



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2050/83

(22) Indleveringsdag: 06 maj 1983

(41) Alm. tilgængelig: 08 nov 1983

(44) Fremlagt: 05 aug 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 maj 1982 US 376229 25 feb 1983 US 468040

(71) Ansøger: *E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY; 1007 Market Street;

Wilmington; Delaware 19898, US

(72) Opfinder: Engelbert *Ciganek; US

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 211/18
C 07 D 401/04
C 07 D 409/04
C 07 D 471/04
//(C 07 D 401/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 207:00)
(C 07 D 401/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 213:00)
(C 07 D 409/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 333:00)

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-aryl-4-piperidincarbinoler eller farmaceutisk acceptable salte deraf

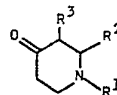
(56) Fremdragne publikationer

FR off. g. skrift nr. 2367746

FR pat. nr. 1049588

GB pat. nr. 888657, 841120

tueret 2-thienyl, idet dog R⁴ ikke er p-t-butylphenyl eller 2'-biphenyl, såfremt R¹, R⁵ og R⁶ er CH₃, og R² og R³ er H, eller estre, aminsalte eller N-oxider deraf fremstilles ud fra piperidinoner med formlen



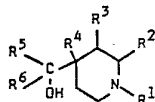
ved en fremgangsmåde med fire trin, hvorefter de således fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til en ester, et salt eller et N-oxid deraf.

Forbindelserne med formlen (IV) er antidepressive midler og i visse tilfælde anoretiske midler.

(57) Sammendrag:

2050-83

4-Aryl-4-piperidincarbinoler med formlen (IV)



(IV)

hvor R¹ er H, alkyl, cycloalkyl eller benzyl, R² og R³ er H eller alkyl, R⁵ og R⁶ er alkyl eller cycloalkyl, eller R¹-R², R²-R³ og/eller R⁵-R⁶ sammen danner en alkylenbro, og R⁴ er phenyl, 2-naphthyl, 2-, 3- eller 4-biphenyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret 1 eller 2 gange med F, Cl, alkyl, perfluoralkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, perfluoralkoxy, perfluoralkylthio eller dialkylamino, eller R⁴ er eventuelt alkylsubstitueret 2-pyrrolyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl eller 5-alkylsubsti-

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-aryl-4-piperidincarbinoler med nedenstående formel (IV) eller farmaceutisk acceptable salte deraf. Disse forbindelser er værdifulde
5 som antidepressive midler og i nogle tilfælde som anorektiske midler.

Mental sygdom omfatter både psykoser og neuroser. Symptomer, der kræver behandling, omfatter depression, angst, sindsoprør og hallucinationer. Blandt de lægemidler, der
10 især anvendes til behandling af både reaktive og endogene depressioner, er monoaminoxidase-(MAO)-inhibitorer, såsom iproniazid, tranylcypromin, nialamid, phenelzin og pargylin, og de ikke-MAO-inhiberende tricycliske aromatiske dibenzazepiner, såsom imipramin, og dibenzocycloheptener, såsom
15 amitriptylin.

Alle disse lægemidler har alvorlige bivirkninger, som begrænser deres anvendelighed. MAO-inhibitorer kan gavne mildere former for depression, men risikoen for alvorlige toksiske virkninger er et kraftigt argument imod deres anvendelse. De kan forårsage leverskade og akut hypertension,
20 især hvis de gives i forbindelse med ost, bananer eller anden aminholdig føde. MAO-inhibitorerne kan også forårsage skælven, søvnløshed, hyperhydrosis, sindsoprør, hypermanisk opførelse, forvirring, hallucinationer, krampetrækninger og
25 orthostatisk hypotension. De forårsager ofte svimmelhed, vertigo, hovedpine, inhibering af ejakulation, urineringsbesvær, svaghed, træthed, tør mund, forstoppelse og sløret syn.

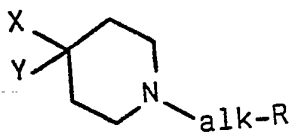
Imipramin kan forårsage sløret syn, tørhed i munden, forstoppelse, urineringsretension, orthostatisk hypotension, åndedrætsdepression, myocardiinfarkt og hjertelammelse ved forøget blodtilførsel. Lignende vanskeligheder kendes ved amitriptylin.

Der er stadig behov for psykoterapeutiske midler, som har færre bivirkninger end de lægemidler, der anvendes
35 i dag. Der er også behov for psykoterapeutiske midler, der

har andre virkningsmåder end de midler, der for tiden anvendes, da ingen af disse er fuldstændig effektive.

