,N-dimetyylitryptamiinia (8DMT). Välittömästi dmt:n antamisen jälkeen lasketaan kuuden minuutin ajan pään nytkähdysten lukumäärä kunkin eläimen osalta. Pään nytkähdysten puuttuminen katsotaan osoittavan yhdisteen kykyä vaikuttaa 5HT₂-reseptoria vastaan in vivo.

Annostusalue, jolla nämä yhdisteet osoittavat kykynsä estää serotoniinin vaikutuksen 5HT₂-reseptorilla, voi vaihdella riippuen kyseisestä annetusta yhdisteestä, hoidetusta erityisestä sairaudesta tai sairaustilasta ja sen ankaruudesta, potilaasta, muista potilaan samanaikai-

sesti kärsimistä sairaustiloista ja muista lääkityksistä, joita voidaan potilaalle antaa samanaikaisesti. Nämä yhdisteet osoittavat kuitenkin yleensä niiden serotoniini-5HT₂:n antagonistiominaisuudet annostusalueen ollessa välillä noin 0,2 - 100 mg/kg potilaan kehon painoa/päivä.

Koska yhdisteet ovat serotoniini-5HT₂:n antagonisteja, ne ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä erilaisia sairaustiloja ja olosuhteita. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä tuskatilaa, vaihtelevaa anginaa (variant angina), hermostoperäistä ruokahaluttomuutta (anorexia nervosa), Raynaud'in oiretta, katkokäyntiä ja sydämen verisuonten tai perifeeristen verisuonten kouristuksia. Näitä olosuhteita ja sairauksia voidaan lievittää antamalla niiden tarpeessa olevalle potilaalle kaavan I mukaista yhdistettä sellainen määrä, joka on riittävä poistamaan sirauden tai sairaustilan (so. anksio-lyyttinen määrä, antianoreksinen määrä jne.). Tämä määrä on siinä annostusalueella, jolla yhdisteet osoittavat serotoniini-5HT₂:n antagonistiset ominaisuutensa.

Yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia käsiteltäessä trombolyyttisiä sairauksia. Kuten alan ammattimiehet tietävät, voivat erilaiset olosuhteet aiheuttaa verihiutaleiden alkavan aggregoitumisen. Tämä verihiutaleiden alkava aggregoituminen aikaansaa serotoniinin vapautumista, mikä indusoi edelleen verihiutaleiden aggregoitumista. Tämä lisäägregoituminen stimuloi myös serotoniinin jatkuvan vapautumisen. Näin syntyy kiertoprosessi, jossa hyytymä voi laajeta aina siihen asti, että verisuoni tukkeutuu. On huomattu, että kaavan I mukaiset yhdisteet estävät verihiutaleiden lisäägregoitumisen, jota tyypillisesti tapahtuu tuloksena serotoniinin vapautumisesta. Niinpä yhdisteitä voidaan antaa ennakoltaehkäisevästi antitromboottinen määrä niiden tarpeessa olevalle potilaalle estämään veritulpan muodostuminen, joka saattaisi tukkia verisuonet. Tämä antitromboottinen määrä on edellä kuvatun annos-

tusalueen puitteissa, jolla alueella nämä yhdisteet osoittavat serotoniini-5HT₂:n antagonistiset vaikutuksensa. Tyypillisiä esimerkkejä potilaista, jotka voivat käyttää hyväksi tällaista terapiaa, ovat potilaat, jotka potevat

5 valtimonhaurauskovetustautia ja sepelvaltimosairautta, jotka saavat lyhytaikaisia iskeemisiä kohtauksia, joille on tunnusomaista rasisitusrintakivut (angina pectoris) ja muut tavalliset oireet sekä potilaat, joille on suoritettu

10 veritulpan liuottaminen sellaisilla aineilla, kuten streptokinaasilla tai kudoksen plasminogeenisellä aktivaatorilla, samoin kuin potilaat, joille suoritetaan sydämessä ohitusleikkaus.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia käsiteltäessä fibromyalgiaa. Tässä hakemuksessa käytettynä tarkoittaa fibromyalgia kroonista sairaustilaa, jossa potilas kärsii lukuisista oireista, kuten esimerkiksi laajalle yleistyneistä lihas- ja luurankokivuista, pakotuksesta, väsymyksestä, aamujäykkyydestä ja unihäiriöstä, jota voidaan luonnehtia univaiheen 4 vajavuudesta.

20 Kaavan I mukaisten yhdisteiden antaminen antifibromyalgiassa määrässä lievittää tai helpottaa potilaan kärsimiä oireita. Anti-fibromyalginen määrä on edellä esitetyn annostusalueen puitteissa, joissa nämä yhdisteet osoittavat serotoniini-5HT₂:n antagonistiset vaikutuksensa.

25 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää pyramidiradan ulkopuolisten oireiden käsittelyyn, joita usein liittyy sellaisten neuroleptisten aineiden, kuten haloperidolin, klooripromatsiinin jne. antamiseen. Nämä pyramidiradan ulkopuoliset sivuvaikutukset (EPS =

30 extrapyramidal side effects) voivat ilmetä monella eri tavalla. Jotkut potilaat kokevat parkinsonintaudin kaltaisia oireita, jolloin he kokevat lihasjänteyttä ja vapinaa. Toiset kokevat istumisrauhattomuutta, jota voidaan luonnehtia potilaan pakottavana tarpeena olla jatkuvasti liikkeessä. Muutamat potilaat kokevat akuuttisia lihasjänteys-

35

reaktioita, kuten kasvojen virnistystä ja kierokaulaisuutta.

Kaavan I mukaisen yhdisteen antaminen sen tarpeessa olevalle potilaalle anti-EPS-määrässä helpottaa tai lievittää potilaan kokemia oireita. Tämän anti-EPS-vaikutuksen aikaansaava yhdisteen määrä, on se määrä annostusalueen puitteissa, jolla yhdisteet osoittavat serotoniini-5HT₂:n antagonistiset vaikutuksensa.

