

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164546 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0878/81	(51) Int.Cl.5	C 07 D 211/58
(22) Indleveringsdag: 26 feb 1981		C 07 D 211/72
(41) Alm. tilgængelig: 02 sep 1981		C 07 D 401/02
(44) Fremlagt: 13 jul 1992		C 07 D 405/02
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 409/12
(30) Prioritet: 01 mar 1980 GB 8007048 22 aug 1980 GB 8027435		//(C 07 D 401/02,
(71) Ansøger: *JOHN WYETH & BROTHER LIMITED; Huntercombe Lane South; Taplow, Maidenhead; Berkshire, GB		C 07 D 211:00,
(72) Opfinder: John Leheup *Archibald; GB, Terence James *Ward; GB		C 07 D 213:00)
		(C 07 D 401/02,
		C 07 D 211:00,
		C 07 D 215:00)
		(C 07 D 405/02,
		C 07 D 211:00,
		C 07 D 307:00)
		(C 07 D 405/02,
		C 07 D 211:00,
		C 07 D 319:00)
		(C 07 D 409/12,
		C 07 D 211:00,
		C 07 D 333:00)

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

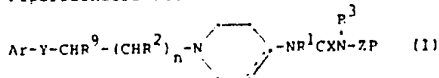
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-substituerede piperid-4-yl-urinstof- og -thiourinstof-derivater

(56) Fremdragne publikationer

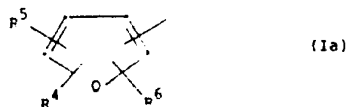
DK ans. nr. 5136/78
 DE off.g.skrift nr. 2816884
 FR off.g.skrift nr. 2287228
 US pat. nr. 4073790, 4235915
 Andre publikationer: Chemical Abstr. 88, 1978, 22640c
 Chemical Abstr. 78, 1973, 159433a

(57) Sammendrag: 878-81

Piperidinderivater med den almene formel



eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf, i hvilken formel den stiplede linie repræsenterer en eventuel binding. Ar er et ringsystem med formelen

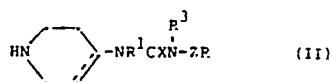


hvor O betyder O, S, -CR⁷=CR⁸-, -N=CR⁸- eller -N=N-, R⁴, R⁵ og R⁶, samt R⁷ og R⁸, når disse findes, hver især betyder hydrogen eller en substituent valgt blandt lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkoxy, NO₂, NH₂, halogen-lavere alkyl, hydroxy-lavere alkyl, amino-lavere alkyl.

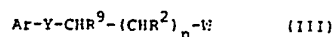
fortsættes

DIN I UDTAG

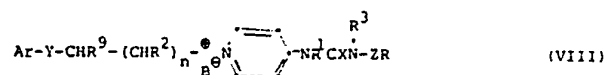
substitueret amino, lavere alkoxy-carbonyl, cyano, CONH_2 og hydroxy, og hvor vderligere enten R^4 og R^5 , når de er nabostillede, eller R^6 og R^8 , når de er nabostillede, sammen med de carbonatomer, hvortil de er knyttet, også betyder en kondenseret fem- eller seks-leddet carbocyclisk eller heterocyclisk ring, som eventuelt bærer én eller flere af de ovenfor definerede substituentter, R er et eventuelt substitueret aryl- eller heteroarylradikal eller et cycloalkylradikal indeholdende 5-7 carbonatomer, R^1 , R^2 , R^3 og R^9 er hver især hydrogen eller en lavere alkylgruppe, n er 0 eller 1, X er =O, =S eller =NH, Y er -O- eller en direkte binding, og Z er -CO- eller -CH₂-, idet dog Y er -O-, når Ar er usubstitueret phenyl, og R^9 er hydrogen, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen



med en forbindelse med formlen



hvor W er en udskiftelig gruppe, eller ud fra tilsvarende hidtil ukendte forbindelser, der i stedet for $\text{N}(\text{R}^3)\text{ZR}$ har -NH_2 , eller ved reduktion af hidtil ukendte pyridiniumforbindelser med formlen



hvor B^{\ominus} er en anion, eller ved flere andre tilsvarende fremgangsmåder, hvor opbygningen af molekylet ligeledes sker ud fra passende udgangsmaterialer.

Forbindelserne (I) udviser psykotropisk aktivitet og er bl.a. i stand til at inhibere p-chloramfetamin-induceret hyperaktivitet.

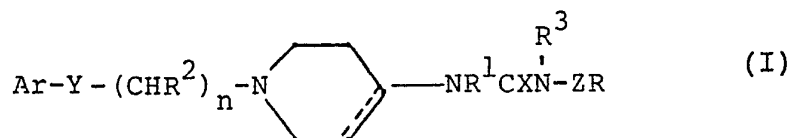
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1-substituerede piperid-4-yl-urinstof- og -thiourinstof-derivater med den i krav 1 angivne almene formel (I) og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Nærmere betegnet angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af piperidinourinstoffer og thiourinstoffer, som udviser farmaceutisk aktivitet, især psykotropisk aktivitet ved farmakologiske standard-testmetoder, og er potentielt anvendelige som antidepressive midler. Almindeligvis er forbindelserne specifikke inhibitorer for 5-hydroxytryptamin-genoptagelse in vitro og in vivo og kan derfor også være anvendelige til hvilke som helst andre terapeutiske formål, hvor en sådan farmakologisk specifitet kan være fordelagtig.

I DK-ansøgning nr. 5136/78 er der beskrevet en lille gruppe af 1-[1-(indol-3-ylmethyl)-piperid-4-yl]-3-benzoyl- (og thenoyl)urinstoffer og -thiourinstoffer, som har psykotropisk virkning og er af værdi som antidepressive midler. Denne gruppe af forbindelser udgør en del af en større gruppe af antihypertensive og hypotensive midler.

De omhandlede forbindelser har formlen

25

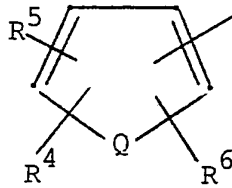


30

i hvilken formel den stiplede linie repræsenterer en eventuel binding, Ar er et ringsystem med formlen

35

2



(Ia)

5

hvor Q betyder O, S, $-CR^7=CR^8-$ eller $-N=CR^8-$, R^4 , R^5 og R^6
 samt R^7 og R^8 , når disse forefindes, hver især betyder hy-
 drogen eller en substituent valgt blandt halogen, C_{1-6} -alkyl,
 C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkoxy, NO_2 , NH_2 , halogen- C_{1-6} -alkyl,
 10 hydroxy- C_{1-6} -alkyl, amino- C_{1-6} -alkyl, mono- og di- C_{1-6} -al-
 kylamino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, ureido, C_{1-6} -alkylsul-
 fonamido, di- C_{1-6} -alkylsulfonlamino, C_{1-6} -alkoxycarbonyl,
 cyano, $CONH_2$ og hydroxy, og hvor yderligere R^4 og R^5 , når
 de er nabostillede, eller R^6 og R^8 , når de er nabostillede,
 15 sammen med de carbonatomer, hvortil de er knyttet, også kan
 betyde en kondenseret 5- eller 6-leddet, carbocyclisk eller
 heterocyclisk ring indeholdende 1 eller 2 heteroatomer valgt
 blandt oxygen, nitrogen og svovl, hvilken ring eventuelt
 bærer én eller flere af de ovenfor definerede substituer,

20 idet dog den ene ring i Ar, når betydningen er et kondenseret
 ringsystem, altid er en benzenring, R betyder en phenyl-,
 pyridyl-, furyl- eller thienylgruppe, som eventuelt er sub-
 stitueret med én eller flere substituer som defineret
 ovenfor for R^4 , R^1 , R^2 og R^3 hver især betyder hydrogen
 25 eller C_{1-6} -alkyl, n er 1 eller 2, X betyder =O eller =S, Y
 betyder -O- eller en direkte binding, og Z betyder -CO-
 eller $-CH_2-$, idet dog (i) Y betyder -O-, når Ar betyder
 usubstitueret phenyl, og (ii) R^1 betyder hydrogen, når Z
 betyder $-CH_2-$, og Ar betyder phenyl eller pyridyl, som begge
 30 kan være substitueret.

Alkyl- og alkoxygrupperne indeholder fortrinsvis 1-4 carbonatomer.

Som eksempler på alkylgrupper skal nævnes methyl,
 ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, neo-pentyl og n-
 35 -hexyl. Som eksempler på alkoxygrupper skal nævnes methoxy,
 ethoxy, isopropoxy, butoxy og hexoxy. Som eksempler på
 cycloalkylgrupper skal nævnes cyclohexyl og cyclopentyl.

