

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163820 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5608/87 (51) Int.Cl.5 C 07 D 211/20
C 07 D 405/12
C 07 D 417/12
(22) Indleveringsdag: 27 okt 1987
(41) Alm. tilgængelig: 04 maj 1988
(44) Fremlagt: 06 apr 1992
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 03 nov 1986 DK 5232/86 25 jun 1987 DK 3234/87
(71) Ansøger: *Novo Nordisk A/S; Novo Allé; 2880 Bagsværd, DK
(72) Opfinder: Jørgen *Drejer; DK, Palle *Jakobsen; DK

(74) Fuldmægtig: Novo Nordisk A/S; CNS Division; Novo Nordisk Park; 2760 Målev

(54) 4-Phenylpiperidinforbindelser, fremgangsmåde til fremstilling heraf og farmaceutisk præparat indeholdende disse

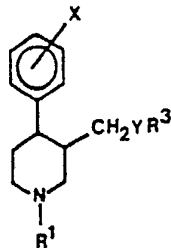
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4442113

(57) Sammendrag

5608-87

Nye piperidinforbindelser med formlen



hvor

R³ er 3,4-methylenedioxyphenyl, aryl eller heteroaryl som valgfrit kan være substitueret med en eller flere C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy grupper, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₅-alkylen eller aralkoxy,

DK 103020 D

fortsættes

5608-87

R^1 er uforgrenet eller forgrenet C_{4-8} -alkyl, C_{1-8} -alkoxy- C_{4-8} -alkyl, C_{4-7} -cycloalkyl, aryloxy- C_{3-8} -alkyl, C_{4-8} -alkenyl, eller C_{4-8} -cycloalkylalkyl, eller R^1 kan også være hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, når R^3 er aryl, som er substitueret med to eller flere C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl, aralkoxy, eller med C_{3-5} -alkylen.

X er hydrogen eller halogen, og hvor

Y er O eller S

og et salt heraf med en farmaceutisk-acceptabel syre.

De nye forbindelser er nyttige i behandlingen af iltmangel, migræne, iskæmi og epilepsi.

5 Opfindelsen angår hidtil ukendte terapeutisk aktive 4-phe-
nylpiperidinforbindelser, en fremgangsmåde til fremstilling
af disse, samt farmaceutiske præparater, der indeholder
forbindelserne. De nye forbindelser er fordelagtige ved
behandling af iltmangel, iskæmi, migræne og epilepsi.

10

Det er velkendt at der ses en ophobning af kalcium i hjer-
neceller (kalcium overload) efter perioder med ukontrolle-
ret hyperaktivitet i hjernen, f.eks. efter kramper, migræ-
ne, iltmangel og iskæmi. Da koncentrationen af kalcium i
15 cellerne er af stor betydning for reguleringen af celle-
funktionen, vil en ukontrolleret høj koncentration af
celle-kalcium føre til, eller indirekte forårsage, de symp-
tomer, og muligvis også de degenerative forandringer, der
er knyttet til ovennævnte sygdomme.

20

Derfor vil kalcium-ophobningsblokerende stoffer, der er
selektive for hjerneceller, være gunstige ved behandling
af iltmangel, iskæmi, migræne og epilepsi.

25

Velkendte kalcium antagonist, så som nifedipin, verapa-
mil og diltiazem har aktivitet mod perifer kalciumoptagel-
se, f.eks. i blodkar og i hjertet, men har kun vist meget
lav aktivitet mod kalcium ophobning i hjerneceller.

30

Det er derfor formålet med opfindelsen at tilvejebringe
nye forbindelser, der udviser aktivitet mod kalcium ophob-
ning i hjerneceller.

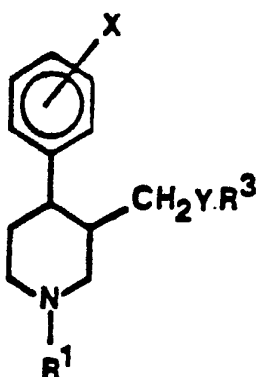
I USA-patent nr. 4,442,113 beskrives femoxetin, som er
35 (+)trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenyl-
piperidin som havende effekt mod migræne. Femoxetin er
imidlertid en serotonin (5-HT)-optagelseshæmmer, og der

er således tale om en helt anden virkningsmekanisme.

De nye forbindelser ifølge opfindelsen er piperidin-forbindelser med den generelle formel I

5

10



(I)

hvor

15

R³ er 3,4-methylenedioxyphenyl, phenyl, naphthyl eller benzothiazolyl, som eventuelt kan være substitueret med en eller flere C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl eller benzyloxy eller to substituenten i orthostilling kan tilsammen udgøre en C₃₋₅-alkylengruppe,

20

R¹ er forgrenet eller uforgrenet C₄₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoxy-C₄₋₈-alkyl, C₄₋₇-cycloalkyl, aryloxy-C₃₋₈-alkyl, C₄₋₈-alkenyl, eller C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, eller R¹ kan også være hydrogen eller C₁₋₃-alkyl, når R³ er phenyl, som er substitueret med to eller flere C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl, aralkoxy, eller med en C₃₋₅-alkylenbro,

25

30 X er hydrogen eller halogen, og hvor

Y er O eller S

eller et salt heraf med en farmaceutisk-acceptabel syre.