GB-patentskrift nr. 888.657 og CA-patentskrift nr. 1.079.734 beskriver piperidincarbinoler, der er anvendelige som smertestillende midler og hosteundertrykkende midler, med formlen

10



hvor

X er phenyl,

15 Y er hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl eller 1-hydroxypropyl, alk er alkylen med indtil 6 carbonatomer, og

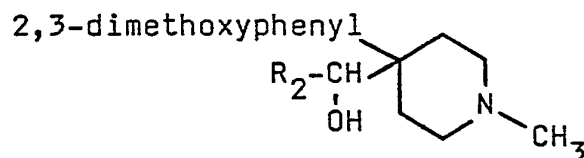
R er en oxygen- eller nitrogenholdig heterocyclisk gruppe, tetrahydrofurfuryloxyethyl, aryl, aryloxy, aralkoxy, alkoxy med indtil 6 carbonatomer eller alkoxy substitueret med hydroxy, ethoxy eller phenoxy.

20

Forbindelser med en sådan struktur, hvor Y er alkanoyl, og de andre substituent er defineret på samme måde, kendes også fra GB-patentskrift nr. 841.120.

Kägi er al.: Helvetica Chimica Acta, vol. XXXII, 2489 (1949), beskriver syntesen af forskellige smertestillende midler. Der beskrives også mellemprodukter med formlen

30



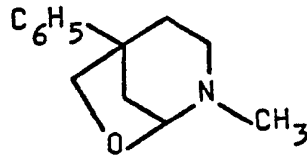
hvor

R₂ er CH₃ eller n-C₃H₇.

35

Lewis et al.: J. Chem. Soc. C., 1970, 1074, beskriver forbindelser med formelen

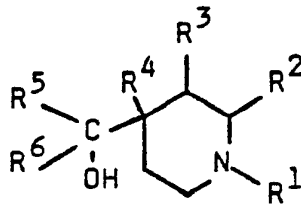
5



10

De omhandlede 4-aryl-4-piperidincarbinoler har den almene formel (IV)

15



(IV)

hvor

20

a) R^1 er H, methyl, ethyl eller benzyl,

b) hver af R^2 og R^3 uafhængigt er udvalgt fra H, methyl eller ethyl, eller R^1 og R^2 er sammen en alkylbro $-(CH_2)_3-$,

c) R^4 er

25

- (1) 6-methoxy-2-naphthyl, phenyl eller phenyl med 1 eller 2 substituentter, som er ens eller forskellige og udvalgt blandt F, Cl, methyl, ethyl, CF_3 , phenyl, methoxy, ethoxy, phenoxy, methylthio og dimethylamino,

30

- (2) 4-biphenyllyl,
- (3) 1-methyl-2-pyrrolyl,
- (4) 3-pyridyl eller
- (5) 5-methyl-2-thienyl,

35

d) hver af R^5 og R^6 uafhængigt er udvalgt fra methyl og ethyl, eller R^5 og R^6 er sammen en forgrenet eller ligekædet alkylbro, hvor broen har 3-7 carbonatomer, forudsat at R^4 ikke er 2'-biphenyllyl, når R^1 , R^5 og R^6 er methyl, og R^2 og

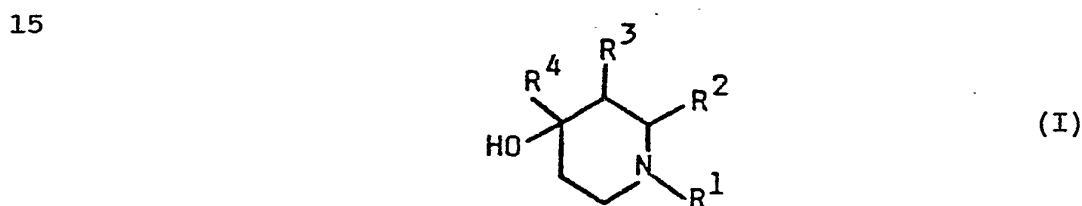
R^3 er H, eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er karakteriseret ved, at den omfatter følgende trin udført i rækkefølge:

- 5 1) R^4 Br lithiumbehandles med n-butyllithium til fremstilling af R^4 Li, som derefter omsættes med en piperidinon med den almene formel

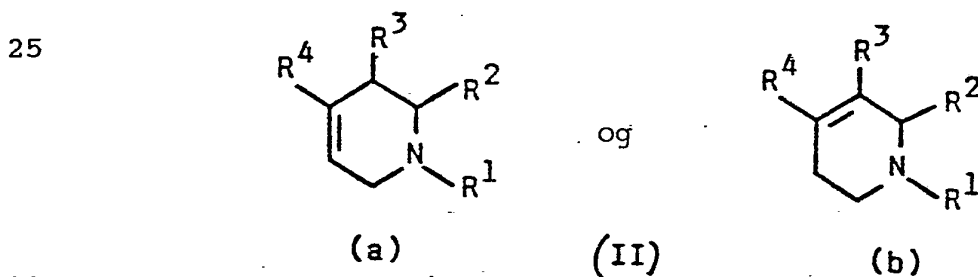


hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som defineret ovenfor, til fremstilling af