0

"Hydroxy-alkyl" indebefatter grupper såsom $\text{HO}(\text{CH}_2)_m-$, hvor m er 1-4, f.eks. hydroxymethyl eller hydroxyethyl.

5

Som eksempler på alkylamino- og di-alkylamino-grupper skal nævnes $\text{MeNH}-$, $\text{EtNH}-$, dimethylamino, isopropylamino og butylamino.

Som eksempler på alkenylgrupper skal nævnes vinyl, propenyl, but-1-enyl og but-2-enyl.

10

Som eksempler på halogen-alkylgrupper skal nævnes chlorethyl og trifluormethyl.

"Aminoalkyl" indbefatter grupper såsom $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_m-$, hvor m er 1-4, f.eks. aminomethyl eller aminoethyl.

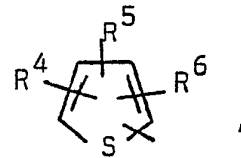
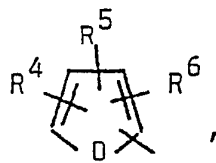
Som eksempler på alkoxy-carbonylgrupper skal nævnes methoxy- og ethoxycarbonyl.

15

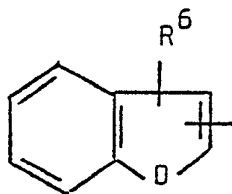
Foretrukne halogensubstituent er chlor og brom.

Som eksempler på gruppen Ar, når Q betyder O eller S, skal nævnes

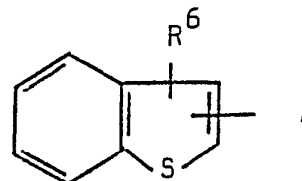
20



25



og

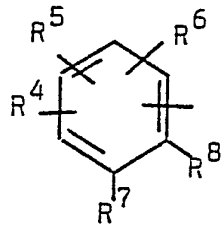


30

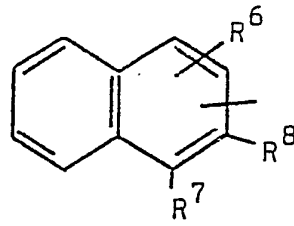
især furan-2-yl, thiophen-2-yl, benzo[b]furan-3-yl, benzo[b]thiophen-3-yl. Som eksempler på Ar, når Q betyder $-\text{CR}^7 = \text{CR}^8-$, skal nævnes

35

0

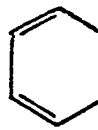


og



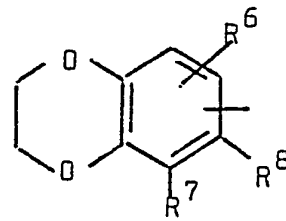
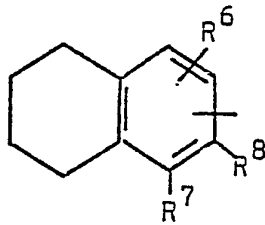
5

(dvs. R⁴ og R⁵ er

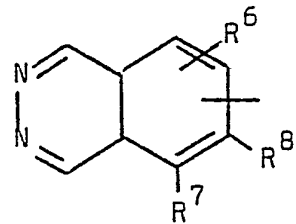
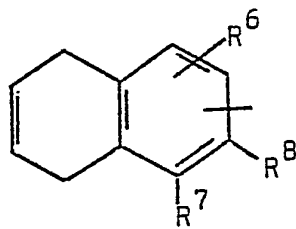


),

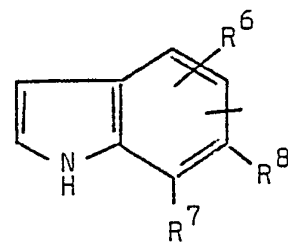
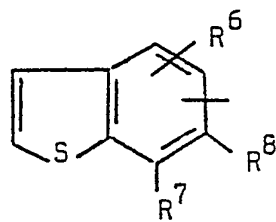
10



15

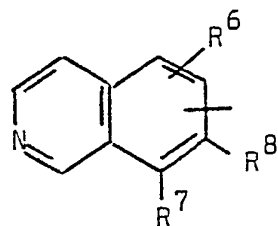


20

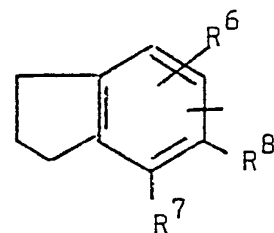


25

30



og

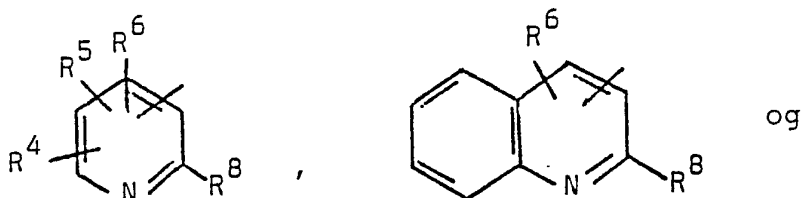


35

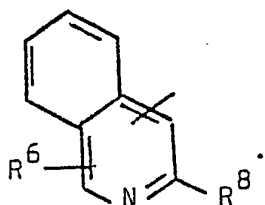
0

Eksempler på gruppen Ar, når Q er $-N=CR^8-$, er

5



10



15

Når gruppen Ar betyder monosubstitueret phenyl eller pyridyl, kan den f.eks. være 4-tert.-butylphenyl, 4-cumenyl, 4-n-butoxyphenyl, 4-nitrophenyl, 4-dimethylaminophenyl, 3-vinylphenyl, 3-methylpyrid-2-yl, 4-methylpyrid-2-yl, 4-methylpyrid-3-yl, 4-chlorpyrid-2-yl, 2-methylpyrid-4-yl eller 2-brompyrid-4-yl. Når gruppen Ar er multisubstitueret phenyl eller pyridyl, kan den f.eks. betyde 3,4-dichlorphenyl, 3,4,5-trimethylphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3,4-dichlor-2-methylphenyl, 2,3-diethylphenyl, 3-methyl-4-vinylphenyl, 2,4-dichlorpyrid-6-yl, 2,4-dimethylpyrid-6-yl. Som eksempler på gruppen Ar, når phenyl har en kondenseret 5- eller 6-leddet, carbocyclisk eller heterocyclisk ring, skal nævnes naphth-1-yl, naphth-2-yl, benzo[1,4]dioxan-6-yl, 3,4-methylen-dioxyphenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-6-yl, 1,4-dihydronaphth-6-yl, benzo[b]thiophen-6-yl, indol-6-yl, benzo[b]furan-6-yl, quinol-6-yl og quinol-5-yl. Som eksempler på gruppen Ar, når pyridyl har en kondenseret 5- eller 6-leddet, carbocyclisk ring, skal nævnes quinol-4-yl, quinol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinol-4-yl eller 5,6,7,8-tetrahydro-quinol-2-yl. Som eksempler på sådanne grupper, når de er substitueret i

35

0 den kondenserede ring, skal nævnes 6-methoxy-naphth-2-yl, 7-methoxy-naphth-2-yl og 4-methylnaphth-2-yl. Foretrukne kondenserede heterocycliske "Ar"-ringe har oxygen, nitrogen eller svovl som heteroatom(er).

5 Gruppen R er eksemplificeret ved arylradikaler, såsom phenyl, der kan være substitueret med de under R⁴ anførte substituentter, f.eks. methyl (såsom 4-methyl), ethyl, propyl, nitro (såsom 3- eller 4-nitro), hydroxy (såsom 4-hydroxy), methoxy, ethoxy, fluor, brom eller 10 chlor (såsom 3,4-dichlor). Heteroarylradikaler for R indbefatter thienyl (f.eks. thien-2-yl), furyl (f.eks. fur-2-yl) og pyridyl (f.eks. pyrid-2-yl), hvilke radikaler kan være substitueret som beskrevet ovenfor for phenylradikalet Ar.

15 Foretrukne værdier for Ar er phenyl substitueret med én eller flere alkyl- eller alkoxygrupper med 2 eller flere carbonatomer, f.eks. 4-ethylphenyl, 3,4-dimethylphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, phenyl med en kondenseret 5- eller 6-leddet carbocyclisk ring, f.eks. naphth-1-yl, 20 naphth-2-yl, hvilke grupper eventuelt kan være substitueret med C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, halogen, nitro, trifluormethyl, amino, C₁₋₆-alkylamino (f.eks. methylamino), di-C₁₋₆-alkylamino (f.eks. dimethylamino) og cyano.

25 n betyder fortrinsvis 1, R² hydrogen eller methyl, og R¹ hydrogen. X betyder fortrinsvis oxygen.