Tässä hakemuksessa käytettyinä:

10 a) termiä tuskatila, vaihteleva angina, anorexia nervosa, Raynaud'in oire ja sydämen verisuonten kouristukset käytetään siinä mielessä kuin ne on määritelty Dorland'in teoksessa Illustrated Medical Dictionary, 27. painoksessa,

15 b) termi potilas tarkoittaa lämminveristä elollista olentoa, kuten esimerkiksi rottia, hiiriä, koiria, kissoja, marsuja ja kädellisiä, kuten ihmisiä,

c) termi sydämen sykintähäiriö (arrhythmia) tarkoittaa jokaista poikkeamista sydämen sykäysten normaalisesta rytmistä. Tässä hakemuksessa myös käytetty termi sykintähäiriötä vastusta aine (antiarrhythmic) tarkoittaa yhdistettä, joka kykenee joko lieventämään tai helpottamaan rytmihäiriötä,

25 d) termi analgeettinen aine tarkoittaa ainetta, joka joko helpottaa tai lievittää kivun tuntua,

e) termi trombolyyttinen sairaus tarkoittaa veritulppien muodostumista, jotka kykenevät tukkeamaan verisuonet,

30 f) termi hoitaminen tarkoittaa potilaan sairauden tai sairaustilan lievittämistä tai helpottamista, ja

g) ilmaisu "sydänkudoksen supistusvoiman suurentaminen" tarkoittaa yhdisteiden kykyä suurentaa sydänkudoksessa tapahtuvien lihassupistumisten voimaa.

35 Lääkkeen oraalista antamista varten yhdisteet voidaan valmistaa kiinteiksi tai nestemäisiksi valmisteiksi,

kuten kapsелеiksi, pillereiksi, tableteiksi, pastilleiksi, sulatteiksi, pulvereiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät sannostusmuodot voivat olla tavallista gelatiini-
 5 nityyppiä olevia kapseleita, jotka sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, voiteluaineita ja inertisiä täyteaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia ja maissitärkkelystä, tai ne voivat olla lääkeainetta viivytetysti luovuttavia valmisteita. Eräessä toisessa toteutusmuodossa
 10 voidaan kaavan I mukaiset yhdisteet tabletoida käyttämällä tavanomaisia tabletin perusaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia tai maissitärkkelystä yhdessä sideaineiden, kuten arabikumin, maissitärkkelyksen tai gelatiinin, hajottavien aineiden, kuten perunatärkkelyksen tai algiinihapon, tai voiteluaineen, kuten steariinihapon tai magnesiumstearaatin kanssa. Nestemäisiä valmistettavia valmistettaan liuottamalla aktiivinen aines vesipitoiseen tai ei-vesipitoiseen, farmaseuttisestilkj hyväksyttävään liuottimeen, joka voi sisältää myös suspendoimisaineita, makeutusaineita, mausteita ja säiliöntäaineita, kuten on tällä alalla tunnettu.
 20

Lääkkeen parenteraalista antamista varten yhdisteet voidaan liuottaa fysiologisesti hyväksyttävään farmaseuttiseen kantaja-aineeseen ja antaa joko luoksena tai suspensionona. Tyypillisiä sopivia farmaseuttisia kantaja-aineita ovat vesi, ruokasuolaliuos, dekstroosiliuokset, fruktoosiliuokset, etanoli, tai eläin-, kasvi- tai synteettistä alkuperää olevat öljyt. Farmaseuttinen kantaja-aine voi myös sisältää säiliöntäaineita, puskureitak jne., kuten on tällä alalla tunnettu.
 25

Seuraavat esimerki esitetään tarkoituksella valaista lähemmin esillä olevaa keksintöä. Ne eivät kuitenkaan ole tarkoitettut rajoittamaan millään tavalla keksinnön piiriä.
 30

Esimerkki 1

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan kaavan IV mukaista välituotetta, N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fenyyli]asetamidia.

5 33,9 g (251 mmol) N-fenyyliasetamidia sekoitettiin 45 g:n (338 mmol) kanssa $AlCl_3$. Tämä seos pantiin 5 litran vetoiseen pyöreäpohjaiseen kolviin, hämmennettiin mekaanisesti ja kuumennettiin vesihöyryllä siksi kunnes saatiin tumma viskoosinen liuos.

10 Tähän liuokseen lisättiin peräkkäin 46,0 g (250 mmol) 4-kloorikarbonyyliperidiinihydrokloridia ja 90 g (765 mmol) $AlCl_3$. Tällöin saatiin tummanruskeata tahdasta.

15 Tahdasta kuumennettiin vesihöyryllä 15 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin 100 ml 1,1,2,2-tetrakloorietaania, jolloin saatiin läpikuultava punainen liuos. Tätä liuosta kuumennettiin sen jälkeen vielä 10 minuuttia.

20 Tämän jälkeen poistettiin höyryhaude ja reaktio tukahdutettiin lisäämällä hitaasti 2 kg murskattua jäätä. Liuos tehtiin voimakkaasti emäksiseksi 50 %:isella NaOH-liuoksella. Tämä kylmä vesiliuos pestiin sen jälkeen kahdesti tolueenilla ja uutettiin kahdesti kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutokset kuivattiin $MgSO_4$:n avulla ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteätä ainetta.

25 Kiinteä aine pestiin palautustislausolosuhteissa etyyliasetaatilla 76 °C:ssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 4-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fenyyli]asetamidia (20 g) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

30 Osa tästä tuotteesta muutettiin sen jälkeen hydrokloridi-happoadditiosuolaksi seuraavalla tavalla.

35 30 ml:aan hämmennettyä metanolia lisättiin argonkaasun alaisena 0 °C:sssa tipottain ruiskun avulla asetyylikloridia (0,95 ml, 0,86 g, 13,4 mmol). Tämä liuos lisättiin sen jälkeen tipottain liuokseen, joka sisälsi 3,0 g (12,2 mmol, edellä valmistettua) N-[4-(4-piperidin-

yylikarbonyyli)fenyyli]asetamidia liuotettuna 50 ml:aan metanolia.

Tämä liuos kuumennettiin sen jälkeen palautustis-
lausolosuhteisiin ja laimennettiin 100 ml:lla palautustis-
5 lausolosuhteissa kuumennettua etanolia. Tämä seos haih-
dutettiin sen jälkeen 75 ml:n tilavuuteen.

Liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, mikä ai-
kaansai välituotteen, N-[4-(4-piperiddionyylikabonyyli)-
fenyyli]asetamidin saostumisen monohydrokloridisuolana.
10 Tällöin saatiin 1,7 g N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fe-
nyyli]asetamidimonohydrokloridia (6,0 mmol), jonka sula-
mispiste oli 285 °C.