20

2) forbindelsen (I) dehydratiseres til de blandede olefiner

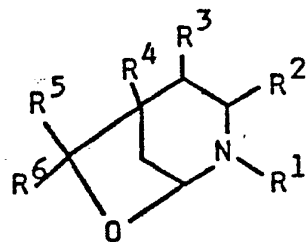


30

3) forbindelsen (II) lithiumbehandles med n-butyllithium, og lithiumforbindelsen omsættes derefter med en keton R^5COR^6 , hvori R^5 og R^6 er som defineret ovenfor, til fremstilling af en oxazabicyclooctan

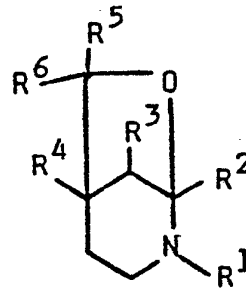
35

5



(a)

og/eller



(b)

(III)

10 4) forbindelsen (III) reduceres til fremstilling af forbindelsen (IV), og

5) de således opnåede forbindelser derefter om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf på kendt måde.

15

Det følgende er mere specifikke detaljer om de omsætninger, der er beskrevet ovenfor.

1) Fremstilling af (I)

20 Lithiumbehandling af R^4Br kan udføres ved $-100^{\circ}C$ til $50^{\circ}C$ i et etherisk opløsningsmiddel, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran. Kendte alment anvendte midler til lithiumbehandling omfatter f.eks. n-butyllithium, methyllithium og sec.- og tert.-butyllithium.

25 Som det er kendt i teknikken, kan et magnesiumreagens ifølge Grignard anvendes i stedet for alkylolithiumforbindelsen, i hvilket tilfælde det fremstillede mellemprodukt er en organomagnesiumforbindelse. I teknikken er det også kendt, som f.eks. beskrevet af Gschwend og Rodriguez,

30 Organic Reactions, bind 26, at nogle forbindelser R^4H , hvori R^4 er som defineret ovenfor, kan lithiumbehandles direkte fremfor via mellemproduktet R^4Br . Tetramethylethylendiamin kan anvendes i forbindelse med alkylolithiumforbindelsen. Sådanne direkte lithiumbehandlede

35 forbindelser omfatter alkoxybenzener, hvor lithiumbehandlingen sker i ortho-stilling til alkoxy substituenten, og

0

pyrrol og 5-alkylthiophener, hvor lithiumbehandlingen sker i 2-stillingerne.

På det andet trin i fremstillingen af (I) omsættes organolithium- eller organomagnesiumforbindelsen med
5 ovennævnte piperidinon enten rent eller i et etherisk opløsningsmiddel, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, ved -70°C til 50°C .

2) Fremstilling af (II)

10 Dehydratiseringen af (I) til (II) kan udføres i nærværelse af en katalysator, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, methansulfonsyre/phosphorpentoxid, trifluoreddikesyre eller en arylsulfonsyre, enten i et opløsningsmiddel, såsom et aromatisk carbonhydrid, eller i fraværelse af
15 et opløsningsmiddel. Afhængigt af arten af substituenterne R^1 , R^2 , R^3 og R^4 kan dehydratiseringen udføres ved en egnet temperatur i området fra 0 til 200°C . Efter dehydratiseringen neutraliseres syrekatalysatoren til omdannelse af aminsaltet til den fri amin (II).

20

3) Fremstilling af (III)

Forbindelse (II) kan metalbehandles som beskrevet ovenfor i forbindelse med fremstillingen af (I). Lithiumbehandling kan udføres ved -70°C til 70°C , fortrinsvis
25 ved -10°C til -20°C , i fraværelse af både oxygen og vand. Det således fremstillede metalsalt i opløsning kan omsættes med ovennævnte keton R^5COR^6 i et etherisk opløsningsmiddel, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, ved -100°C til 50°C . Ved hydrolyse af det resulterende lithium- eller magnesiumsalt opnås (III).

30

4) Fremstilling af (IV)

Reduktion af (III) tilvejebringer (IV). Reduktionen kan udføres ved hjælp af borhydridreagenser, såsom natriumborhydrid i en alkohol eller natriumcyanoborhydrid i en
35 alkohol/eddikesyreblanding, eller ved hjælp af kataly-

tisk hydrogenering, f.eks. under anvendelse af en palladium-katalysator, i et eddikesyre- eller alkoholopløsningsmiddel i nærværelse af en mineralsyre.