Z er fortrinsvis -CO-, og R phenyl eller phenyl substitueret i 4-stillingen med C₁₋₆-alkoxy, f.eks. methoxy.

Y er fortrinsvis en direkte binding.

30 Når Z er -CH₂-, er R fortrinsvis phenyl.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(naphth-1-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[4-isopropylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 35 1-benzoyl-3-[1-(5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof,

0 l-benzoyl-3-[1-(3,4-dimethylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof,
 l-benzoyl-3-[1-(indan-5-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof,
 l-benzoyl-3-[1-(1-(naphth-2-yl)ethyl)piperid-4-yl]urinstof
 og l-benzoyl-3-[1-(4-ethylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof.

5 Eksempler på farmaceutisk acceptable syreadditions-
 salte er sådanne dannet ud fra uorganiske og organiske
 syrer og specielt farmaceutisk acceptable syreadditions-
 salte, såsom hydrochloridet, hydrobromidet, hydroiodidet,
 sulfatet, nitratet, phosphatet, sulfonatet (såsom methan-
 sulfonatet og p-toluensulfonatet), acetatet, maleatet,
 10 citratet, fumaratet, tartratet, malonatet og formiatet.

Forbindelser med formlen (I) testes for psyko-
 tropisk aktivitet ved deres evne til at inhibere p-chlor-
 amphetamin (pCA)-induceret hyperaktivitet og/eller deres
 15 evne til at inhibere 5-hydroxytryptamin (5-HT)-optagelse
 i hjerneskiver.

Følgende test-procedure anvendes til undersøgelse
 for evne til at inhibere p-chloramphetamin-induceret hyper-
 aktivitet.

20 Tre grupper på hver 4 hun-mus (vægt: 20-24 g) mod-
 tager testforbindelserne (50 mg/kg po) og en fjerde grup-
 pe det fornødne rumfang bærestof. 30 Minutter senere gives
 alle dyrene 20 mg/kg p-chloramphetamin (pCA) ip. Musene
 i de fire grupper anbringes straks i firkantede plastbure
 25 i aktivitetskontrolanordninger, og deres motoriske aktivi-
 tet registreres i perioden 10-30 minutter post pCA.
 Denne fremgangsmåde gentages endnu tre gange, således at
 der anvendes fire grupper mus pr. behandling, og hver
 aktivitetskontrolanordning anvendes ved alle behandlinger
 30 på skift. Inhiberingen af pCA-induceret hyperaktivitet
 beregnes således:

$$\frac{C - T}{C} \quad 100\%$$

35 hvor C = gennemsnitsaktiviteten for kontrolgrupper 10-30 mi-
 nutter post pCA.

0 T = gennemsnitsaktiviteten for behandlede grupper 10-30
minutter post pCA.

Denne test anvendes som en in vivo bedømmelse
til påvisning af 5-hydroxytryptaminoptagelses-inhibitorer.

5 Forbindelser, som giver >50% inhibering betragtes
som værende af speciel interesse. Ved en sådan test er
følgende forbindelser specielt aktive:

	<u>Forbindelse</u>	<u>% Inhibering af pCA-induceret hyperaktivitet</u>
10	1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)- -piperid-4-yl]urinstof	67,5%
	1-Benzoyl-3-[1-(naphth-1-ylmethyl)- -piperid-4-yl]urinstof	56,4%
15	1-Benzoyl-3-[1-(4-isopropylbenzyl)- -piperid-4-yl]urinstof	49%
	1-Benzoyl-3-[1-(5,6,7,8-tetrahydro- naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof	69,4%, 73,5%
	1-Benzoyl-3-[1-(3,4-dimethylbenzyl)- -piperid-4-yl]urinstof	68,9%
20	1-Benzoyl-3-[1-(indan-5-ylmethyl)- -piperid-4-yl]urinstof	59,3%
	1-Benzoyl-3-[1-(1-naphth-2-ylethyl)- piperid-4-yl]urinstof	71,7%
	1-Benzoyl-3-[1-(4-ethylbenzyl)-pipe- rid-4-yl]urinstof	72,9%

25 Forbindelser med formlen (I) testes for evne til at
inhibere 5-hydroxytryptamin (5-HT)-optagelse i hjerneskiver
ved den i det følgende beskrevne metode:

Forsøgsforbindelsens virkninger på den neuronale
optagelse af 5-hydroxytryptamin i hjernebarkskiver frem-
30 stillet ud fra rottehjerne påvises i overensstemmelse med
fremgangsmåden ifølge Snyder, Green og Hendley, Kinetics
of H³-norepinephrine accumulation into slices from different
regions of the rat brain (J. Pharm. exp. Therap. 164: 90-102)
(1968). Koncentrations-responskurver fås for både forsøgs-
35 forbindelsen og for standardreagenset imipramin. Forsøgs-

0 forbindelsens styrke udtrykkes i forhold til imipraminets styrke. Således er styrkeforholdet for forsøgsforbindelsen =

$$\frac{\text{Molkoncentration af imipramin tilvejebringende 50\% inhibering af 5HT-optagelse}}{\text{Molkoncentration af forsøgsforbindelse tilvejebringende 50\% inhibering af 5HT-optagelse}}$$

5 Forbindelser, med hvilke der ikke opnås 50%'s inhibering, betragtes som værende inaktive.

I en sådan test er forbindelsen 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof specielt aktiv med et styrkeforhold på 8,8 (imipramin = 1,0).

10 In vivo inhibering af 5HT-optagelse påvises ligeledes for forbindelser ifølge opfindelsen ved en fremgangsmåde indbefattende 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP)-induceret adfærdssyndrom. Mus, som har fået en høj dosis af 5-HTP, udviser et adfærdssyndrom bestående af rysten, abduktion af baglemmerne, lateral hovedvirren samt træden med forpoterne. Foruden disse tegn udviser rotter også trækninger i hovedet og cirkulerende adfærd. I de følgende forsøg siges syndromet at være til stede, hvis mus udviser mindst 3 og rotter mindst 4 af disse tegn. Når dyrene gives en lav dosis 5-HTP, som ikke i sig selv fremkalder syndromet, kan det fremkaldes ved forbehandling med 5HT-optagelses-inhibitorer. Denne test kan således anvendes som indikation for in vivo-inhibering af 5HT-optagelse.

25 a) Dosis/respons-forsøg med mus

Grupper på 12 (2 undergrupper på hver 6) hunmus (18-22 g) anvendes pr. dosis, idet hver gruppe holdes i et separat bur under forsøget. Mus doseres p.o. med enten testforbindelse eller bærestof (0,5% HPMC), og 30 minutter senere modtager de en tærskeldosis af 5-HTP (80 mg/kg i.p.) og anbringes i perspex-cylindere (diameter: 30,5 cm). Efter yderligere 20 minutter iagttages musene i 5 minutter for tilstedeværelse eller fraværelse af syndromet.

0 Den dosis, der fremkalder syndromet hos 50% af musene, beregnes ved anvendelse af metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon, J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949).

5 b) Dosis/respons-forsøg med rotter

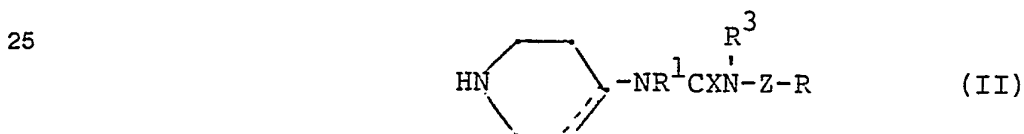
Grupper på hver 6 han-rotter (150 g) doseres med testforbindelse suspenderet i HPMC. 30 Minutter senere gives rotterne 5-HTP (70 mg/kg i.p.), og antallet af tegn/rotte registreres 20-35 minutter post 5-HTP.

10 Der foretages lineær regressionsanalyse af resultaterne, og ED₅₀-værdien beregnes ud fra denne.

De for 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof (A) og for det antidepressive stof clomipramin fundne resultater er vist i det følgende:

<u>Forbindelse</u>	ED ₅₀ -værdier for forstærkning af 5-HTP-syndrom i:	
	<u>Mus (mg/kg po)</u>	<u>Rotter (mg/kg ip)</u>
A	7,2	5,3
Clomipramin	18	39,2

20 De her omhandlede forbindelser med formlen (I) fremstilles ved opbygning af molekylet fra de egnede udgangsmaterialer ved kendte reaktioner. Ved en første fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen (I) omsættes således en forbindelse med formlen



hvor den stiplede linie, R, R¹, R³, Z og X har de i forbindelse med formel (I) anførte betydninger, med en forbindelse med formlen

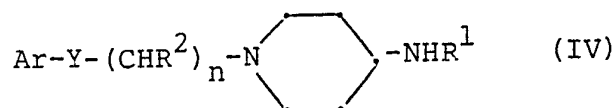


hvor Ar, Y, n og R² har de ovenfor anførte betydninger, og W betegner en udskiftelig gruppe, såsom halogen (f.eks. chlor, brom eller iod), et organisk sulfonyloxylradikal (f.eks. tosyloxy eller mesyloxy) eller et radikal med formlen -OSO₂OR⁴, hvor R⁴ er Ar-Y-(CHR²)_n-, dvs. et sulfat.