Esimerkki 2

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa,
15 jolla valmistetaan 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdis-
tettä, N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]kar-
bonyyli]fenyyli]asetamidia.

13,0 g (52,8 mmol) N-[4-(4-piperidinmyylikarbonyy-
li)fenyyli]asetamidia valmistettiin esimerkissä 1 kuva-
20 tulla tavalla ja sekoitettiin 9,62 g:n (52,0 mmol) kanssa
1-bromi-2-fenyylietaania, 13,0 g:n (94,1 mmol) kanssa
K₂CO₃ ja ja 150 ml:n kanssa N,N-dimetyyliformamidia. Tätä
seosta hämmennettiin argon-atmosfäärin alaisena 95 °C:ssa
16 tuntia.

25 Seos jäädytettiin sen jälkeen 22 °C:seen ja N,N-
dimetyyliformamidi poistettiin suoloista dekantoimalla.
Dekantoitu N,N-dimetyyliformamidi haihdutettiin alipai-
neessa kiertohaihduttimella siksi kunnes saatiin nahanus-
keata kiinteätä ainetta.

30 Tämä nahanuskea kiinteä aine jaettiin veden ja
dikloorimetaanin kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaani-
nen kerros säästettiin jäljempänä suoritettavaa talteenot-
toa varten. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla ja
saatu orgaaninen kerros säästettiin myöhemmin tapahtuvaa
35 puhdistusta varten.

Kaksi edellä talteenotettua orgaanista kerrosta kuivattiin MgSO_4 :n avulla ja haihdutettiin kiertohaihduttimella siksi kunnes saatiin keltaista öljyä.

5 Keltainen öljy liuotettiin sen jälkeen 150 ml:aan 2-propanolia, joka oli kuumennettu palautustislämpötilaan. Tämä liuos laimennettiin sen jälkeen palautustislämpötilaan kuumennetulla heksaanilla siksi kunnes kokonaistilavuudeksi saatiin 500 ml.

10 Liuos jäädytettiin sen jälkeen noin $22\text{ }^\circ\text{C}$:seen ja suodatettiin. Tällöin saatiin 14,3 g (40,8 mmol) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidia.

Osa tästä tuotteesta muutettiin sen jälkeen hydrokloridihappoadditiosuolaksi seuraavalla tavalla.

15 30 ml:aan hämmennettyä metanolia, joka oli jäädytetty $0\text{ }^\circ\text{C}$:seen, lisättiin tipottain asetyylikloridia (0,9 ml, 0,99 g, 12,6 mmol) ruiskun kautta argon-atmosfäärin alaisena.

20 4,0 g (8,3 mmol, edellä valmistettua) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidia liuotettiin 600 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin tipttain edellä esitetty HCl:n liuos metyyliasetatti/metanoliseoksessa.

25 Sen jälkeen kun lisäys oli suoritettu loppuun, hämmennettiin liuostaki 5 minuuttia ja sen jälkeen haihdutettiin kiertohaihduttimella alipaineessa 80 ml:n suureisen lopulliseen tilavuuteen.

30 Etyyliasetattia lisättiin sen jälkeen hitaasti liuokseen, mikä aikaansai epäpuhtaan N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidimonohydrokloridin saostumisen.

35 Sakka liuotettiin sen jälkeen palautustislämpötilaan kuumennettuun metanoliin ja joukkoon lisättiin aktiivista hiiltä ja suodatettiin. Suodos sekoitettiin 2-propanolin kanssa, joka oli kuumennettu $482\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilaan, ja toivottu yhdiste kiteytyi jäädytyksen jälkeen.

Tuote suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,6 g N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidihydrokloridia, sp. 257 °C.

Esimerkki 3

5 Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan kaavan IV mukaista välituotetta, N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fenyyli]metaanisulfonamidimonohydrokloridia.

10 42,8 g (250 mmol) N-fenyyli¹metaanisulfonamidia sekoitettiin 45 g:n (338 mmol) kanssa $AlCl_3$ 5 litran ve-
toisessa pyöreäpohjaisessa kolvissa ja kuumennettiin vesi-
höyryllä samalla mekaanisesti hämmentäen. Tällöin saatiin
tumma viskoosinen liuos.

15 Tämä liuos sekoitettiin 46,0 g:n (250 mmol) kanssa
4-kloorikarbonyylipiperidiinihydrokloridia ja 90,0 g:n
(675 mmol) kanssa $AlCl_3$, jolloin saatiin tummunruskea lie-
te.

1,1,2,2-tetrakloorietaania (100 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin sen jälkeen vielä 15 minuuttia.

20 Kuumentaminen keskeytettiin ja reaktio tukahdutet-
tiin lisäämällä 4 kg murskattua jäätä. Tällöin saatiin
harmaa sakka.

25 Sakka otettiin talteen suodattamalla. Saatu kiinteä
aine pestiin peräkkäin vedellä ja etyylietterillä ja sen
jälkeen kuivattiin ilmassa.

Saatu kiinteä aine liuotettiin kuumaan veteen, se-
koitettiin aktiivisen hiilen kanssa ja suodatettiin. Liuos
jäähdytettiin sen jälkeen noin 22 °C:seen, jolloin toivot-
tu tuote saostui liuoksesta.

30 Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin, jolloin
saatiin 29,6 g (92,8 mmol) N-[4-(4-piperidinyylikarbonyy-
li)fenyyli]metaanisulfonamidimonohydrokloridia, jonka sp.
oli 303 - 305 °C.

Esimerkki 4

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, N-[4-[[1-(2-fenyylieetyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia.

11,1 g (34,8 mmol) esimerkissä 3 selostetulla tavalla valmistettua N-[4-(4-piperidinylikarbonyyli)fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia sekoitettiin 6,5 g:n (35,2 mmol) kanssa 1-bromi-2-fenyylieetania ja 7,1 g:n (71,0 mmol) kanssa KHCO_3 ja 100 ml:n kanssa N,N-dimetyyliformamidia.

Tätä seosta hämmennettiin argon-atmosfäärin alaisena 16 tuntia 90 °C:n lämpötilassa.

Tämä seos jäähdytettiin sen jälkeen noin 22 °C:seen. N,N-dimetyyliformamidi erotettiin dekantoimalla ja väkevöitiin kiertohaihduttimella, jolloin saatiin nahanruskeata kiinteää ainetta.