35

Eksempler på sådanne salte omfatter uorganiske og organiske syreadditionssalte så som hydrochlorid, hydrobromid, sul-

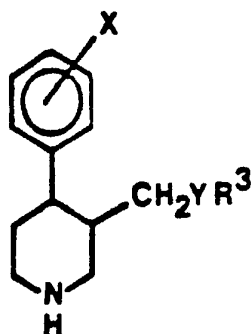
fat, fosfat, acetat, fumarat, maleat, citrat, laktat, tartrat, oxalat, eller lignende farmaceutisk-acceptable uorganiske eller organiske syreadditionssalte.

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved følgende metoder

a) omsætning af en forbindelse med den generelle formel

II

10



(II)

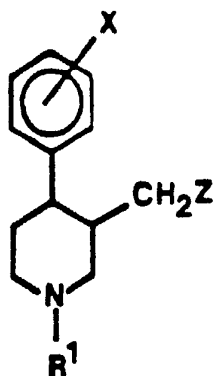
15

hvor R^3 , X og Y har de ovenfor definerede betydninger, med en forbindelse med den generelle formel $\text{R}^1\text{-Z}$, hvor Z er en fraspaltelig gruppe så som halogen og R^1 har den ovenfor definerede betydning,

b) omsætning af en forbindelse med den generelle formel

25 III

30



(III)

35 hvor R^1 og X har de ovenfor definerede betydninger, og Z er en fraspaltelig gruppe, med en forbindelse med den generelle formel $\text{R}^3\text{-YH}$, hvor Y er O eller S og R^3 har den

ovenfor definerede betydning, hvorpå basen kan fældes med en farmaceutisk acceptabel syre.

De farmakologiske egenskaber af forbindelserne ifølge opfindelsen kan illustreres ved at bestemme deres evne til at hæmme kalciumoptagelse i hjernesynaptosomer.

PRINCIP

10 Depolarisering af neuronmembraner medfører en åbning af såkaldte 'spændingsstyrede kalciumkanaler' (VOC) i membranerne, hvilket tillader en massiv indstrømning af kalcium fra det extracellulære rum. Et rått synaptosompræparat (en såkaldt P₂ fraktion) indeholder små vesikler omgivet af
15 neuronmembran, og det er muligt i et sådan præparat at studere en depolariseringsinduceret åbning af VOC. I den aktuelle model induceres ⁴⁵Ca indstrømning i synaptosomerne ved depolarisering ved forhøjede kaliumkoncentrationer, og testsubstancernes effekt på denne stimulerede optagelse studeres (Nachshen, D.A. og Blaustein, M.P., Mol.
20 Pharmacol., 16, 579 (1979)).

FORSØGSPROCEDURE

25 En han Wistar rotte halshugges og cerebral cortex fjernes og homogeniseres i 20 ml iskold 0.32 M sakkrose ved hjælp af en glashomogenisator med teflon støder. Alle efterfølgende trin i isoleringen af synaptosomerne foretages ved
30 0-4°C. Homogenatet centrifugeres ved 1000 x g i 10 min og den fremkomne supernatant centrifugeres atter ved 18000 x g i 20 min. Bundfaldet (P₂) genopløses i 0.32 M sakkrose (10 ml per g oprindeligt væv) med en teflon støder.

35 Portioner (0.050 ml) af denne rå synaptosomsuspension tilsettes glasrør indeholdende 0.625 ml NaCl buffer (136 mM NaCl, 4 mM KCl, 0.35 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 20 mM Tris

HCl (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol hydrochlorid), 12 mM glukose, pH 7.4) og 0.025 ml af forskellige teststofopløsninger i 48% ethanol. Rørene pre-inkuberes i 30 min. på is og derefter i 6 min. ved 37°C i vandbad.

5

Optagelsen påbegyndes straks ved tilsætning af 0.4 ml $^{45}\text{CaCl}_2$ (specifik aktivitet = $107.3-144.3 \times 10^{10}$ Bq/g; 1.85×10^4 Bq/teststof), i 145 mM NaCl for non-depolariserede prøver og i 145 mM KCl for depolariserede prøver.

10 Inkuberingen fortsættes i 15 s.

Optagelsen stoppes ved hurtig filtrering gennem GF-C glasfiberfiltre, som vaskes tre gange med 5 ml af en kold opløsning indeholdende 145 mM KCl, 7 mM EGTA (ethylenglycol-bis-(β -aminoethylæter)N,N,N',N'-tetraeddikesyre) og 20 mM Tris HCl, pH 7.4. Mængden af radioaktivitet på filterdisken bestemmes ved flydende scintillationsspektrometri.