35

0 Omsætningen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af en base, f.eks. kaliumcarbonat eller triethylamin, eller også kan reaktionen gennemføres ved opvarmning i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. toluen.

5 Ved en anden almindelig fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (I), hvor R^3 er hydrogen, omsættes en forbindelse med formlen

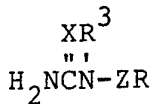


hvor Ar, Y, R^1 , R^2 og n har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med formlen



hvor R, Z og X har de ovenfor anførte betydninger. En sådan reaktion kan gennemføres ved stuetemperatur. Udgangsmaterialerne med formlen (IV), hvor R^1 er hydrogen, kan fremstilles ved de i GB-patentskrift nr. 1.345.872 beskrevne metoder. Udgangsmaterialerne med formlen (IV), hvor R^1 er alkyl, kan fremstilles ved alkylering af tilsvarende forbindelser med formlen (IV), hvor R^1 er hydrogen, eller ved metoder, der er analoge med de i GB-patentskrift nr. 1.345.872 beskrevne.

25 Ved en yderligere fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (I) omsættes en forbindelse med den ovenfor anførte formel (IV) med en forbindelse med formlen



hvor R, R^3 , Z og X har de ovenfor anførte betydninger, hvorpå produktet eventuelt omdannes til et syreadditions-salt.

35 Denne fremgangsmåde kan gennemføres i fraværelse af opløsningsmiddel, men gennemføres sædvanligvis ved opvarmning af reaktanterne i nærværelse af et egnet indifferent organisk opløsningsmiddel, f.eks. toluen, pyri-

0 din, xylen, chlorbenzen, dimethylformamid eller dioxan.
 Pyridin er det foretrukne opløsningsmiddel. Det er ofte
 hensigtsmæssigt at tilbagesvale reaktanterne i opløs-
 ningsmidlet, indtil reaktionen er fuldstændig. Der kan
 5 opnås høje udbytter, f.eks. 80-90%. Opløsningsmidlet
 har fortrinsvis et kogepunkt på over 100°C.

Det foretrækkes at anvende ækvimolære mængder
 af reaktanterne.

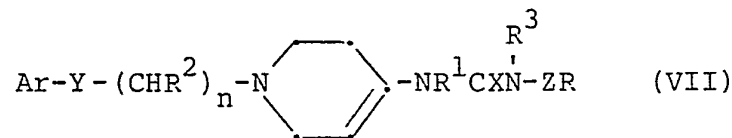
Ved endnu en fremgangsmåde til fremstilling af
 forbindelser med den ovenfor anførte formel (I), hvor
 10 Z er -CO-, acyleres en forbindelse med formelen



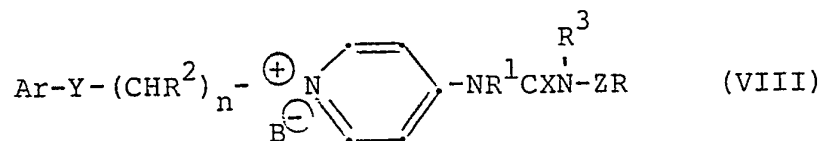
15 hvor den stiplede linie, Ar, X, Y, R², R³, n og R¹
 har de ovenfor anførte betydninger, med et acylerings-
 middel indeholdende gruppen -COR. Eksempler på acylerings-
 midler er reaktive derivater af syrer med formelen RCOOH,
 såsom syrehalogeniderne (f.eks. chlorid eller bromid)
 20 samt anhydridet eller aktiverede estere som anvendt i
 peptidkemien. Andre acyleringsmetoder er velkendte inden
 for teknikken, såsom de, ved hvilke der anvendes kob-
 lingsmidler, såsom carbodiimider, f.eks. dicyclohexyl-
 carbodiimid.

25 Forbindelser med formelen (VI) kan fremstilles ved
 hydrolyse af forbindelser med formelen (I), hvor Z er -CO-.

Forbindelser med formelen (I) kan også fremstil-
 les ved reduktion af en forbindelse med formelen



eller



0 i hvilke formler Z, X, Ar, Y, n, R, R¹, R², og R³ har
 de ovenfor anførte betydninger, og B⁻ er en anion, f.eks.
 en halogenidion. F.eks. fås der ved katalytisk hydroge-
 nering, når X = O, f.eks. i nærværelse af en Raney-nikkel-
 eller en platinkatalysator, piperidinformbindelser med
 5 formlen (I). Reduktionen kan også gennemføres ved en frem-
 gangsmåde beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.542.137. Ved
 en sådan reduktionsproces anvendes et alkalimetallborhydrid
 i en sekundær alkanol med 3-5 carbonatomer, f.eks. iso-
 propanol. Alternativt, fås der ved reduktion af forbin-
 10 delser med formlen (VIII) under anvendelse af et alkali-
 metallborhydrid i methanol, dehydropiperidinformbindelser
 med formlen (I).

Ved en yderligere fremgangsmåde til fremstilling
 af en forbindelse med formlen (I) omsættes en forbindelse
 15 med formlen

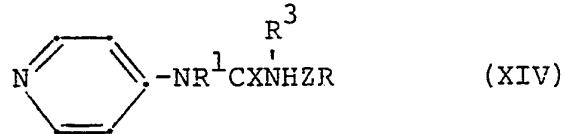


20 hvor Ar, Y, n og R² har de ovenfor anførte betydninger,
 med en forbindelse med formlen (II), når X = O, i nærvæ-
 relse af en katalysator, f.eks. en nikkelkatalysator,
 såsom Raney-nikkel.

Når der én gang er fremstillet en forbindelse
 med formlen (I) med en reaktiv substituentgruppe, kan
 denne forbindelse omdannes på kendt måde til andre for-
 25 bindelser med formlen (I). F.eks. når Ar er en gruppe med
 en alkoxy- eller aryl-alkoxy-substituent på en aromatisk
 ring, kan der ved dealkylering fremstilles en tilsvarende
 forbindelse med formlen (I), hvor Ar bærer en hydroxy-
 substituent. Når Ar er en gruppe med nitro på en aroma-
 30 tisk ring, kan nitrogruppen ved reduktion (f.eks. kataly-
 tisk hydrogenering) omdannes til en aminogruppe. Sådan-
 ne aminogruyper kan være acylerede.

De ovenfor beskrevne fremgangsmåder kan også ind-
 befatte omdannelse af et syreadditionssalt til den fri
 35 baseform eller vice versa.

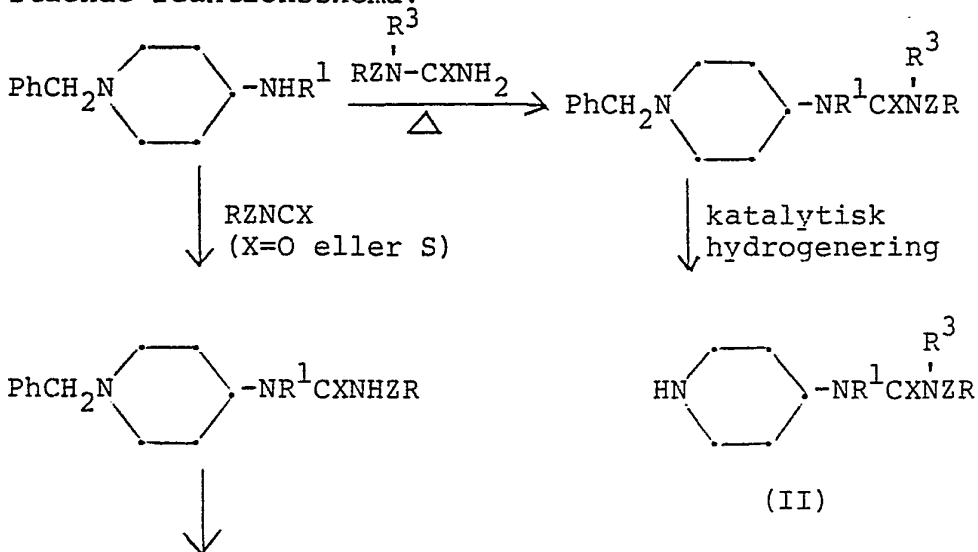
De ved de ovenfor beskrevne fremgangsmåder anvendte udgangsmaterialer er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved analoge fremgangsmåder. F.eks. kan en forbindelse med formlen (II), hvor $X=O$, fremstilles ved reduktion af den tilsvarende forbindelse med formlen



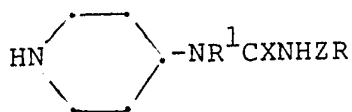
f.eks. under anvendelse af katalytisk hydrogenering. Forbindelser med formlen (XIV), hvor R^3 er H, og X er O eller S, kan fremstilles ved omsætning af et 4-aminopyridin med en forbindelse med formlen $RZNCX$. Forbindelser med formlen (I) eller (XIV), hvor Z er $-\text{CO}-$, og R^3 er alkyl, kan fremstilles ved alkylering af en tilsvarende forbindelse med formlen (I) eller (XIV), hvor R^3 er hydrogen (f.eks. under anvendelse af et alkalimetallhydrid og et alkylhalogenid).