Tämä kiinteä aine jaettiin veden ja dikloorimetaanin kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros otettiin talteen jatkopuhdistusta varten. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla ja orgaaninen kerros erotettiin ja säästettiin jatkopuhdistusta varten.

Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin MgSO_4 :n avulla ja haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa kiertohaihduttimella, jolloin saatiin keltaista öljyä.

Öljy liuotettiin sen jälkeen asetoniin ja suodatettiin piihappogeelikerroksen läpi. Saatu suodos haihdutettiin sen jälkeen öljyksi, joka laimennettiin 2-butanolilla, joka oli kuumennettu palautustislauslämpötilaan.

Butanoliliuos jäähdytettiin noin 22 °C:seen ja suodatettiin, jolloin saatiin keltaisia kiteitä, jotka kuivattiin ilmassa.

Tällöin saatiin 3,2 g (8,3 mmol) N-[4-[[1-(2-fenyylieetyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia.

Metanolia (1,5 ml) sekoitettiin 25 ml:n kanssa etyyliasettaattia ja jäädytettiin 0 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin tipottain asetyylikloridia 0,73 ml, 0,66 g, 8,5 mmol) ruiskun avulla argon-atmosfäärin alaisena.

5 Viiden minuutin kuluttua lisättiin tämä liuos liuokseen, joka sisälsi 3,2 g (8,3 mmol, edellä valmistettua) N-[4-[[1-(6-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia liuotettuna 200 ml:aan hämmennettyä etyyliasettaattia.

10 Tämä lisäys aikaansai valkoisen kiinteän aineen saostumisen. Kiinteä aine erotettiin talteen liuoksesta suodattamalla ja kuivattiin ilmassa.

Kiinteä aine liuotettiin sen jälkeen noin 100 ml:aan palautustislauslämpötilaan kuumennettua metanolia, liuos sekoitettiin aktiivihiilen kanssa ja suodatettiin. Suodos sekoitettiin 2-propanolin kanssa ja toivottu yhdiste saatiin kiteyttämällä uudelleen.

15 Tällöin saatiin 2,0 g (4,7 mmol) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia, jonka sulamispiste oli 117,5 - 118,5 °C.

Esimerkki 5

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan hydroksimetyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]asetamidia.

25 5,0 g (esimerkissä 2 selostetulla tavalla valmistettua) N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidia sekoitettiin 250 ml:n kanssa metanolia ja sen jälkeen jäädytettiin 0 °C:seen. Liuosta hämmennettiin samalla kun siihen lisättiin 0,54 g (14,3 mmol) natriumboorihydridiä. Liuosta hämmennettiin tämän jälkeen vielä tunnin ajan.

35 Lisäksi lisättiin 0,5 g natriumboorihydridiä ja liuosta hämmennettiin yön yli.

Seuraavana aamuna liuokseen lisättiin 100 ml vettä. Liuos haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa noin puoleen tilavuuteensa. Väkevöitteelle suoritettiin kaksi uuttausta dikloorimetaanilla ja saadut orgaaniset kerrokset yhdis-

5 tettiin jatkopuhdistusta varten.

Orgaaniset kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:n avulla ja suodatettiin piihappogeelikerroksen läpi käyttämällä elu-

enttina asetonia. Suodos haihdutettiin sen jälkeen ali-

10 paineessa kiertohaihduttimella, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta.

Valkoisesta kiinteästä aineesta saatiin toivottua, hydroksimetyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä: a) kiteyttämällä uudelleen dikloorime-

15 taani/heksaani-liuotinjärjestelmästä, ja b) kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen isopropanoli/vesiliuotinjärjestelmästä. Saatuja valkoisia neuloja kuivattiin 79 °C:ssa ja 0,5 mm Hg-paineessa 40 tuntia.

Tällöin saatiin 1,44 g (3,7 mmol) N-[4-[hydroksi[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]aset-

20 amidia, jonka sp. oli 173 - 174 °C.

Esimerkki 6

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan hydroksimetyylin sisältävää 1,4-disubstituoitua piperidinyyliyhdistettä, N-[4-[hydroksi[1-

25 (2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia.

4,85 g (11,5 mol) esimerkissä 4 kuvatulla tavalla valmistettua N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]-

30 karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi-hydrokloridia sekoitettiin 500 ml:n kanssa metanolia ja sen jälkeen jäähdytettiin 0 °C:seen. Liuosta hämmennettiin ja tähän liuokseen lisättiin 3,2 g (84,6 mmol) natriumboorihydridiä kolmessa erässä seuraavien 3 tunnin kuluessa.

Liuosta hämmennettiin yön yli ja haihdutettiin alipaineessa kiertohaihduttimella. Saatu valkoinen kiinteä

35

aine jaettiin veden ja kloroformin kesken. Orgaaninen kerros otettiin talteen jatkopuhdistusta varten. Vesikerros uutettiin kloroformilla ja saatu orgaaninen kerros talletettiin.

5 Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin $MgSO_4$:n avulla ja haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa kiertohaihduttimella, jolloin saatiin valkosita kiinteätä ainetta.

10 Toivottu, hydroksimetyylin sisältävä 1,4-disubstituoitu piperidinyyliyhdiste puhdistettiin valkoisesta kiinteästä aineesta: a) kiteyttämällä uudelleen 2-propanoli/heksaaniliuotinjärjestelmästä, ja b) kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen 2-propanolista.

15 Tällöin saatiin 1,9 g (4,9 mmol) N-[4-[hydroksi-[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia, jonka sp. oli 164,5 - 165,5 °C.

Esimerkki 7

20 Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan N-[4-[[1-2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia.

Välituotetta, N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fenyyli]metaanisulfonamidia valmistettiin esimerkin 1 mukaisella tavalla.

25 Lietettä, joka sisälsi N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia (18,4 g, 57,6 mmol), 1-bromi-2-(4-metoksifenyyli)etaania (12,4 g, 57,6 mmol) ja kaliumbikarbonaattia (11,5 g, 115 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (180 ml), hämmennettiin argon-kaasun alaisena 100 °C:ssa 16 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen dimetyyliformamidi dekantoi-
30 toitiin erilleen suoloista ja liuos haihdutettiin alipaineessa tummaksi öljyksi. Öljy yhdessä suolojen kanssa jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kahdesti vedellä, kyl-
35

lästetyllä ruokasuolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:n avulla ja haihdutettiin, jolloin saatiin harmahtavaa kiinteätä ainetta (20,6 g). Kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaat-
 5 tiin (600 ml) ja käsiteltiin HCl:n etyyliasetaattiliuok-
 sella, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta (20,2 g). Kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metaloli/-
 isopropanoliseoksesta, jolloin saatiin N-[4-[[1-[2-(4-me-
 toksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]-
 metaanisulfonamidi-monohydrokloridia (16,5 g, 36,3 mmol)
 10 valkoisina kiiltävinä hiutaleina; sp. 246 - 247 °C.