20 FORSØGSBESKRIVELSE

Teststofferne opløses i 10 ml 48% ethanol med en koncentration på 0.44 mg/ml. Fortynding sker i 48% ethanol så det giver slutkoncentrationer på 0.1, 0.3, 1, 3 og 10 $\mu\text{g/ml}$. Eksperimenterne udføres to gange. Kontroller for depolariserede og nondepolariserede prøver inkluderes i forsøget, og teststofferne testes kun i depolariserede prøver. 25-75% hæmning af stimuleret optagelse må være nået før IC_{50} -værdien beregnes.

30

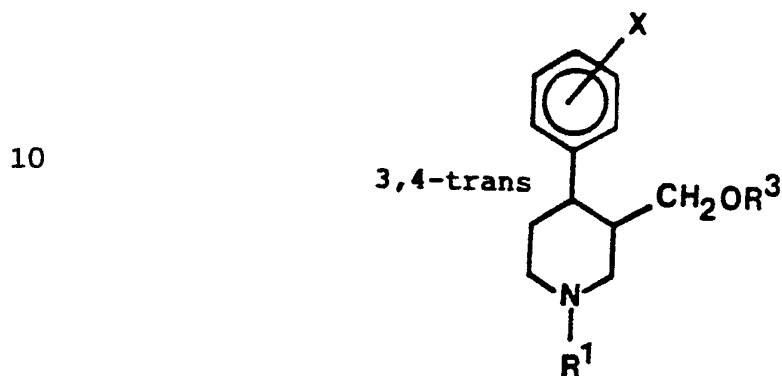
RESULTATER

Forsøgsresultatet opgives som IC_{50} (den koncentration $\mu\text{g/ml}$ af teststoffet, som hæmmer 50% af den stimulerede optagelse af ^{45}Ca (optagelse i depolariserede prøver korrigeret for basal-optagelse i nondepolariserede prøver)).

IC₅₀-værdien beregnes ud fra dosis-respons kurver.

Forsøgsresultater opnået ved testning af nogle forbindelser ifølge nærværende opfindelse vil fremgå af nedenstående tabel 1.

TABEL 1



15

R ¹	R ³	X	optisk form	IC ₅₀ µg/ml
-(CH ₂) ₃ CH ₃		4-F	(-)	1,9
-(CH ₂) ₃ CH ₃		4-F	(-)	2,3
-CH(CH ₃) ₂		4-F	(-)	4,3
-(CH ₂) ₇ CH ₃		4-F	(-)	2,2
-(CH ₂) ₄ CH ₃		4-F	(-)	1,5
-CH ₂ CH ₃		4-F	rac	2,5
-CH ₂ -CH=CH ₂		4-F	(-)	0,8
-(CH ₂) ₄ CH ₃		H	(+)	2.4
-(CH ₂) ₄ CH ₃		4-F	(-)	0.4

35

Nifedipin *

26

Verapamil *

16

Diltiazem *

>90

* Velkendte kalcium antagonister

* * * * *

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen, sammen med et konventionelt hjælpestof, bærestof, eller fortynder, og om ønsket i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-
salt heraf, kan formuleres som farmaceutiske præparater
og enhedsdoser heraf, og kan i denne form anvendes som
10 faststoffer, som f.eks. tabletter eller fyldte kapsler,
eller væsker, så som opløsninger, suspensioner, emulsio-
ner, eliksirer eller kapsler fyldt med samme, alle til
oral anvendelse, i form af suppositorier til rektal ind-
givelse; eller i form af sterile injicerbare opløsninger
15 til parenteral (inklusiv subkutan) brug. Sådanne farmaceu-
tiske præparater og enhedsdosisformer deraf kan omfatte
konventionelle ingredienser i konventionelle mængder, med
eller uden yderligere aktive forbindelser eller princip-
per, og sådanne enhedsdosisformer kan indeholde enhver
20 passende effektiv kalcium-ophobningsblokerende mængde af
den aktive ingrediens i overensstemmelse med den påtænkte
daglige anvendelsesdosis. Tabletter indeholdende ti (10)
milligram aktiv ingrediens, eller bredere ti (10) til hun-
drede (100) milligram, per tablet, er således passende
25 repræsentative enhedsdosisformer.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således anvendes i
formuleringen af farmaceutiske præparater, f.eks. til
oral og parenteral indgivelse til pattedyr, inklusiv men-
30 nesker, i overensstemmelse med konventionelle metoder i
galenisk farmaci.

Konventionelle excipienser er farmaceutisk acceptable or-
ganiske eller uorganiske bærestoffer, der er egnede til
35 parenteral eller enteral anvendelse, og som ikke på skade-
lig måde reagerer med de aktive forbindelser.