Forbindelser med formlen (VIII) kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen (III), hvor W er halogen, specielt brom, med en forbindelse med formlen (XIV).

To almindelige reaktioner til fremstilling af udgangsmaterialer med formlen (II) er illustreret i nedenstående reaktionsskema:



0



5

(II) X=O eller S

Om nødvendigt, kan de reaktive substituentgrupper i enhver af de ovenfor beskrevne reaktioner være blokeret under reaktionen og frigøres på et senere trin. For eksempel kan en aminosubstituent være beskyttet af en benzyloxy-carbonylgruppe, som kan fjernes under anvendelse af H₂/Pd ved reaktionens afslutning. Dehydropiperidinforbindelser med formlen (I) (hvor den eventuelle binding er til stede), er ligeledes anvendelige som intermediater til fremstilling af piperidiner med formlen (I), som om-

15 dannes ved reduktion. Acylurinstofforbindelser med formlen (I) er ligeledes anvendelige som intermediater til fremstilling af andre acylurinstofforbindelser med form-

20 len (I) ved hydrolyse til dannelse af urinstoffet med formlen (VI) og re-acylering.

De her omhandlede forbindelser med formlen (I) anvendes som aktiv bestanddel i farmaceutiske præparater. Den aktive forbindelse kan eventuelt være findelt. Foruden

25 den aktive bestanddel indeholder præparaterne også et farmaceutisk acceptabelt bærestof. Der kan anvendes et vilkårligt egnet kendt bærestof til fremstilling af de farmaceutiske præparater. I sådanne præparater kan bærestoffet være fast, flydende eller en blanding af et fast

30 og flydende bærestof. Faste præparater indbefatter pulvere, tabletter og kapsler. Et fast bærestof kan være ét eller flere stoffer, som også kan virke som smagsstof, smøremiddel, opløseliggørende middel, suspenderingsmiddel, bindemiddel eller tabletdisintegreringsmiddel. Det faste

35 bærestof kan også være et indkapslingsmateriale. I pulvere er bærestoffet et findelt fast stof, som foreligger i blanding med den findelte aktive bestanddel. I tablet-

0 ter er den aktive bestanddel blandet med et bærestof, som
har de nødvendige bindingsegenskaber, i passende mængder
og komprimeret i den ønskede form og størrelse. Pulverne
og tabletterne indeholder 5-99, fortrinsvis 10-80% aktiv
5 bestanddel.

Egnede faste bærestoffer er magnesiumcarbonat, mag-
nesiumstearat, talkum, sukker, lactose, pectin, dextrin,
stivelse, gelatine, tragant, methylcellulose, natrium-
carboxymethylcellulose, lavt-smeltende voks samt kakaosmør.
10 Ved udtrykket "præparat" skal også forstås præparater
af en aktiv bestanddel med et indkapslingsmateriale som
bærestof til dannelse af en kapsel, hvori den aktive
bestanddel (med eller uden andre bærestoffer) er omgivet
af bærestoffet, som således er i forbindelse med det.
15 På tilsvarende måde er oblatkapsler indbefattet.

Sterile præparater i flydende form indbefatter
sterile opløsninger, suspensioner, emulsioner, siruper og
eliksirer. Den aktive bestanddel kan være opløst eller
suspenderet i et farmaceutisk acceptabelt, sterilt fly-
dende bærestof, såsom sterilt vand, et sterilt organisk
20 opløsningsmiddel eller en blanding af disse. Fortrinsvis
er et flydende bærestof et sådant, der er egnet til
parenteral injektion. Hvor den aktive bestanddel er til-
strækkelig opløselig, kan den være opløst i normal salt-
25 opløsning som bærestof. Hvis den er for uopløselig til
dette, kan den ofte være opløst i et egnet organisk op-
løsningsmiddel, f.eks. vandig propylenglycol eller poly-
ethylenglycolopløsninger. Vandig propylenglycol indehol-
dende 10-75 vægtprocent af glycolen er sædvanligvis vel-
30 egnet. I andre tilfælde kan der fremstilles præparater
ved at dispergere den findelte aktive bestanddel i van-
dig stivelse eller natriumcarboxymethylcelluloseopløsning
eller i en passende olie, f.eks. arachisolie. Flydende
farmaceutiske præparater, som er sterile opløsninger
35 eller suspensioner, kan anvendes ved intramuskulær,
intraperitoneal eller subcutan injektion. I mange tilfæl-

0 de er en forbindelse oralt aktiv og kan indgives oralt enten i form af et flydende eller fast præparat.

5 Det farmaceutiske præparat har fortrinsvis enhedsdosisform. I en sådan form er præparatet underinddelt i enhedsdoser indeholdende passende mængder af de aktive bestanddele. Enhedsdosis kan have form af et emballeret præparat, hvor emballagen indeholder specifikke mængder af præparatet, f.eks. pulverpakker eller små glas eller ampuller. Enhedsdosisformen kan være en kapsel, en oblatkapsel eller en tablet, eller den kan 10 være et passende antal af en vilkårlig af disse i emballeret form. Mængden af aktiv bestanddel i en enhedsdosis af præparatet kan varieres eller reguleres fra 5 mg eller mindre til 500 mg eller mere i overensstemmelse med det 15 pågældende behov og den aktive bestanddels virkning. Opfindelsen omfatter også forbindelserne uden tilstedeværelse af bærestof, hvor forbindelserne er i enhedsdosisform.

20 De her omhandlede forbindelser kan anvendes til lettelse af depression hos et varmblodet dyr, som lider af depression, hvorved dyret indgives en effektiv mængde af en forbindelse med den ovenfor anførte formel (I).

25 Mængden af den anvendte forbindelse afhænger af den valgte forbindelse, depressionens styrke og art samt det dyr, der behandles. I tilfælde af store dyr (ca. 70 kg legemsvægt) ved oral indgift er dosis fortrinsvis fra ca. 5 til ca. 75 mg, især fra ca. 10 til ca. 25 mg hver fjerde time eller efter behov. Ved parenteral indgift er dosis fortrinsvis fra ca. 2 til ca. 35 mg efter behov. Den ideelle behandling bør indledes med lavere doser, som 30 efterhånden forøges, indtil den ønskede antidepressive virkning er opnået.

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

0

Eksempel 1

1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-
-4-yl]urinstof

1,28 g (0,005 mol) 4-Benzoylureidopiperidin,
 5 1,1 g (0,005 mol) 2-(brommethyl)naphthalen og 0,6 g
 (0,006 mol) triethylamin i 25 cm³ dimethylformamid om-
 røres ved stuetemperatur i 23 timer. Der tilsættes vand,
 og det udfældede faste stof frafiltreres og vaskes godt
 med vand. Det faste stof suspenderes i varm ethanol,
 10 syrnes med ethanolisk saltsyre og opvarmes derpå, indtil
 alt det faste stof er opløst. Den ovennævnte forbindelse
 krystalliserer og isoleres som hydrochloridsalt, hemi-
 hydrat (1,6 g), smp. 232-234°C.

Analyse for C₂₄H₂₅N₃O₂·HCl·1/2 H₂O:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
15 Beregnet:	66,58	6,29	9,70
Fundet:	66,57	6,43	9,45

Eksempel 2

1-Benzoyl-3-[1-(naphth-1-ylmethyl)piperid-
-4-yl]urinstof

20 0,88 g (0,005 mol) 1-Chlormethylnaphthalen,
 1,28 g (0,005 mol) 4-benzoylureidopiperidin og 0,6 g tri-
 ethylamin i 25 cm³ dimethylformamid omrøres ved stuetem-
 peratur i 24 timer. Der tilsættes vand, og det udfældede
 faste stof frafiltreres. Det faste stof suspenderes i
 25 isopropylalkohol og syrnes med ethanolisk saltsyre. Den
 ovennævnte forbindelse frafiltreres og tørres som hydro-
 chloridsalt, hemihydrat (1,2 g), smp. 185-186°C.