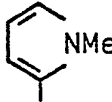
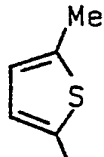
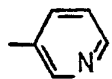
I en hvilken som helst af ovennævnte fremgangsmåder, hvori tilstedeværende forbindelser har en piperidindel, kan N-substituenten R^1 være benzyl. Det N-benzylerede produkt er også et værdifuldt mellemprodukt, og det kan omdannes ved katalytisk hydrogenolyse under anvendelse af en palladium-katalysator i et eddikesyreopløsningsmiddel til den sekundære amin, dvs. (IV), hvori R^1 er H. Den sekundære amin kan alkyleres ved hjælp af det egnede alkylhalogenid eller cycloalkylhalogenid til fremstilling af (IV), hvor R^1 er alkyl med 1-12 carbonatomer eller cycloalkyl med 3-8 carbonatomer. Nogle af R^1 -grupperne kan indføres ved en alternativ fremgangsmåde, hvor den sekundære amin først acyleres med et acylchlorid, hvis acylgruppe, når den er reduceret, svarer til den ønskede R^1 -gruppe. Amidet, der fremstilles ved acylering, kan reduceres med et hydridreduktionsmiddel, såsom BH_3 eller $LiAlH_4$, til tilvejebringelse af den ønskede amin (IV).

Egnede salte med farmakologisk acceptable syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og maleinsyre, kan fremsilles ud fra alle frie baser (IV). Sådanne salte kan foretrækkes, når de frie baser er olier. Salte af baser (IV) kan også være mere stabile at opbevare og kan absorberes bedre oralt end de frie baser.

I de følgende eksempler er alle temperaturer angivet i $^{\circ}C$. Tabel I anfører de forbindelser, der fremstilles i eksemplerne. I tabellen er "Me" CH_3 , "Et" er C_2H_5 , "Ph" er C_6H_5 , "PhCH₂" er benzyl og "Cp" er cyclopentyl.

0

Tabel I

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	
1	Me	H	H	Ph	Me	Me	
5	2	Me	H	H	\underline{m} -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
3	Me	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		
4	Me	H	H	\underline{m} -FC ₆ H ₄	Me	Me	
5	Me	H	H	\underline{p} -FC ₆ H ₄	Me	Me	
6	Me	H	H	\underline{m} -ClC ₆ H ₄	Me	Me	
10	7	Me	H	H	\underline{p} -ClC ₆ H ₄	Me	Me
8	Me	H	H	\underline{m} -ClC ₆ H ₄	Et	Et	
9	Me	H	H	\underline{o} -MeC ₆ H ₄	Me	Me	
10	Me	H	H	\underline{m} -MeC ₆ H ₄	Me	Me	
11	Me	H	H	\underline{p} -MeC ₆ H ₄	Me	Me	
15	12	Me	H	H	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	Me
13	Me	H	H	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	
14	H	H	H	\underline{m} -MeOC ₆ H ₄	Me	Me	
15	Me	H	H	\underline{o} -MeOC ₆ H ₄	Me	Me	
16	Me	H	H	\underline{m} -MeOC ₆ H ₄	Me	Me	
20	17	Me	H	H	\underline{m} -MeOC ₆ H ₄	Me	Et
18	Me	H	H	\underline{m} -MeOC ₆ H ₄	Et	Et	
19	Me	H	H	\underline{p} -MeOC ₆ H ₄	Me	Me	
20	Me	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	
21	Me	H	H	\underline{p} -MeSC ₆ H ₄	Me	Me	
25	22	Me	H	H	\underline{m} -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	
23	Me	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₅ -		
24	Me	H	H		Me	Me	
30	25	Me	H	H		Me	Me
35	26	Me	H	H		Me	Me

0

Tabel I (fortsat)

	Eks. nr.	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
	27	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₆ -	
5	28	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₇ -	
	29	Me	H	H	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	Me
	30	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	
	31	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Et
	32	Me	H	H	<u>p</u> -PhOC ₆ H ₄	Me	Me
10	33	Me	H	H	<u>p</u> -Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	Me
	34	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	
	35	Me	H	H	<u>m</u> -MeOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	
	36	Me	H	H	<u>m</u> -PhC ₆ H ₄	Me	Me
	37	PhCH ₂	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	Me
15	38	PhCH ₂	H	H	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	
	39	Me	H	H	6'-methoxy-2'-naphthyl	Me	Me
	40	Me	H	H	<u>m</u> -EtOC ₆ H ₄	Me	Me
	41	Et	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
	42	Me	H	H	4'-biphenyl	Me	Me
20	43	Me	H	CH ₃	<u>m</u> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	Me
	44	Me	CH ₃	H	<u>m</u> -CH ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
	45	-(CH ₂) ₃ -		H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	Me
	46*	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-CH ₂ CH ₂ ⁺ CH(CH ₃)CH ₂ -	
25	47**	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-CH ₂ CH ₂ [±] CH(CH ₃)CH ₂ -	

30

* dl-blanding af cis- og transisomere

** l-blanding af cis- og transisomere

+ epimere i denne stilling

± enkelt konfiguration i denne stilling.

35

0

Tabel IA omfatter yderligere foretrukne udførelsesformer for den foreliggende opfindelse. Disse udførelsesformer er imidlertid ikke eksemplificeret i den foreliggende beskrivelse.