Esimerkki 8

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa menetel-
 mää N-[4-[[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]-
 karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidin valmistamiseksi.

15 Välituotetta, N-[4-(4-piperidinyylikarbonyyli)fe-
 nyyli]metaanisulfonamidi-monohydroklorida valmistettiin
 esimerkin 1 mukaisella tavalla.

Lietettä, joka sisälsi N-[4-(4-piperidinyylikarbo-
 nyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia (12,3 g, 38,4 mmol), 1-
 20 bromi-2-(4-fluorifenyyli)etaania (7,8 g, 38,4 mmol) ja
 kaliumbikarbonaattia (7,7 g, 77,0 mmol) N,N-dimetyylifor-
 mamidissa, hämmennettiin argon-kaasun alaisena 100 °C:ssa
 16 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen di-
 metyyliformamidi dekantoitiin erilleen suoloista ja liuos
 25 haihdutettiin öljyksi. Öljy yhdessä suolojen kanssa jaet-
 tiin veden ja kloroformin kesken. Kerrokset erotettiin ja
 vesikerros uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset
 kerrokset kuivattiin $MgSO_4$:n avulla ja haihdutettiin, jol-
 loin saatiin öljyä (18 g). Öljy jaettiin kahdeksi, 9 g:n
 30 suuruiseksi eräksi ja kromatografoitiin peräkkäin käyttäen
 piihappogeeliä ja eluoimalla asetoni:etyyliasetaat-
 ti-(1:4)-seoksella, jolloin saatiin kiinteätä ainetta
 (11,0 g). Kiinteä aine liuotettiin metanoliin (200 ml) ja
 käsiteltiin HCl:n metanoliliuoksella. Koko liuos haihdu-
 35 tettiin ja saatuharmahtava kiinteä aine kiteytettiin

uudelleen metanoli/isopropanoliseoksesta, jolloin saatiin N-[4-[[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]-metaanisulfonamidia (5,94 g valkoisina kiteinä; sp. 230 - 230,5 °C.

5 Esimerkki 9

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa menetelmää N-[4-[hydroksi-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidin valmistamiseksi.

- 10 Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi (5,50 g, 13,2 mmol) esimerkissä 7 kuvatulla tavalla valmistettua N-[4-[[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia (450 ml), lisättiin 0 °C:ssa natriumboorihydridiä (600 mg, 15,9 mmol) yhtenä eränä.
- 15 Lisäksi lisättiin kaksi 600 mg:n suuruista erää natriumboorihydridiä peräkkäin 1,5 tunnin välein ja liuosta hämmennettiin yön yli. Reaktioseos haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi ja sekoitettiin 200 ml:n kanssa laimeata HCl:n vesiliuosta. Vesiliuosneutraloitiin natriumbikarbonaatilla ja uutettiin kolamsta kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:n avulla ja haihdutettiin, jolloin saatiin harmahtavaa kiinteätä ainetta (5,2 g). Kiinteä aine kromatografoitiin käyttäen pihappogeeliä ja eluoimalla asetonilla, jolloin saatiin
- 20 N-[4-[hydroksi-[1-[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia (15,1 g, 12,2 mmol) harmahtavana kiinteänä aineena; sp. 40 - 48 °C.

Esimerkki 10

- 30 Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa menetelmää N-[4-[hydroksi-[1-[3-(fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidin valmistamiseksi.

- 35 Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi (9,50 g, 23,5 mol esimerkissä 8 esitetyllä tavalla valmistettua) N-[4-[[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyy-

li]fenyyli]metaanisulfonamidia metanolissa (500 ml), li-
 sätettiin 0 °C:ssa natriumboorihydridiä (1 g, 26,5 mmol)
 yhtenä eränä. Lisäksi kolme 1 g:n suurista erää natrium-
 boorihydridiä lisättiin peräkkäin tunnin väliajoin ja
 5 liuosta hämmennettiin kuiviin ja kiinteätä ainetta hämmen-
 nettiin HCl:n laimeassa vesiliuoksessa (200 ml). Vesiliuos
 neutraloitiin natriumbikarbonaatilla ja uutettiin kolmasti
 kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin
 MgSO₄:n avulla ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista
 10 kiinteätä ainetta (8,2 g). Kiinteä aine kiteytettiin
 kuudelleen kloroformista, jolloin saatiin valkoisia hiu-
 taleita (5,5 g). Vakoisten hiutaleiden todettiin olevan
 N-[4-[hydroksi-[1-[2-(4-fluorifenyyli)etyyli]-4-piperidi-
 nyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia, joka sisälsi
 15 yhden ekvivalentin kloroformia.

Esimerkki 11

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa,
 jolla valmistetaan N-[4-[[1[2-(3,4-metyleenidioksifenyy-
 li)etyyli]-]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaani-
 20 sulfonamidi-monohydrokloridia.

Lietettä, joka sisälsi N-[4-(4-piperidinyylikarbo-
 nyyli)fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia
 (20,9 g, 65,6 mmol), 1-bromi-2-(3,4-metyleenidioksife-
 nyyli)etaania (15,0 g, 65,5 mool), kaliumbikarbonaattia
 25 (13,1 g, 131 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidia (200 ml),
 hämmennettiin argon-kaasun alaisena 95 °C:ssa 16 tuntia.
 Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen liuos suodatet-
 tiin ja suodos haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Öljy
 jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken, kerrokset ero-
 30 tettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdis-
 tetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kyllästetyllä
 ruokasuolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin
 noin 100 ml:ksi ja kromatografoitiin käyttäen piihappoa
 (100 x 165 mm) ja eluenttina etyyliasetaattia. Sopivat
 35 fraktiot yhdistettiin ja käsi98teltiin kloorivedyllä, jol-

loin saatiin tuotetta (22,0 g, 47,1 mmol) valkoisena kiinteänä aineena. Kiinteätä ainetta kuumennettiin metanolissa palautustislausolosuhteissa ja suodatettiin, jolloin saatiin toivottua tuotetta (15,0 g, 28,0 mmol); sp. 236-
5 237 °C.