Analyse for C₂₄H₂₅N₃O₂·HCl·1/2 H₂O:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
30 Beregnet:	66,58	6,29	9,70
Fundet:	66,19	6,52	9,72

35

0

Eksempel 31-Benzoyl-3-[1-(4-isopropylbenzyl)piperid-
-4-yl]urinstof

0,84 g (0,005 mol) 4-Isopropylbenzylchlorid, 1,28 g
 (0,005 mol) 4-benzoylureidopiperidin og 0,6 g triethylamin
 5 i 25 cm³ dimethylformamid omrøres ved stuetemperatur i 24
 timer. Der tilsættes vand, og det udfældede faste stof
 frafiltreres. Det faste stof suspenderes i isopropylalko-
 hol og syrnes med ethanolisk saltsyre. Den ovennævnte for-
 10 bindelse frafiltreres og tørres som hydrochloridsalt, hemi-
 hydrat (1,2 g), smp. 240-242°C.

Analyse for C₂₃H₂₉N₃O₂·HCl·1/2 H₂O:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Beregnet:	65,01	7,35	9,89
15 Fundet	65,24	7,66	9,67

Eksempel 41-Benzoyl-3-[1-(6-methoxynaphth-2-ylmethyl)-
piperid-4-yl]urinstof

0,94 g (0,005 mol) 6-Methoxynaphth-2-ylmethanol i
 10 cm³ tør benzen tilbagesvales med 3 cm³ thionylchlorid i
 20 3 timer. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen behand-
 les 3 gange med benzen og afdampes. Remanensen tilsættes
 1,28 g (0,005 mol) 4-benzoylureidopiperidin, 1,5 g (0,015
 mol) triethylamin og 25 cm³ dimethylformamid, og reaktions-
 25 blandingen omrøres ved 50°C i 2 timer. Opløsningen filtre-
 res og fortyndes derpå med vand. Det udfældede faste stof
 vaskes med vand, opløses i chloroform, og chloroformeks-
 trakten vaskes med vand og tørres (MgSO₄). Ved inddampning
 fås et fast stof, som suspenderes i ethanol, syrnes med
 ethanolisk saltsyre og opvarmes, indtil alt det faste stof
 30 er opløst. Efter afkøling krystalliserer den ovennævnte
 forbindelse og filtreres og tørres som hydrochlorid, hemi-
 hydrat (1,3 g), smp. 243-244°C.

Analyse for C₂₅H₂₇N₃O₃·HCl·1/2 H₂O:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
35 Beregnet:	64,85	6,31	9,07
Fundet:	64,59	6,40	8,90

0

Eksempel 53-Benzoyl-1-[1-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-
piperid-4-yl]urinstof

1,55 g (9,34 mmol) 1,4-Benzodioxan-6-ylmethanol og
 5 1,7 g (14,29 mmol) thionylchlorid tilbagesvales i 30 cm³
 natriumtørret diethylether i 3 timer, hvorefter opløsnings-
 midlet og overskud af thionylchlorid afdampes. Remanensen
 opløses i 20 cm³ toluen, der tilsættes 1,7 g (14,29 mmol)
 thionylchlorid, og opløsningen opvarmes og omrøres ved
 10 80°C i 3 timer. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås en
 remanens. Remanensen tilsættes 2,0 g (8,1 mmol) 4-benzoyl-
 ureidopiperidin og 1,09 g (10 mmol) triethylamin og tilba-
 gesvales i isopropylalkohol natten over. Isopropylalko-
 holen afdampes, og remanensen tritureres med vand. Vandet
 15 dekanteres, og remanensen krystalliseres fra 1,64 g iso-
 propylalkohol.

Basen suspenderes i tilbagesvalende isopropyl-
 alkohol, der tilsættes ethanolisk saltsyre, og blandingen
 filtreres. Filtratet afkøles ved 5°C natten over, og den oven-
 20 nævnte forbindelse isoleres og tørres som hydrochlorid,
 kvaterhydrat (1,46 g), smp. 231-235°C.

Analyse for C₂₂H₂₅N₃O₄·HCl·1/4 H₂O:

	C %	H %	N %
Beregnet:	60,55	6,12	9,63
25 Fundet:	60,74	6,27	9,38

Eksempel 61-Benzoyl-3-[1-(3,4-dimethylbenzyl)piperid-
-4-yl]urinstof

0,68 g (0,005 mol) 3,4-Dimethylbenzylalkohol i
 30 10 cm³ tør benzen behandles med 3 cm³ thionylchlorid og
 tilbagesvales i 3 timer. Opløsningsmidlet fordampes, og
 remanensen behandles 3 gange med benzen og inddampes.
 Remanensen tilsættes 1,28 g (0,05 mol) 4-benzoylureido-
 piperidin, 1,5 g (0,015 mol) triethylamin og 25 cm³ di-
 methylformamid, hvorefter reaktionsblandingen omrøres
 35

0

ved 50°C i 2 timer. Opløsningen filtreres, og filtratet fortyndes med vand. Det udfældede faste stof filtreres, opløses i chloroform og vaskes godt med vand, tørres (MgSO₄) og inddampes, hvorved der fås et fast stof. Det

5 faste stof suspenderes i ethanol og syrnes med ethanolisk saltsyre, hvorved fås den ønskede forbindelse, som omkrystalliseres fra ethanol som hydrochlorid, kvaterhydrat, smp. 239-240°C.

Analyse for C₂₂H₂₇N₃O₂·HCl·1/4 H₂O:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
10 Beregnet:	65,01	7,07	10,34
Fundet:	64,62	7,05	10,15

Eksempel 7

1-Benzoyl-3-[1-(3-aminobenzyl)piperid-4-yl]-urinstof

15

4,47 g af det ifølge eksempel 13 fremstillede 1-benzoyl-3-[1-(3-nitrobenzyl)piperid-4-yl]urinstof hydrogeneres med 0,5 g 5%'s Pd/C ved atmosfæretryk og stuetemperatur, indtil der ikke optages mere hydrogen. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i vand og gøres basisk med 0,880 ammoniak. Det udfældede faste stof frafiltreres, vaskes godt med vand, tørres, behandles med trækul og inddampes, hvorved der fås 1,9 g af den ønskede forbindelse. Denne omkrystalliseres fra ethanolisk salt-

20 syre, hvorved fås dihydrochloridsalt, monohydrat, smp. 194-195°C.

25

Eksempel 8

1-Benzoyl-3-[1-(3-dimethylsulfonfylaminobenzyl)-piperid-4-yl]urinstof

30

0,55 g Methansulfonylchlorid sættes ved stuetemperatur til en omrørt opløsning af 1,69 g af det ifølge eksempel 7 fremstillede produkt og 0,5 g triethylamin i 10 cm³ chloroform. Efter endt tilsætning omrøres opløsningen i 3 timer, vaskes derpå med vand, tørres og inddampes. Remanensen renses ved triturering med ethanol

35

0

under tilbagesvaling. Produktet suspenderes i ethanol, syres med ethanolisk saltsyre, opvarmes i 5 minutter, afkøles, hvorefter det ønskede hydrochlorid isoleres ved filtrering, (0,5 g), smp. 189-191°C.

5 Analyse for $C_{22}H_{28}N_4O_6S_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Beregnet:	47,69	5,46	10,11
Fundet:	47,56	5,25	9,74

Eksempel 9-35

10

Under anvendelse af den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles nedenstående forbindelser med formelen (I) ved omsætning af den passende forbindelse med formelen (III), hvor W er chlor eller brom, med 4-benzoylureidopiperidin:

15

Eksempel nr.Forbindelse

9	1-Benzoyl-3-[1-(2-[naphth-1-yloxy]-ethyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 226-229°C).
10	1-Benzoyl-3-[1-(3,4-dichlorbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, hemihydratsalt = 244-245°C).
20	11 1-Benzoyl-3-[1-(4-tert.-butylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 202-204°C).
12	1-Benzoyl-3-[1-(4-n-butoxybenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, hemihydratsalt = 214-217°C).
25	13 1-Benzoyl-3-[1-(3-nitrobenzyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 225-257°C).
14	1-Benzoyl-3-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 233-235°C).
30	15 1-Benzoyl-3-[1-(4-ethylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 234-236°C).
16	1-Benzoyl-3-[1-(3,4-dibrombenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 228-230°C).
35	17 1-Benzoyl-3-[1-(2,5-dimethylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 231-232°C).