5

Tabel IA

10	<u>Eks. nr.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
	1	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₂ CHCH ₂ - Me	
	2	Me	H	H	<u>m</u> -CF ₃ C ₆ H ₄	-CH ₂ CHCH ₂ - Me	

15

20

25

30

35

0

Eksempel 14-Phenyl- α,α -1-trimethyl-4-piperidinmethanol

n-Butyllithium (15 ml af en 1,5 molær opløsning i hexan) sættes under nitrogen til en opløsning af 4,7 g af et kommercielt tilgængeligt 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropiperidin (II: $R^1 = \text{Me}$; $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{phenyl}$) i 50 ml tetrahydrofuran og holdes ved -10°C . Den dybrøde opløsning omrøres ved -10°C i 15 minutter og overføres derefter i en langsom strøm til en omrørt blanding af 15 ml acetone og 25 ml tetrahydrofuran og holdes ved -70°C . En overskydende mængde på 10% saltsyre tilsættes efter omrøring ved -70°C i 5 minutter. Blandingen får lov at komme til stuetemperatur og vaskes derefter med toluen. Det vandige lag gøres basisk med natriumhydroxid og ekstraheres med methylenchlorid. Fjernelse af opløsningsmidlet fra den tørrede opløsning og korvejsdestillering af remanensen ($90-135^\circ\text{C}$ badtemperatur, 5×10^{-4} mm Hg [0,07 Pa]) giver 2,79 g 5-phenyl-2,6,6-trimethyl-7-oxa-2-azabicyclo[3,2,1]octan (III: $R^1, R^5, R^6 = \text{Me}$; $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{phenyl}$) som en olie med en renhed på ca. 85%.

En opløsning af 1,47 g af ovennævnte produkt (III) i en blanding af 10 ml methanol og 2 ml eddikesyre afkøles med is og behandles med 0,76 g natriumcyanoborhydrid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, og overskuddet af borhydrid sønderdeles ved tilsætning, med is-afkøling, af 8 ml koncentreret saltsyre. Efter omrøring ved stuetemperatur i 0,5 timer gøres blandingen basisk med en vandig natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Fjernelse af opløsningsmidlet fra den tørrede opløsning og krystallisation af remanensen fra ethylacetat giver 0,98 g 4-phenyl- α,α -1-trimethyl-4-piperidinmethanol, smp.: $146-147^\circ\text{C}$.

NMR (220 MHz i CDCl_3): τ 2,7-2,8 (m, 5H), 7,0-8,2 (m, 9H), 8,0 (s, 3H) og 8,9 (s, 6H).

35

0

Analyse for $C_{15}H_{23}NO$:

Beregnet: C: 77,21%, H: 9,94%, N: 6,00%.

Fundet: C: 77,12%, H: 9,89%, N: 6,00%.

5

Eksempel 2

4-(3'-Trifluormethylphenyl)- $\alpha, \alpha, 1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol og hydrochloridet deraf

En 1,5 molær opløsning af n-butyllithium i 150 ml hexan sættes under nitrogen ved $-70^{\circ}C$ til en omrørt opløsning af 50 g 3-brombenzotrifluorid i 300 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres ved $-70^{\circ}C$ i 15 minutter og får derefter lov til at opvarmes til $-20^{\circ}C$. En opløsning af 30 g frisk destilleret 1-methyl-4-piperidon i 50 ml tetrahydrofuran tilsættes langsomt, medens temperaturen holdes ved $-20^{\circ}C$. Derefter omrøres blandingen ved $0^{\circ}C$ i 0,5 timer og ved stuetemperatur i 3 timer. Vand og methylenchlorid tilsættes, og det vandige lag ekstraheres flere gange med methylenchlorid. Fjernelse af opløsningsmidlet fra de kombinerede og tørrede methylenchloridopløsninger og kortvejsdestillering af remanensen ($110-130^{\circ}C$ badtemperatur, 5×10^{-4} mm Hg [0,07 Pa]) giver 41,6 g 1-methyl-4-(3'-trifluormethylphenyl)-4-piperidinol (I: $R^1 = Me$, $R^2, R^3 = H$, $R^4 = m$ -trifluormethylphenyl) som et faststof.

En blanding af 28,1 g af dette produkt (I) og 100 ml trifluoreddikesyre opvarmes under tilbagesvaling i 24 timer. Den overskydende syre fjernes under vakuum, remanensen opløses i methylenchlorid, og opløsningen gøres basisk med en 10%'s vandig natriumcarbonatopløsning. Fjernelse af opløsningsmidlet fra den tørrede organiske fase og kortvejsdestillering af remanensen giver 24,06 g 1-methyl-4-(3'-trifluormethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (IIa: $R^1 = Me$, $R^2, R^3 = H$, $R^4 = m$ -trifluormethylphenyl).