Eksempler på sådanne bærestoffer er vand, saltopløsninger, alkoholer, polyethylenglykoler, polyhydroxyethoxyleret ricinusolie, gelatine, laktose, amylose, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre, fedtsyremonoglycerider og diglycerider, 5 pentaerythritolfedtsyreestre, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

De farmaceutiske præparater kan steriliseres og blandes, om ønsket, med hjælpestoffer, emulgatorer, salt der påvirker det osmotiske tryk, buffere og/eller farvestoffer eller lignende, som ikke på skadelig måde reagerer med de aktive forbindelser. 10

Injicerbare opløsninger eller suspensioner, fortrinsvis vandige opløsninger med den aktive forbindelse opløst i polyhydroxyleret ricinusolie, er specielt velegnede til parenteral anvendelse. 15

Ampuller er passende enhedsdoser. 20

Tabletter, drageer, eller kapsler indeholdende talkum og/eller karbohydrat eller lignende som bærestof eller bindestof er specielt velegnede til oral anvendelse. Bærestoffet er oftest laktose og/eller majsstivelse og/eller 25 kartoffelstivelse. En sirup, eliksir eller lignende kan bruges i tilfælde hvor et sødet bærestof kan anvendes.

Generelt dispenseres forbindelserne ifølge opfindelsen i enhedsdosisform indeholdende 0.05-100 mg i et farmaceutisk acceptabelt bærestof per enhedsdosis. 30

Doseringen af forbindelserne ifølge opfindelsen er 0.1-300 mg/dag, bredere 10-100 mg/dag, når indgivet til patienter, f.eks. mennesker, som et lægemiddel. 35

En typisk tablet, som kan fremstilles ved konventionelle tablet fremstillingsteknikker indeholder:

	Aktiv forbindelse	5.0 mg
	Lactosum	67.8 mg Ph.Eur.
	Avicel [®]	31.4 mg
	Amberlite [®] IRP 88	1.0 mg
5	Magnesi stearas	0.25 mg Ph.Eur.

På grund af deres stærke kalcium-ophobningsblokerende aktivitet, er forbindelserne ifølge opfindelsen yderst nyttige ved behandling af symptomer, der relaterer til en ophobning af kalcium i hjerneceller hos pattedyr, når de indgives i en mængde der er effektiv til blokering af kalcium ophobning i hjerneceller. Den vigtige kalcium-ophobningsblokerende aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter både aktivitet mod iltmangel, iskæmi, migræne og epilepsi. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan således indgives til en forsøgsperson, d.v.s. en levende dyrekrop, inklusiv et menneske, der har behov for en kalcium-ophobningsblokerende stof, og om ønsket i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf (så som hydrobromid, hydrochlorid, eller sulfat, i alle tilfælde fremstillet på den sædvanlige eller konventionelle måde, d.v.s. inddampning til tørstof af den frie base i opløsning med syren), sædvanligvis sideløbende med, samtidig med, eller sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortynder, specielt og fortrinsvis i form af et farmaceutisk præparat heraf, enten oralt, rektalt, eller parenteralt (inklusiv subkutant) i en effektiv kalcium-ophobningsblokerende mængde, og i alle tilfælde i en mængde, som er effektiv ved behandling af iltmangel, iskæmi, migræne eller epilepsi, på grund af deres kalcium-ophobningsblokerende aktivitet. Passende dosisområder er 1-200 milligram daglig, især 10-100 milligram daglig, og specielt 30-70 milligram daglig, som sædvanlig afhængigt af den faktiske indgivelsesmåde, under hvilken form det indgives, hvilket symptom indgivelsen er rettet mod, den involverede person og den involverede persons kropsvægt, samt den ansvarlige læges eller dyrlæges præference og erfaring.

Opfindelsen vil nu blive beskrevet yderligere i detaljer, med reference til følgende eksempler:

5

Eksempel 1

(-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-pentylpiperidin hydrochlorid

10 10g (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid i 250 ml 99.9% ethanol blev blandet med 50 ml 1-brompentan og 20 g kaliumkarbonat. Blandingen blev tilbagesvalet i 3 timer og blev derefter afkølet til stuetemperatur. 25 ml acetone og 25 ml
15 diethylæter blev tilsat opløsningen. Bundfaldet blev filtreret fra, og filtratet blev inddampet i vakuum. 20 ml 4N NaOH blev tilsat til inddampningsresten, og den fremkomne blanding blev ekstraheret 3 gange med diethylæter. De kombinerede æterfaser blev tørret over kaliumkarbonat,
20 filtreret, filtratet blev gjort sur med konc. saltsyre til pH 2, og filtratet blev inddampet i vacuum. Den fremkomne olie blev opløst i acetone og krystallerne blev bundfældet ved tilsætning af æter og henstod efter nedkøling ved 4°C natten over. Titelforbindelsen blev filtreret
25 fra og tørret hvilket gav 10.1 g af titelforbindelsen. Smp. 153.6°C.

De følgende forbindelser blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(3,4-methylen-
30 dioxyphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid og den tilsvarende alkylbromid, alkoxyalkylbromid, cycloalkylbromid, aryloxyalkylbromid, eller alkenylbromid.

(-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
35 methyl)-1-ethylpiperidin hydrochlorid Smp. 237-238°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 24 timer.