0	<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
	18	1-Benzoyl-3-[1-(4-n-propoxybenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 232-234°C).
5	19	1-Benzoyl-[1-[2-(naphth-2-yloxy)ethyl]-piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl-salt = 215-218°C).
	20	1-Benzoyl-3-[1-(indan-5-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 253-256°C).
10	21	1-Benzoyl-3-[1-(1-(naphth-2-yl)ethyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 172-174°C).
	22	1-Benzoyl-3-[1-(4-methyl-3-nitrobenzyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 232-234°C).
	23	1-Benzoyl-3-[1-(3-brom-4-methylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof.
15	24	1-Benzoyl-3-[1-(quinol-4-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for sesquihydrochloridsalt = 211-213°C).
	25	1-Benzoyl-3-[1-(quinol-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for di-HCl-salt = 213-215°C).
20	26	1-Benzoyl-3-[1-(3,5-dimethylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 248-252°C).
	27	1-Benzoyl-3-[1-(2,4-dimethylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 230-232°C).
25	28	1-Benzoyl-3-[1-(3-brombenzyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, kvaterhydratsalt = 222-224°C).
	29	1-Benzoyl-3-[1-(3-iodbenzyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl-salt = 217-219°C).
30	30	1-Benzoyl-3-[1-(pyrid-4-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for di-HCl-salt = 236-238°C).
	31	1-Benzoyl-3-[1-(3-trifluormethylbenzyl)-piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl-salt = 241-243°C).
35	32	1-Benzoyl-3-[1-(4-methoxycarbonylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl-salt = 247-249°C).

0	<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
	33	1-Benzoyl-3-[1-(6-methylnaphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, hemihydratsalt = 250-253°C).
5	34	1-Benzoyl-3-[1-(1-[benzofuran-2-yl]ethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 148-149°C).
	35	1-[1-(5-Acetamido-2-hydroxybenzyl)-piperid-4-yl]-3-benzoylurinstof (smp. for HCl, 3/4-hydratsalt = 230-232°C).
10	<u>Eksempel 36</u>	
	<u>1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]thiourinstof</u>	
	1,0 g (0,0042 mol) 4-amino-1-(naphth-2-ylmethyl)-piperidin og 0,69 g (0,0042 mol) benzoylisothiocyanat i	
15	120 cm ³ toluen omrøres ved stuetemperatur i 6 timer. Opløsningsmidlet afdampes, og det gummiagtige stof opløses i isopropylalkohol og syrnes med ethanolisk saltsyre. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen opløses i ethylacetat. Den ovennævnte forbindelse krystalliserer, filtreres og tørres som monohydrochlorid-kvaterhydratsalt, smp. 212-214°C.	
20	<u>Eksempel 37</u>	
	<u>1-[1-(Naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]-3-(then-2-oyl)urinstof</u>	
25	1,0 g (0,0047 mol) 4-Amino-1-(naphth-2-ylmethyl)-piperidin og 0,65 g (0,0042 mol) 1-(then-2-oyl)urinstof i 5 cm ³ pyridin tilbagesvales i 9,5 timer. Opløsningsmidlet afdampes, der tilsættes vand, og den udfældede ønskede forbindelse filtreres og vaskes godt med vand. Der omkrystalliseres fra ethanol, omdannes til hydrochloridsaltet i	
30	ethanol med ethanolisk saltsyre, og der omkrystalliseres fra 0,5 g ethanol ved hydrochloridet, smp. 217-219°C.	
35		

0

Eksempel 38-41

Under anvendelse af den i eksempel 37 beskrevne fremgangsmåde omsættes 4-amino-1-(naphth-2-ylmethyl)piperidin med hvert af følgende urinstoffer:

5

- 3,4-dimethylbenzoylurinstof,
3-trifluormethylbenzoylurinstof,
4-nitrobenzoylurinstof og
1-(pyrid-3-oylmethyl)urinstof,

hvorved fås følgende forbindelser:

10

<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
38	1-(3,4-Dimethylbenzoyl)-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, 1/4 H ₂ O salt: 223-226°C)
39	1-(1-(Naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl)-3-(3-trifluormethylbenzoyl)urinstof (smp. 251-253°C)
40	1-[1-(Naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]-3-(4-nitrobenzoyl)urinstof, (smp. for HCl-salt = 264-265°C)
41	1-(Pyrid-3-oyl)-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for di-HCl-salt: 205-207°C)

15

20

Eksempel 42

1-(4-Methoxybenzoyl)-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof

25

1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof (fremstillet i overensstemmelse med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde) hydrolyseres ved tilbagesvaling i 2 N natriumhydroxid, hvorved fås [1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof. Produktet acyleres ved omsætning med 4-methoxybenzoylchlorid, hvorved fås den ønskede forbindelse, smp. for HCl, kvaterhydrat = 193-193,5°C).

30

Eksempel 43-44

35

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde omsættes 2-brommethylnaphthalen med nedenstående forbindelser med formlen (II):

0

4-benzylureidopiperidin,
4-(p-fluorbenzoyl)ureidopiperidin,

hvorved fås følgende forbindelser med formlen (I):

<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
5 43	1-Benzyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, 1/4 hydratsalt = 243-247°C (sønderdeling)).
44	1-(p-Fluorbenzoyl)-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, 1/4 hydratsalt = 242-245°C (sønderdeling)).
10	

Eksempel 45-53

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde omsættes 4-benzoyl-ureidopiperidin med nedenstående forbindelser:

15	2-(naphth-2-yl)ethyltosylat, 6-cyanonaphth-2-ylmethylbromid, 6-fluornaphth-2-ylmethylbromid, 1-bromnaphth-2-ylmethylbromid, 1-(naphth-2-yl)propylchlorid, 20 di-(naphth-2-ylmethyl)sulfat, hvorved fås følgende forbindelser:
----	---

<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
25 45	1-Benzoyl-3-[1-(2-[naphth-2-yl]ethyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl-salt = 230-232°C).
46	1-Benzoyl-3-[1-(6-cyanonaphth-2-yl-methyl)piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, hemihydrat-salt = 264-266°C).
30 47	1-Benzoyl-3-[1-(6-fluornaphth-2-yl-methyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, 1/2 H ₂ O salt: 215-220 og 246-249°C)
48	1-Benzoyl-3-[1-(1-bromnaphth-2-yl-methyl)piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, H ₂ O salt: 235-237°C)
35	

0	<u>Eksempel nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
	49	1-Benzoyl-3-[1-[1-(naphth-2-yl)propyl]-piperid-4-yl]urinstof (smp. for HCl, 3/4 H ₂ O salt: 222-224°C)
5	50	1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof, (smp. for HCl, hemihydrat-salt = 232-234°C).

Eksempel 51

1-Benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof

10 A. 2-Brommethylnaphthalen opvarmes med 4-benzoyl-ureidopyridin i acetonitril-opløsningsmiddel, hvorved fås 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-4-pyridinium-urinstof-bromid. Denne forbindelse reduceres ved tilbagesvaling med natriumborhydrid i isopropylalkohol-opløsningsmiddel, hvorved fås den ønskede forbindelse. Smp. for HCl-hemihydrat-salt = 232-234°C.

B. Alternativt reduceres 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-4-pyridinium]urinstof-bromid med natriumborhydrid i methanolopløsningsmiddel, hvorved fås 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-3,4-dehydropiperid-4-yl]urinstof, smp. for 1/4 hydrat: 191-193°C.

C. Denne forbindelse kan derpå reduceres ved tilbagesvaling med natriumborhydrid i isopropylalkohol til dannelse af den ønskede forbindelse.

25 Eksempel 52

1-Benzoyl-1-methyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-piperid-4-yl]urinstof

1,4 g 1-Methyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof (fremstillet ved omsætning af 4-amino-1-(naphth-2-ylmethyl)piperidin med methylisocyanat) i 30 cm³ toluen acyleres ved anvendelse af 0,92 g benzoylchlorid i nærværelse af 0,6 g pyridin, hvorved fås den ønskede forbindelse. Smp. for HCl, hemihydrat-salt = 164-166°C.

35

0

Analyse for $C_{25}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Beregnet:	67,18	6,54	9,40
Fundet:	67,37	6,58	9,45

5

Eksempel 53

1-Benzoyl-3-methyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)-
piperid-4-yl]urinstof

Analogt med den i eksempel 37 beskrevne fremgangs-
måde omsættes 4-methylamino-1-(naphth-2-ylmethyl)piperidin
med benzoylurinstof, hvorved fås den ønskede forbindelse
(smp. for HCl, 1/2 H₂O salt: 207-209°C).