Til en opløsning af dette produkt (IIa) i 150 ml tetrahydrofuran sættes ved $-10^{\circ}C$ 80 ml af en 1,5 molær opløsning af n-butyllithium i hexan. Den røde opløsning

35

0

omrøres ved -10°C i 15 minutter og overføres derefter i en langsom strøm til en omrørt blanding af 60 ml acetone og 60 ml tetrahydrofuran, der holdes ved -20°C . Blandingen får lov at komme op på 10°C og behandles derefter med en 10%'s vandig natriumchloridopløsning. Lagene adskilles, og den vandige fase ekstraheres gentagne gange med methylenchlorid. Fjernelse af opløsningsmidlet fra de kombinerede, tørrede organiske faser giver 34,35 g rå 5-(3'-trifluor-methylphenyl)-2,6,6-trimethyl-7-oxa-2-azabicyclo[3,2,1]-octan (III: $\text{R}^1, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{m-trifluor-methylphenyl}$). Dette produkt (III) opløses i en blanding af 150 ml methanol og 25 ml eddikesyre, og den isafkølede opløsning behandles med 9 g natriumcyanoborhydrid. 50 ml koncentreret saltsyre tilsættes efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer, og efter yderligere 30 minutter gøres blandingen basisk med en vandig natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Fjernelse af opløsningsmidlet fra de tørrede organiske faser giver 31,74 g af et produkt, som deles mellem fortyndet saltsyre og ether/toluen. Den vandige fase gøres igen basisk efterfulgt af methylenchloridekstraktion, hvilket giver 27,40 g produkt. Kortvejsdestillering (til 210°C badtemperatur, 10^{-3} mm Hg [0,1 Pa]) og krystallisation af destillatet fra cyclohexan giver 7,59 g 4-(3'-trifluormethylphenyl)- $\alpha, \alpha, 1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol, smp.: $111-112^{\circ}\text{C}$.

15

20

25

NMR (90 MHz i CDCl_3): τ 2,3-2,6 (m, 4H), 7,1-8,3 (m, 9H), 7,8 (s, 3H) og 8,8 (s, 6H).

30

^{19}F NMR (i CDCl_3): singlet ved $-63,02$ ppm fra CFCl_3 .

Hydrochloridet (i tabel II anført som eksempel 2A) har smp. $240-241^{\circ}\text{C}$ efter krystallisation fra isopropylalkohol.

Analyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}$:

35

Beregnet: C: 56,89%, H: 6,86%, N: 4,15%.

Fundet: C: 57,03%, H: 6,78%, N: 4,07%.

0

Eksempel 31-[1'-Methyl-4'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-
-cyclopentanol

5

En opløsning af 130 g veratrol i 400 ml tørt tetrahydrofuran afkøles i et tøris/acetonebad og behandles med 500 ml af en 1,6 molær opløsning af n-butyllithium ved en sådan hastighed, at reaktionsblandingsens temperatur forbliver ved 0°C. Efter at tilsætningen er afsluttet, omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 3 timer. Ved afslutningen af denne periode afkøles den resulterende hvide opslæmning i et tøris/acetonebad, og der tilsættes 90,4 g 1-methyl-4-piperidon ved en sådan hastighed, at reaktionsblandingsens temperatur forbliver under -10°C.

10

15

Efter at tilsætningen er afsluttet, omrøres reaktionsblandingen ved 0°C i 2 timer, blandes hurtigt med 400 ml vand og fortyndes med 400 ml ether. Det organiske lag fraskilles, og det vandige lag ekstraheres 3 gange med methylenchlorid, hver gang med 400 ml. De kombinerede organiske lag tørres (K₂CO₃) og koncentrerer under formindsket tryk til opnåelse af 270,9 g af en olie. Denne olie opvarmes under formindsket tryk til fjernelse af alt materiale, der koger under 150°C/0,025 mm Hg (3,3 Pa). Remanensen på 97,55 g indeholder den ønskede 4-(2',3'-dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-piperidinol (I: R¹ = Me, R², R³ = H, R⁴ = 2,3-dimethoxyphenyl) og anvendes uden yderligere rensning på det næste trin.

20

25

30

35

En opløsning af 79,49 g af dette produkt (I) i 238 ml koncentreret saltsyre opvarmes til 65°C i 3 timer. Ved afslutningen af denne periode afkøles reaktionsblandingen til stuetemperatur, gøres basisk med en 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning og ekstraheres 3 gange med methylenchlorid, hver gang med 200 ml. De kombinerede organiske lag tørres (K₂CO₃) og koncentrerer under formindsket tryk. Det således opnåede produkt destilleres

0 under formindsket tryk til opnåelse af 4-(2',3'-dimethoxy-
phenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (IIa: $R^1 = \text{Me}$,
 R^2, R^3 er = H, R^4 er 2,3-dimethoxyphenyl) som en farveløs
olie, kogepunkt: 100-120°C/0,05 mm Hg (7 Pa), 73,56 g
5 (udbytte 84,8%).