- (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-propylpiperidin hydrochlorid Smp. 198.3°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 7 timer.
- 5 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-butylpiperidin hydrochlorid Smp. 190-191°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 7 timer.
- 10 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-octylpiperidin hydrochlorid Smp. 167.3°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 72 timer.
- 15 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-isopentylpiperidin hydrochlorid Smp. 152.6°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 6 timer.
- 20 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(4-phenoxybutyl)-piperidin hydrochlorid som en olie ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 240 timer.
- (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-hexylpiperidin hydrochlorid Smp. 107.1°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 24 timer.
- 25 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(3-phenylpropyl)-piperidin hydrochlorid som en olie ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 3.5 timer.
- 30 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(2-ethylhexyl)-piperidin hydrochlorid som en olie ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 240 timer.*
- 35 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 226.7°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 336 timer.*

- (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-cyclohexyl-piperidin hydrochlorid Smp. 140.2°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 330 timer.*
- 5 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-heptyl-piperidin hydrochlorid Smp. 146.8°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 6 timer.
- (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-cyclopentyl-piperidin hydrochlorid Smp. 227.7°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 7 timer.
- 10 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-allyl-piperidin hydrochlorid Smp. 162.2°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 24 timer.
- 15 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-cyclopropylmethylpiperidin hydrochlorid Smp. 175.5°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 24 timer.
- 20 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-cycloheptyl-piperidin hydrochlorid som en glas Smp. 53.7°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 190 timer. * og **
- 25 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(2-ethoxyethyl)-piperidin hydrochlorid som en glas Smp. 49.5°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 6 timer.
- 30 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-1-(2-methoxymethyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 164.7°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 48 timer.
- 35 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-

methyl)-1-(2-trans-butenyl)-piperidin hydrochlorid Smp.
195.5°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 3 timer.

5 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
methyl)-1-(3-butenyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 198.6°C
ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 288 timer.

10 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
methyl)-1-(5-hexenyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 123.1°C
ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 3 timer.

(-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
methyl)-1-(4-pentenyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 177.7°C
ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 3 timer.

15 (-)-trans-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
methyl)-1-(3-methyl-butenyl)-piperidin hydrochlorid Smp.
239.2°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 4.5
timer.

20 * Råproduktet blev oprenset på en silicagel kolonne med
99.9% ethanol som eluent. Eluent-opløsningen blev gjort sur
og titelforbindelsen blev isoleret som beskrevet ovenfor,
d.v.s. ved inddampning, opløsning i acetone og bundfældelse
25 ved tilsætning af diethylæter.

** 1-Butanol blev brugt som opløsningsmiddel i stedet for
ethanol.

30 (-)-cis-4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-me-
thyl)-1-pentylpiperidin hydrochlorid Smp. 195.3°C og
(+)-cis-4-(4-fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-me-
thyl)-1-pentylpiperidin hydrochlorid Smp. 193.7°C blev frem-
stillet nøjagtig som beskrevet ovenfor fra pentylbromid,
35 og (-)-cis-4-(4-fluorphenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid hhv. (+)-cis-4-(4-fluor-
phenyl)-3-(3,4-methylendioxyphenoxy-methyl)-piperidin hydro-

chlorid.

Eksempel 2

5

(-)-trans-1-Butyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid

10 (-)-trans-1-Butyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 163-165°C blev frem-
stillet nøjagtig som beskrevet i eksempel 1 fra (-)-trans-
-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-methyl)-piperidin
hydrochlorid og butylbromid ved at tilbagesvale i 120
timer.

15

De følgende forbindelser blev fremstillet på nøjagtig samme
måde fra (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid og det tilsvarende alkyl-
bromid eller cycloalkylbromid.

20

(-)-trans-1-Propyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 196-197°C ved at til-
bagesvale reaktionsblandingen i 7 timer.

25

(-)-trans-1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-
methyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 190-191°C ved at til-
bagesvale reaktionsblandingen i 170 timer.

30

(-)-trans-1-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphen-
oxymethyl)-piperidin hydrochlorid som en olie ved at til-
bagesvale reaktionsblandingen i 210 timer.

35

(-)-trans-1-(2-(4-Methoxyphenoxyethyl))-4-(4-fluorphenyl)-
3-(4-methoxyphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid som en
olie ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 48 timer.

(-)-trans-1-Pentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-

methyl)-piperidin hydrochlorid som en glas Smp. 53.5°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 8 timer.

5 (-)-trans-1-Heptyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 138.1°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 8 timer.

10 (-)-trans-1-Cyclohexyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphoxymethyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 220.3°C ved at tilbagesvale reaktionsblandingen i 330 timer.**

** 1-Butanol blev brugt som opløsningsmiddel i stedet for ethanol.

15

Eksempel 3

trans-1-Propyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid

20

trans-1-Propyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid Smp. 221.1°C blev fremstillet nøjagtig som beskrevet i eksempel 1 fra trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid og propylbromid ved at tilbagesvale i 96 timer.

25

De følgende forbindelser blev fremstillet på nøjagtig samme måde fra trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)-piperidin hydrochlorid og det tilsvarende alkylbromid.

30

trans-1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)piperidin hydrochlorid Smp. 220.6°C .

35 trans-1-Butyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-t-butylphenoxy-methyl)piperidin hydrochlorid Smp. 183.1°C .