10

15

20

25

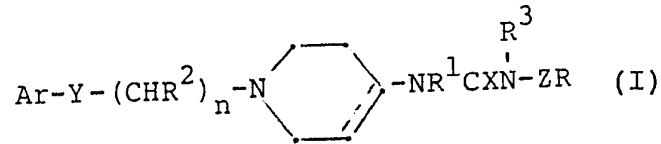
30

35

P a t e n t k r a v .

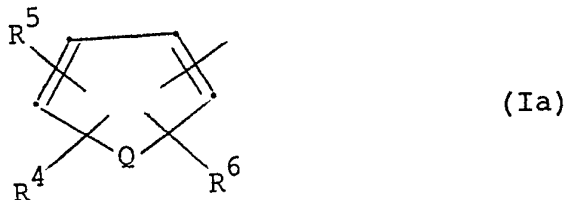
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af piperi-
dinderivater med formlen

5



eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, i
10 hvilken formel den stiplede linie repræsenterer en eventuel
binding, Ar er et ringsystem med formlen

15

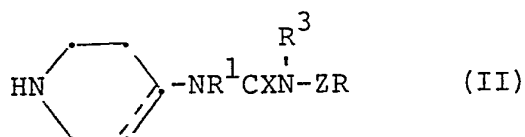


hvor Q betyder O, S, $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$ eller $-\text{N}=\text{CR}^8-$, R^4 , R^5 og R^6
samt R^7 og R^8 , når disse forefindes, hver især betyder hy-
drogen eller en substituent valgt blandt halogen, C_{1-6} -alkyl,
20 C_{2-6} -alkenyl, C_{1-6} -alkoxy, NO_2 , NH_2 , halogen- C_{1-6} -alkyl,
hydroxy- C_{1-6} -alkyl, amino- C_{1-6} -alkyl, mono- og di- C_{1-6} -al-
kylamino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, ureido, C_{1-6} -alkylsul-
fonamido, di- C_{1-6} -alkylsulfonylamino, C_{1-6} -alkoxycarbonyl,
cyano, CONH_2 og hydroxy, og hvor yderligere R^4 og R^5 , når
25 de er nabostillede, eller R^6 og R^8 , når de er nabostillede,
sammen med de carbonomer, hvortil de er knyttet, også kan
betyde en kondenseret 5- eller 6-leddet, carbocyclisk eller
heterocyclisk ring indeholdende 1 eller 2 heteroatomer valgt
30 bærer én eller flere af de ovenfor definerede substituent-
er, idet dog den ene ring i Ar, når betydningen er et kondenseret
ringsystem, altid er en benzenring, R betyder en phenyl-,
pyridyl-, furyl- eller thienylgruppe, som eventuelt er sub-
stitueret med én eller flere substituent-er som defineret
35 ovenfor for R^4 , R^1 , R^2 og R^3 hver især betyder hydrogen
eller C_{1-6} -alkyl, n er 1 eller 2, X betyder =O eller =S, Y

betyder -O- eller en direkte binding, og Z betyder -CO- eller -CH₂-, idet dog (i) Y betyder -O-, når Ar betyder usubstitueret phenyl, og (ii) R¹ betyder hydrogen, når Z betyder -CH₂-, og Ar betyder phenyl eller pyridyl, som begge

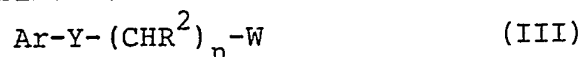
5 kan være substitueret, k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med formlen



10

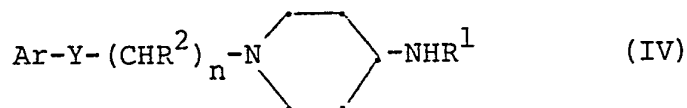
omsættes med en forbindelse med formlen



i hvilke formler den stiplede linie, n, Ar, X, Y, Z, R, R¹, R² og R³ har de ovenfor anførte betydninger, og

15 W repræsenterer en udskiftelig gruppe, eller

b) en forbindelse med formlen



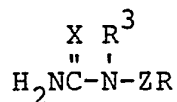
20

omsættes med en forbindelse med formlen



i hvilke formler n, Ar, Y, Z, X, R, R¹ og R², har de ovenfor anførte betydninger, til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med formlen (I), hvor R³ er hydrogen, eller

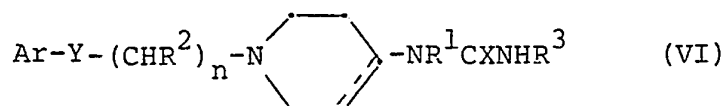
25 c) en forbindelse med formlen (IV) omsættes med en forbindelse med formlen



hvor X, R, R³ og Z har de ovenfor anførte betydninger, eller

30

d) en forbindelse med formlen



35

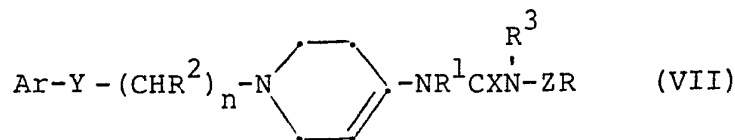
hvor n, Ar, X, Y, R¹, R² og R³ har de ovenfor anførte

0

betydninger, acyleres med et acyleringsmiddel indeholdende gruppen -COR til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med formlen (I), hvor Z er -CO-, eller

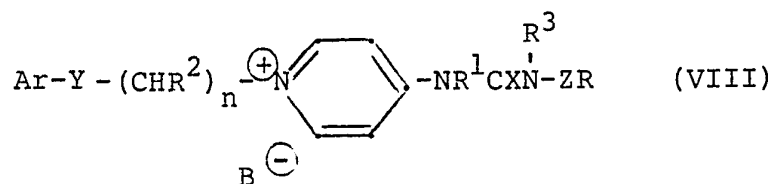
5

e) en forbindelse med formlen



eller

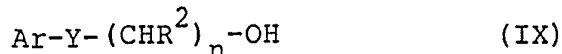
10



15

hvor n, Ar, X, Y, Z, R, R¹, R² og R³ har de ovenfor anførte betydninger, og B[⊖] er en anion, reduceres, eller

f) en forbindelse med formlen



20

hvor n, Ar, Y og R² har de ovenfor anførte betydninger, omsættes med en forbindelse med formlen (II) i nærværelse af en nikkelkatalysator,

25

og, om ønsket (a) en forbindelse med formlen (I), som har en nitro-substituentgruppe, omdannes til en forbindelse med formlen (I), som har en amino-substituentgruppe, eller (b) en forbindelse med formlen (I), som har en amino-substituentgruppe, omdannes til en forbindelse med formlen (I), som har en di-C₁₋₆-alkylsulfonamido-substituentgruppe, og yderligere, om ønsket, en basisk forbindelse med formlen (I) omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-salt, eller et syreadditions-salt af en forbindelse med formlen (I) omdannes til den fri baseform.

30

35

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at Ar betyder phenyl substitueret med én eller flere grupper valgt blandt C₁₋₆-alkyl, halogen eller C₁₋₆-alkoxy eller en naphthyl-, benzofuranyl-, benzothio-phenyl-, tetrahydronaphthyl-, indanyl-, benzodioxanyl-,

0

quinolinyl-, isoquinolinyl-, cinnolyl- eller 4-, 5-, 6- eller 7-indolylgruppe, som hver især eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy og cyano.

5

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at Y er en direkte binding, n e r l, og den stiplede linie er udeladt.

10

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at R er phenyl, phenyl substitueret med én eller flere grupper valgt blandt halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, hydroxy eller nitro eller en thienyl- eller pyridylgruppe.

15

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof.

20

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at slutproduktet er en forbindelse valgt blandt 1-benzoyl-3-[1-(naphth-1-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(4-isopropylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(3,4-dimethylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(indan-5-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-(1-[1-(naphth-2-yl)ethyl]piperid-4-yl)urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(4-ethylbenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 3-benzoyl-1-[1-(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(6-methoxynaphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(2-naphth-1-yloxy)ethyl]piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(3,4-dibrombenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(4-n-propoxybenzyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(quinol-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(pyrid-4-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]-3-(then-2-oyl)urinstof, 1-(4-fluorbenzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-benzoyl-3-[1-(naphth-2-ylmethyl)piperid-4-yl]urinstof, 1-

35

0

-benzoyl-3-[1-(2-naphth-2-ylethyl)piperid-4-yl]urinstof
eller 1-benzoyl-3-[1-(6-cyanonaphth-2-ylmethyl)piperid-
-4-yl]urinstof.

5

10

15

20

25

30

35