En opløsning af 4,7 g af dette produkt (IIa) i 50 ml tetra-
hydrofuran behandles med n-butyllithium som beskrevet i
eksempel 1, og opløsningen af lithiumsaltet sættes til
en blanding af 20 ml cyclopentanon og 30 ml tetrahydro-
10 furan ved -70°C. Isolering som beskrevet i eksempel 1
og krystallisation af råproduktet fra ethylacetat giver
3,29 g 2'-methyl-5'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-spiro-
-[cyclopentan-1,6-[7]-oxa[2]azabicyclo[3,2,1]octan]
(III: $R^1 = \text{Me}$, $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = 2,3\text{-dimethoxyphenyl}$,
15 $R^5, R^6 = (\text{CH}_2)_4$), smp.: 110°C.

Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

Beregnet: C: 71,89%, H: 8,57%, N: 4,41%.

Fundet: C: 72,24%, H: 8,45%, N: 4,52%.

20 Reduktion af det umiddelbart ovenfor beskrevne produkt
med natriumcyanoborhydrid som beskrevet i eksempel 1
giver 1-[1'-methyl-4-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-pipe-
ridinyl]-cyclopentanol, smp. 114-115°C.

Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

25 Beregnet: C: 71,44%, H: 9,15%, N: 4,38%.

Fundet: C: 71,49%, H: 9,01%, N: 4,41%.

30

35

0

Eksempel 44-(3'-Fluorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

5 4-(3'-Fluorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 3-bromfluorbenzen ved hjælp af frem-
gangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 158-159°C.

NMR (i CDCl_3): τ 2,5-3,2 (m, 4H), 7,2-8,3 (m, 12H),
8,8 (s, 6H).

10 ^{19}F NMR (i CDCl_3): singlet (efter H-afkobling) ved
-117,4 ppm fra CFCl_3 .

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}$:

Beregnet: C: 71,68%, H: 8,82%, N: 5,57%.

Fundet: C: 71,68%, H: 8,77%, N: 5,69%.

15

Eksempel 54-(4'-Fluorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Fluorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 4-bromfluorbenzen ved hjælp af frem-
gangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 165-166°C.

20 NMR (i CDCl_3): τ 2,6-3,1 (m, 4H), 7,2-8,7 (m, 12H),
8,9 (s, 6H).

^{19}F MNR (i CDCl_3): singlet (efter H-afkobling) ved
-117,6 ppm fra CFCl_3 .

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}$:

25

Beregnet: C: 71,68%, H: 8,82%, N: 5,57%.

Fundet: C: 71,26%, H: 8,70%, N: 5,67%.

30

35

0

Eksempel 64-(3'-Chlorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(3'-Chlorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
 fremstilles ud fra 3-bromfluorbenzen under anvendelse af
 fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 149-150°C.

NMR (i CDCl_3): τ 2,6-2,8 (m, 4H), 7,1-8,3 (m, 12H),
 8,8 (s, 6H).

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}$:

10 Beregnet: C: 67,28%, H: 8,28%, N: 5,23%.

Fundet: C: 67,34%, H: 8,15%, N: 5,24%.

Eksempel 74-(4'-Chlorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Chlorphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
 fremstilles ud fra 4-bromfluorbenzen under anvendelse af
 fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 192-194°C.

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}$:

20 Beregnet: C: 67,28%, H: 8,28%, N: 5,23%.

Fundet: C: 67,34%, H: 8,13%, N: 5,25%.

Eksempel 84-(3'-Chlorphenyl)- α,α -diethyl-1-methyl-4-piperidin-
methanol og hydrochloridet deraf

4-(3'-Chlorphenyl)- α,α -diethyl-1-methyl-4-piperidin-
 methanol fremstilles ud fra 3-bromchlorbenzen ved hjælp
 af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra
 at diethylketon (3-pentanon) anvendes i stedet for acetone
 ved fremstillingen af (III). Den fri base omdannes til
 hydrochloridet, som har smp. 249-250°C (sønderdeling)
 efter krysallisation fra ethanol.

NMR (i CDCl_3): τ 2,6 (m, 4H), 6,3-8,0 (m, 12H), 8,3-8,6
 (kvartet, 4H), 9,2 (t, 6H).

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}$:

35 Beregnet: C: 61,44%, H: 8,19%, N: 4,21%.

Fundet: C: 61,19%, H: 8,19%, N: 4,19%.

0

Eksempel 94-(2'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(2'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 2-bromtoluen ved fremgangsmåden be-
skrevet i eksempel 2. Smp. 104-105°C.

NMR (i CDCl₃): τ 2,5-3,0 (m, 4H), 7,0-8,3 (m, 15H),
8,9 (s, 6H).

Analyse for C₁₆H₂₅NO:

Beregnet: C: 77,68%, H: 10,19%, N: 5,66%.

Fundet: C: 77,69%, H: 10,19%, N: 5,76%.

Eksempel 104-(3'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(3'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 3-bromtoluen ved fremgangsmåden be-
skrevet i eksempel 2. Smp.: 139-140°C.