Esimerkki 12

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan N-[4-[hydroksi-[1-[2-(3,4-metyleenidioksisfenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]-
10 metaanisulfonamidia.

Lietettä, joka sisälsi esimerkissä 11 kuvatulla tavalla valmistettua N-[4-[[1-[2-(3,4-metyleenidioksisfenyyli)etyyli]-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia (10,2 g, 21,8 mmol) ja me-
15 tanolia (400 ml), käsiteltiin lisäämällä kaliumboorihydridiä (9,6 g, 178 mmol) kahdeksana eränä kolmen päivän kuluessa. Liuos hapotettiin 10 %:isella kloorivetyhapolla ja pH säädettiin arvoon 8 kyllästetyllä natriumbikarbo-
20 naatilla. Tämä vesiliuos väkevöitiin ja sen jälkeen uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaansietkerrokset kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta (7,9 g). Kiinteä aine kromatografoitiin käyttäen piihappoa (75 x 160 mm) ja eluenttina asetonia, jolloin saatiin toivottua tuotetta
25 (4,8 g, 11,1 mmol) valkoisena kiinteänä aineena; sp. 72-73 °C.

Esimerkki 13

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa tapaa, jolla valmistetaan N-[4-[(metoksi-imino)[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli]fenyyli]metaanisulfonamidia.
30

Valmistettiin liuos, joka sisälsi esimerkissä 4 esitettyllä tavalla valmistettua N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi-monohydrokloridia (6,0 g, 14,2 mmol), metoksiamiini-monohydrokloridia (3,0 g, 35,9 mmol) ja ammoniumasetaatia
35

(120 g, 156 mmol) etanolin (90 ml) seoksessa, ja liuosta kuumennettiin palautustislaolosuhteissa 16 tuntia. Liuos jäädytettiin, haihdutettiin ja käsiteltiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Tämä emäksinen vesikerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja käsiteltiin klooriveydillä, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta (6 g). Kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanoli/2-butanoliseoksesta, jolloin saatiin toivottua tuteetta (- 2,3 g, 10,8 mmol) valkosiena, kiteisenä aineena; sp. 234,0 - 234,5 °C.

Esimerkki 14

Tämän esimerkin tarkoituksena on selostaa kaavan I mukaisen 1,4-disubstituoidun piperidinyyliyhdisteen valmistusta, jossa kaavassa symbolin Y merkityksenä on H.

Valmistettiin liuos, joka sisälsi N-[4-[[1-(2-fenylietyyli)-4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamia (32,1 g, 91,6 mmol), väkevää kloorivetyhappoa (300 ml) ja etanolia (300 ml), ja liuosta kuumennettiin palautustislaolosuhteissa 6 tuntia. Jäädytettyä liuosta käsiteltiin 50 %:isella NaOH:lla (200 g), haihdutettiin ja uutettiin kahdesti kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ($MgSO_4$), haihdutettiin ja suodatettiin piihappogeelikerroksen läpi (eluointi asetonilla). Eluentti haihdutettiin ja saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin 4-aminofenyli[1-(2-fenylietyyli)piperidinyyli]metanonia nahanruskeina "keihäinä" (20,3 g, 72 %); sp. 171 - 172 °C.

Esimerkki 15

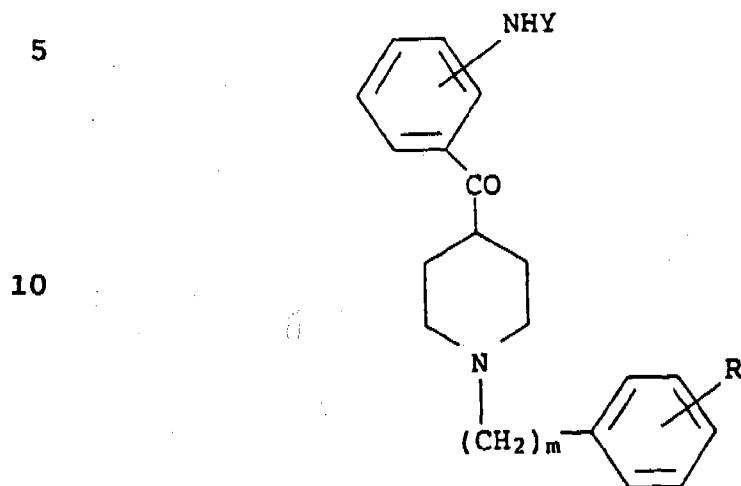
Tämä esimerkki selostaa vähemmän edullista menetelmää kaavan I mukaisen piperidinyyliyhdisteen valmistamiseksi, jossa symbolin Y merkityksenä on H ja symbolin X merkityksenä on CHOH. Lähtöaineen karbonyyliryhmä pelkistettiin ja asetimidiryhmän annettiin hydrolysoitua in situ, eikä pelkistystä ja hydrolyysiä suoritettu erillisinä vaiheina.

Seokseen, joka sisälsi N-[4-[[1-(2-fenyylietyyli)-
4-piperidinyyli]karbonyyli]fenyyli]asetamidia (40,0 g, 115
mmol) metanolissa (900 ml), lisättiin kaliumboorihydridiä
(16 g, 300 mmol) pieninä annoksina 6 tunnin kuluessa. Li
5 sätettiin ml) ja liuosta hämmennettiin 20 tuntia. Lius vä-
kevöitiin ja jaettiin veden ja dikloorimetaanin kesken.
Kerrokset erotettiin, orgaaninen kerros kuivattiin
(MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin. Saatu aine kromato-
grafoitiin käyttäen piihappogeeliä ja eluoimalla metanolin
10 10 %:isella kloroformiliuoksella. Sopivat fraktiot yhdis-
tettiin, haihdutettiin ja saatu kiinteä aine kiteytettiin
uudelleen 2-propanoli/vesiseoksesta, jolloin saatiin α -(4-
aminofenyyli)-1-(2-fenyylietyyli)-4-piperidiinimetanolia
valkoisena kiinteänä aineena (7,5 g, 21 %); sp. 129-
15 130 °C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava

5



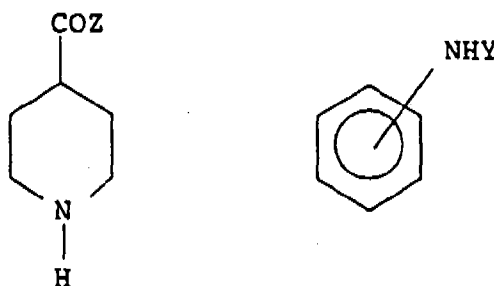
10

15 jossa symbolin Y merkityksenä on H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3, tai $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3; R on joko valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeenit, alemmat alkyyli-ryhmät, alemmat alkoksiryhmät ja vety, tai R on kaksivalenssinen substituentti ja tarkoittaa 3,4-metyleenidioksi- tai 3,4-etyleenidioksiryhmää; m on kokonaisluku 1 - 5; ja mainitun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jonka menetelmän

25

a) suoritetaan Friedel-Craft'in asylointi yhdisteiden kesken, joilla on kaavat:

30



35

joissa Y on sellainen kuin edellä on määritelty ja Z on halogeeni; ja

b) reagoitetaan vaiheessa (a) saatu tuote yhdisteen kanssa, jolla on kaava

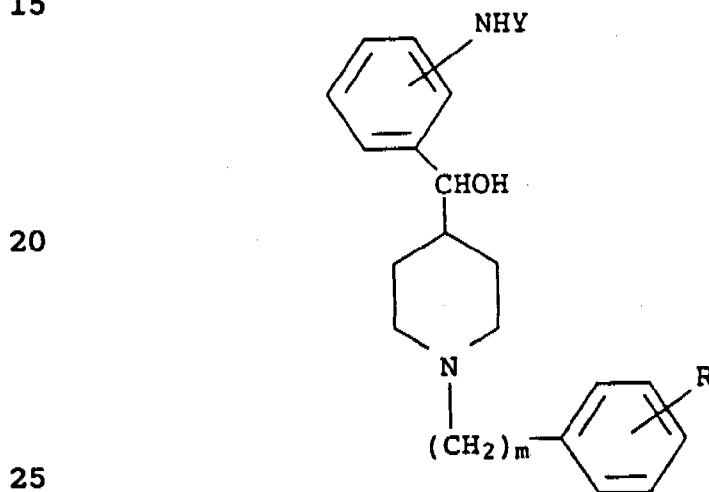


10

jossa R ja m ovat sellaisia kuin edellä on määritelty ja Z on valittu ryhmästä johon kuuluvat Br, Cl tai J.

2. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava

15



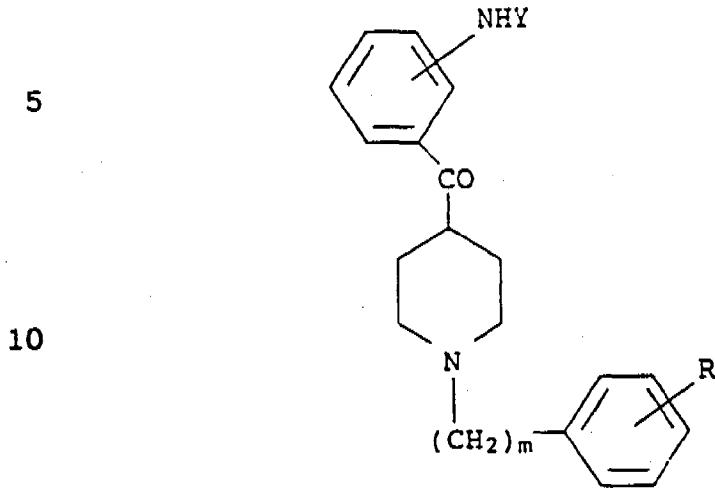
20

25

jossa symbolin Y merkityksenä on H, CO(CH₂)_nCH₃, jossa n on kokonaisluku 0 - 3, tai SO₂(CH₂)_nCH₃, jossa n on kokonaisluku 0 - 3; R on joko valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeenit, alemmat alkyyliryhmät, alemmat alkoksiryhmät ja vety, tai R on kaksivalenssinen substituentti ja tarkoittaa 3,4-metyleenidioksi- tai 3,4-etyleenidioksi-siryhmää; m on kokonaisluku 1 - 5; ja mainitun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jonka menetelmän mukaan,

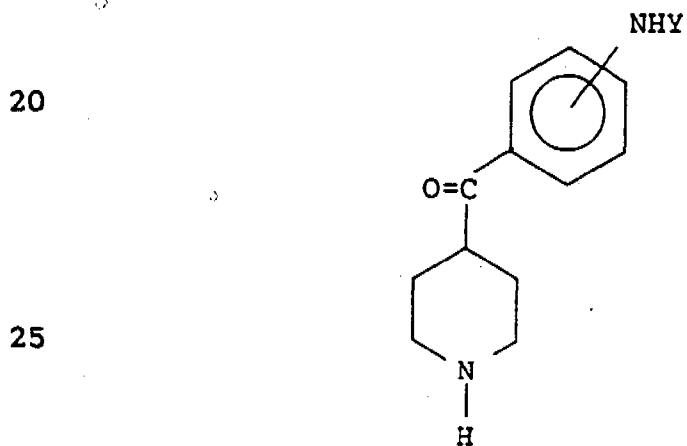
35

a) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



15 jossa Y, m ja R ovat sellaisia kuin edellä on määritelty;
tai

b) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava:

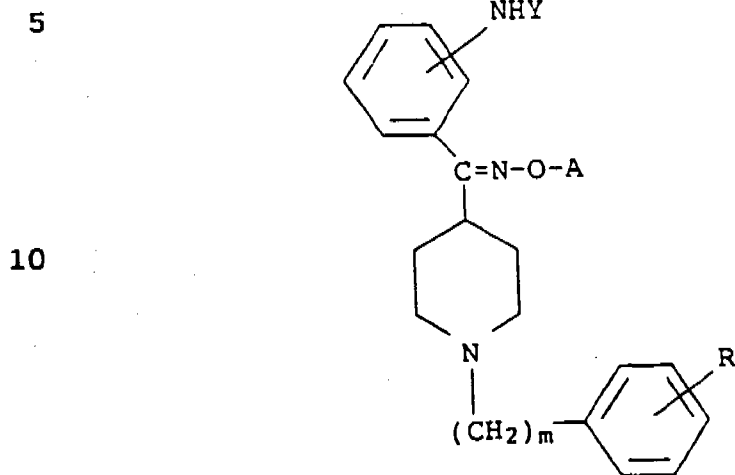


30 jossa Y on sellainen kuin edellä on määritelty, ja reagoi-
tetaan pelkistetty tuote yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R ja m ovat sellaisia kuin edellä on määritelty ja Z on valittu ryhmästä, johon kuuluvat Br, Cl tai J.

3. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava

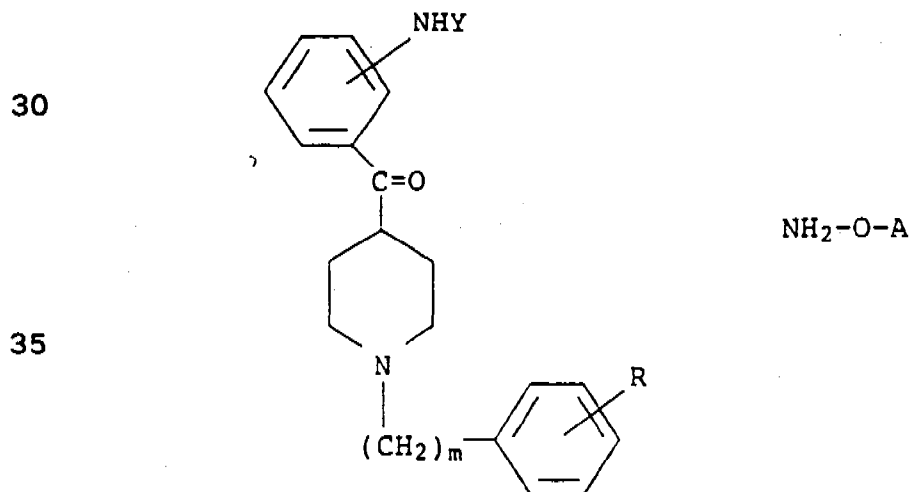


jossa symbolin Y merkityksenä on H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3, tai $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3; A tarkoittaa vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä; R on joko valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeenit, alemmat alkyyliiryhmät, alemmat alkoksiryhmät ja vety, tai R on kaksivalenssinen substituentti ja tarkoittaa 3,4-metyleenidioksi- tai 3,4-metyleenidioksiryhmää; m on kokonaisluku 1 - 5; ja mainitun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jonka menetelmän mukaan:

20

25

a) suoritetaan nukleofiilinen additioreaktio seuraavien yhdisteiden kesken



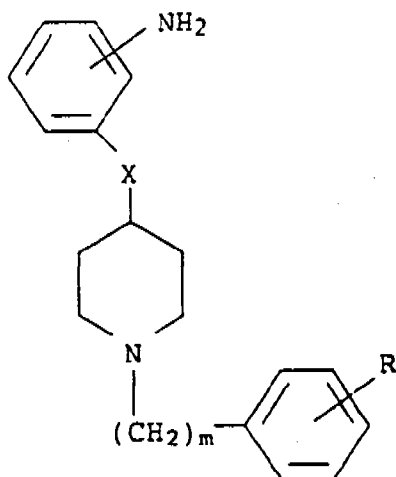
joissa Y, m, A ja R ovat sellaisia kuin edellä on määritelty.

4. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava:

5

10

15



20

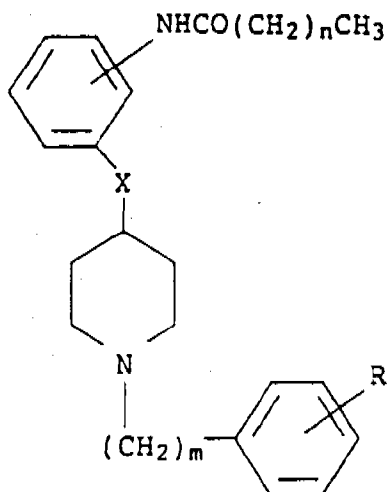
jossa symbolin X merkityksenä on CO, CHOH tai C=N-O-A, jossa A tarkoittaa vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä; R on joko valittu ryhmästä, johon kuuluvat halogeenit, alemmat alkyyli-ryhmät, alemmat alkoksiryhmät ja vety, tai R on kaksivalenssinen substituentti ja tarkoittaa 3,4-metyleenidioksi- tai 3,4-etyleenidioksi-ryhmää; m on kokonaisluku 1-5; ja mainitun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jonka menetelmän mukaan:

25

a) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava

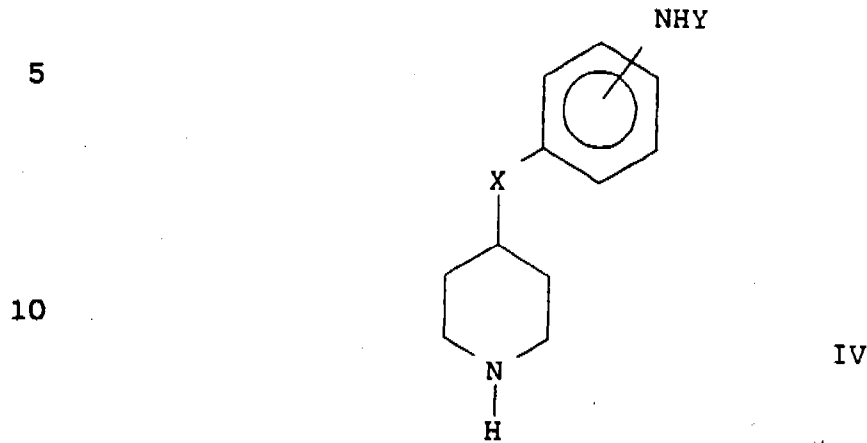
30

35



jossa n on kokonaisluku 0 - 3 ja X, m ja R ovat sellaisia kuin edellä on määritelty.

5. Välituote, jolla on kaava



15 jossa symbolin merkityksenä on H, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3 tai $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa n on kokonaisluku 0 - 3; ja symbolin X merkityksenä on CO, CHOH tai C=N-O-A, jossa A tarkoittaa vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, sillä ehdolla, että Y ei ole $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, jossa X on CO tai CHOH.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

462801 (CO7D 21/22)

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP -N- 235 752 (LOFD 21/20)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts vol 100, (1954), 15552a

Riitta Santala

Allekirjoitus