Eksempel 4

(-)-trans 3-(2-Cyclohexylphenoxyethyl)-4-(4-fluorphenyl)-
1-methyl-piperidin, HCl.

5

5.13 g 2-cyclohexylphenol blev opløst i tør DMF. 1,5g NaH
(55% oliedispersion) blev vasket med æter og derefter til-
sat langsomt til opløsningen. Da gasudviklingen var stoppet,
blev der langsomt tilsat 6,4 g (-) trans 3-chlormethyl-
10 4-(4-fluorphenyl)-1-methylpiperidine, og blandingen blev
tilbagesvalet i 5 timer. Derefter henstod blandingen ved
stuetemperatur natten over, hvorefter den blev inddampet
til tørstof i vacuum. Inddampningsresten blev opløst i
fortyndet NaOH og ekstraheret flere gange med æter. Æter-
15 lagene blev tørret med K_2CO_3 , inddampet til tørstof og ex-
traheret endnu en gang fra NaOH med æter. Æterlaget blev
ekstraheret med fortyndet HCl, den sure opløsning blev ind-
dampet til tørstof, og inddampningsresten blev yderligere
oprenset på en silicagel kolonne med $CHCl_3/CH_3OH$ (9/1)
20 som eluent. Forbindelsen blev isoleret fra eluenten ved
inddampning. Smp. $64.9^{\circ}C$ (hård glas)

De følgende forbindelser blev fremstillet på samme måde
fra (-) trans-3-chlormethyl-4-(4-fluorphenyl)-1-methyl-
25 piperidin og den tilsvarende fenol.

(-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-3-(5,6,7,8,-tetrahy-
dro-2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. $198.5^{\circ}C$.

30 (-) trans 3-(4-Benzoyloxyphenoxyethyl)-4-(4-fluorphenyl)-
1-methylpiperidin, HCl. Smp. $112.5^{\circ}C$.

(-) trans 3-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenoxyethyl)-4-(4-
fluorphenyl)-1-methylpiperidin, HCl. Smp. $59.6^{\circ}C$ (hård
35 glas)

(-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-3-(2-naphthoxymethyl)-

piperidin, HCl. Smp. 214.4^oC.

Eksempel 5

5

A): (-) trans 3-(2-Cyclohexylphenoxyethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin, HCl blev fremstillet ved hjælp af alpha-chlorethylchlorformat, ved anvendelse af den i J.Org. Chem. 1984:49:2081 (R.A. Olofson, J.T. Martz, J.P. Senet, M.

10 Piteau and T. Malfroot) beskrevne metode, Smp. 216.7^oC.

De følgende forbindelser blev fremstillet på nøjagtig samme måde ved dealkylering af den tilsvarende N-methyl-forbindelse.

15

(+-) trans 3-(4-Benzyloxyphenoxyethyl)-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 132.4^oC.

20 (-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-3-(5,6,7,8,-tetrahydro-2-naphthoxyethyl)-piperidin, HCl. Smp. 55.1^oC (hård glas).

(-) trans 3-(4-Benzyloxyphenoxyethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin. Smp. 132.7^oC.

25 (-) trans 3-(2-Benzothiazolythiomethyl)-4-(4-fluorphenyl)-piperidin, HCl. Smp. 72.2^oC (hård glas)

(-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-3-(2-naphthoxyethyl)-piperidin, HCl. Smp. 238.6^oC.

30

B): De følgende forbindelser blev fremstillet fra de tilsvarende piperidiner og alkylbromider på nøjagtig samme måde som beskrevet i eksempel 1.

35 (-) trans 3-(2-Cyclohexylphenoxyethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1-pentylpiperidin, HCl. Smp. 210.3^oC. Reaktionsid 18 timer.

- (+) trans 3-(3,4-Methylendioxyphenoxymethyl)-1-pentyl-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 175.0°C. Reaktionstid 2.5 timer.
- 5 (-) trans 3-(4-Benzyloxyphenoxymethyl)-1-pentyl-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 139.5°C. Reaktionstid 17 timer.
- (-) trans 1-Allyl-3-(4-benzyloxyphenoxymethyl)-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 212.1°C. Reaktionstid 3.5 timer. Ækvimolære mængder af piperidin-forbindelsen og allylbromid
10 blev brugt.
- (-) trans 3-(4-Methoxyphenoxymethyl)-1-pentyl-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 138.7°C. Reaktionstid 18 timer.
- 15 (-) trans 1-Allyl-3-(4-methoxyphenoxymethyl)-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 197.5°C. Reaktionstid 1.5 timer. Ækvimolære mængder af allylbromid og piperidin-forbindelsen blev brugt.
- 20 (+) trans 3-(4-Methoxyphenoxymethyl)-1-pentyl-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 138.7°C. Reaktionstid 18.5 timer.
- (+) trans 1-Allyl-3-(4-methoxyphenoxymethyl)-4-phenylpiperidin, HCl. Smp. 195.9°C. Reaktionstid 20.5 timer. Ækvimolære mængder af allylbromid og piperidin-forbindelsen blev brugt.
25
- (-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-1-pentyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. 55.3°C (hård
30 glas). Reaktionstid 2 timer. Råproduktet blev oprenset på en silicagel kolonne, CHCl₃/CH₃OH (9/1) som eluent.
- (-) trans 3-(2-Benzothiazolylthiomethyl)-4-(4-fluorphenyl)-1-pentylpiperidin, HCl. Smp. 199.9°C. Reaktionstid 7 ti-
35 mer.
- (-) trans 4-(Fluorphenyl)-3-(2-naphthoxymethyl)-1-pentyl-

piperidin, HCl. Smp. 54.6°C (hård glas). Reaktions-
tid 4.5 timer. Råproduktet blev oprenset på en silicagel kolonne
med $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1) som eluent.

5 (-) trans 1-Butyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-
2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. 154.3°C . Reaktions-
tid 2.5 timer.

10 (-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-1-propyl-3-(5,6,7,8-tetrahy-
dro-2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. 186.6°C . Re-
aktionstid 3.5 timer.

15 (-) trans 4-(4-Fluorphenyl)-1-hexyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-
2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. 146.7°C . Reaktions-
tid 4 timer. Råproduktet blev oprenset på en silicagel ko-
lonne med $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1) som eluent.

20 (-) trans 1-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-
2-naphthoxymethyl)-piperidin, HCl. Smp. 217.0°C . Reaktions-
tid 24 timer. Råproduktet blev oprenset på en silicagel
kolonne med $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1) som eluent.

Eksempel 6

25

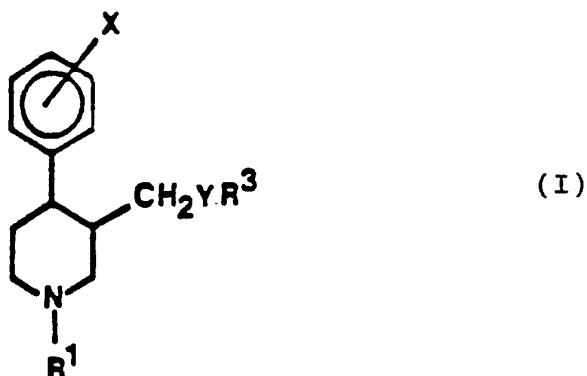
(-) trans 3-(2-Benzothiazolylthiomethyl)-4-(4-fluorphenyl)-
1-methylpiperidin, HCl blev fremstillet ved at tilbagesva-
le en blanding af 5g benzothiazol-2-thiol, 7,1g (-) trans-
(3-chlormethyl)-4-(4-fluoromethyl)-1-methylpiperidin
30 og 5 g kaliumkarbonat i ethanol i 24 timer. Acetone/æter
blev tilsat, blandingen blev filtreret og filtratet ind-
dampet til tørstof. Inddampningsresten blev ekstraheret
fra NaOH/ æter, æterlaget tørret med K_2CO_3 , gjort sur med
konc. HCl til pH2, og inddampet til tørstof. Den fremkomne
35 olie blev krystalliseret fra acetone/æter. Smp. 204.2°C .

PATENTKRAV

1. 4-Phenylpiperidinforbindelser med den generelle for-
mel I

5

10



hvor

15

R^3 er 3,4-methylenedioxyphenyl, phenyl, naphthyl eller benzothiazolyl, som eventuelt kan være substitueret med en eller flere C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl eller benzyloxy eller to substituentter i orthostilling kan tilsammen udgøre en C_{3-5} alkylengruppe,

20

R^1 er forgrenet eller uforgrenet C_{4-8} -alkyl, C_{1-8} -alkoxy- C_{4-8} -alkyl, C_{4-7} -cycloalkyl, aryloxy- C_{3-8} -alkyl, C_{4-8} -alkenyl, eller C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, eller R^1 kan også være hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, når R^3 er phenyl, som er substitueret med to eller flere C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl, aralkoxy, eller med en C_{3-5} -alkylenbro,

25

30 X er hydrogen eller halogen, og hvor

Y er O eller S

eller et salt heraf med en farmaceutisk-acceptabel syre.

35

2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenoxy-

methyl)-1-pentylpiperidin hydrochlorid

3. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er
 (+)-trans-4-phenyl-3-(3,4-methylenedioxyphenoxyethyl)-1-
 5 pentylpiperidin hydrochlorid

4. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er
 (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenoxyethyl)-
 1-pentylpiperidin hydrochlorid

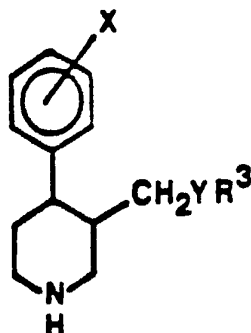
10

5. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET VED, at den er
 (-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naph-
 thoxymethyl)-1-pentylpiperidin hydrochlorid

15 6. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse
 ifølge krav 1, KARAKTERISERET ved:

a) at omsætte en forbindelse med den generelle formel II

20



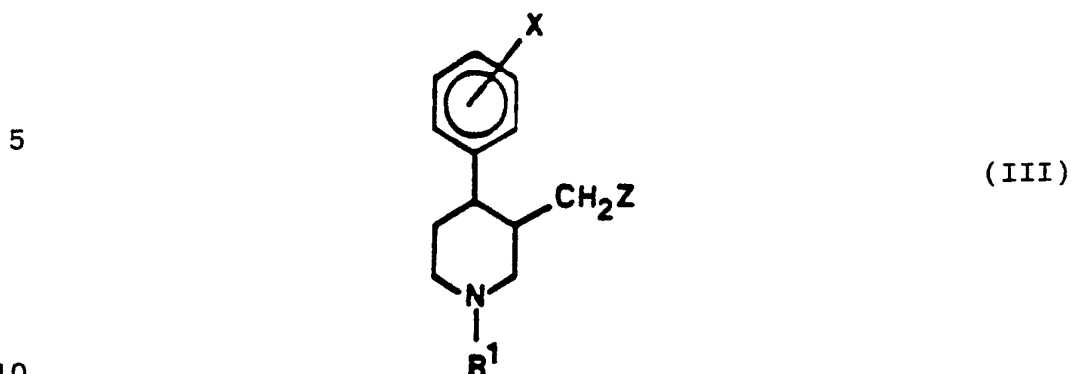
(II)

25

hvor R³, X og Y har de ovenfor definerede betydninger,
 med en forbindelse med den generelle formel R¹-Z, hvor Z
 30 er en fraspaltelig gruppe så som halogen og R¹ har den
 ovenfor definerede betydning, eller

35

b) at omsætte en forbindelse med den generelle formel III



15 hvor R^1 og X har de ovenfor definerede betydninger, og Z er en fraspaltelig gruppe, med en forbindelse med den generelle formel R^3 -YH, hvor Y er O eller S og R^3 har den ovenfor definerede betydning.

15

7. Farmaceutisk præparat, KENDETEGNET VED, at det indeholder en effektiv mængde af en 4-phenylpiperidinforbindelse ifølge krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf og et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortynder.

20

8. Farmaceutisk præparat egnet til anvendelse ved behandling af calcium ophobning i hjerneceller hos pattedyr, KENDETEGNET VED, at det indeholder en mængde af en 4-phenylpiperidinforbindelse ifølge krav 1, som er effektiv til hæmning af kalciumpoptagelse i hjernecellerne sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof eller fortynder.

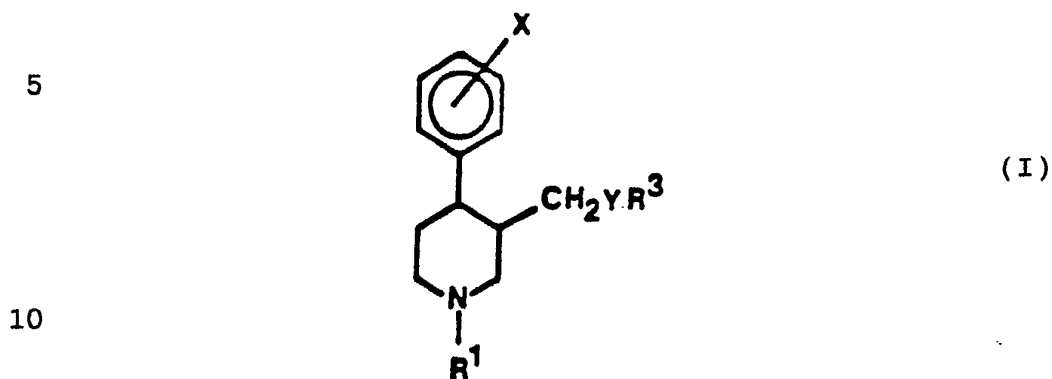
25

9. Farmaceutisk præparat ifølge krav 7 eller 8, KENDETEGNET VED, at det er i form af en oral dosisenhed indeholdende 1-100 mg af den aktive forbindelse.

30

35

10. Anvendelse af en 4-phenylpiperidinforbindelse med formelen I



hvor

15 R^3 er 3,4-methylenedioxyphenyl, phenyl, naphtyl eller benzothiazolyl, som eventuelt kan være substitueret med en eller flere C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl eller benzyloxy eller to substituenten i orthostilling kan tilsammen udgøre en C_{3-5} -alkylengruppe,

20 R^1 er forgrenet eller uforgrenet C_{4-8} -alkyl, C_{1-8} -alkoxy- C_{4-8} -alkyl, C_{4-7} -cycloalkyl, aryloxy- C_{3-8} -alkyl, C_{4-8} -alkenyl, eller C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, eller R^1 kan også være hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, når R^3 er phenyl, som er substitueret med to eller flere C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -
 25 alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl, aralkoxy, eller med en C_{3-5} -alkyl-
 enbro.

X er hydrogen eller halogen, og hvor

30 Y er O eller S

eller et salt heraf med en farmaceutisk-acceptabel syre

35 til fremstilling af et medikament, der er nyttigt i behandlingen af kalcium ophobning i hjerneceller hos dyr, inklusive mennesker.