NMR (i CDCl₃): τ 2,6-3,1 (m, 4H), 7,2-8,5 (m, 15H),
8,9 (s, 6H).

Analyse for C₁₆H₂₅NO:

Beregnet: C: 77,68%, H: 10,19%, N: 5,66%.

Fundet: C: 77,68%, H: 10,12%, N: 5,83%.

Eksempel 114-(4'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 4-bromtoluen ved fremgangsmåden be-
skrevet i eksempel 2. Smp.: 172-174°C.

NMR (i CDCl₃): τ 2,6-3,0 (m, 4H), 7,2-8,5 (m, 15H),
8,9 (s, 6H).

Analyse for C₁₆H₂₅NO:

Beregnet: C: 77,68%, H: 10,19%, N: 5,66%.

Fundet: C: 77,80%, H: 10,23%, N: 5,67%.

35

0

Eksempel 124-(5'-m-Xylyl)- α,α ,1-trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(5'-m-Xylyl)- α,α ,1-trimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 5-brom-m-xylen ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 123-125°C.

5

NMR (i CDCl_3): τ 3,0-3,2 (m, 3H), 7,2-8,6 (m, 18H), 8,9 (s, 6H).

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$:

10

Beregnet: C: 78,11%, H: 10,41%, N: 5,36%.

Fundet: C: 78,21%, H: 10,19%, N: 5,48%.

Eksempel 134-(4'-o-Xylyl)- α,α ,1-trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-o-Xylyl)- α,α ,1-trimethyl 4 piperidinmethanol fremstilles ud fra 4-brom-o-xylen ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 127-128°C.

15

NMR (i CDCl_3): τ 2,8-3,1 (m, 3H), 7,2-8,3 (m, 18H), 8,9 (s, 6H).

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$:

20

Beregnet: C: 78,11%, H: 10,41%, N: 5,36%.

Fundet: C: 78,43%, H: 10,11%, N: 5,40%.

Eksempel 14

25

4-(3'-Methoxyphenyl)- α,α -dimethyl-4-piperidinmethanolog hydrochloridet deraf

1-Benzyl-4-(3'-methoxyphenyl)- α,α -dimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at 1-benzyl-4-piperidon anvendes i stedet for 1-methyl-4-piperidon på første trin. Dette produkt (2,90 g) opløses i 20 ml eddikesyre, der tilsættes 0,49 g 10% Pd/C, og blandingen omrøres under en hydrogenatmosfære i 25 timer. Blandingen filtreres, filtratet koncentrerer, gøres basisk og ekstraheres med methylenchlorid til opnåelse af 1,88 g af den rå, fri base (IV: $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{m-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{Me}$).

35

0

Den omdannes til hydrochloridet, som har smp.
232-233°C (sønderdeling) efter krystallisation fra
acetonitril.

5 NMR (i D₂O): δ 2,6-3,3 (m, 4H), 6,3 (s, 3H), 6,6-8,3
(m, 9H), 9,0 (s, 6H).

Analyse for C₁₅H₂₄ClNO₂:

Beregnet: C: 63,04%, H: 8,46%, N: 4,90%.

Fundet: C: 63,19%, H: 8,41%, N: 4,87%.

10

Eksempel 15

4-(2'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(2'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra anisol ved fremgangsmåden
15 beskrevet i eksempel 3, bortset fra at acetone anvendes
i stedet for cyclopentanon ved fremstillingen af (III).
Smp. 110-111°C.

NMR (i CDCl₃): δ 2,6-3,1 (m, 4H), 6,2 (s, 3H), 6,7-8,5
(m, 9H), 7,9 (s, 3H), 8,9 (bred, s, 6H).

20

Analyse for C₁₆H₂₅NO₂:

Beregnet: C: 72,96%, H: 9,57%, N: 5,32%.

Fundet: C: 73,02%, H: 9,56%, N: 5,41%.

25

Eksempel 16

4-(3'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(3'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangs-
måden beskrevet i eksempel 2. Smp. 100°C.

30 NMR (i CDCl₃): δ 2,6-3,3 (m, 4H), 6,1 (s, 3H), 7,1-8,3
(m, 12H), 8,9 (s, 6H).

Analyse for C₁₆H₂₅NO₂:

Beregnet: C: 72,96%, H: 9,57%, N: 5,32%.

Fundet: C: 72,52%, H: 9,42%, N: 5,29%.

35

0

Eksempel 174-(3'-Methoxyphenyl)- α ,1-dimethyl- α -ethyl-4-piperidin-
methanol

5 4-(3'-Methoxyphenyl)- α ,1-dimethyl- α -ethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangs-
måden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at methylethyl-
keton (2-butanon) anvendes i stedet for acetone ved frem-
stillingen af (III). Smp.: 134-135°C.

10 NMR (i CDCl_3): τ 2,6-3,3 (m, 4H), 6,2 (s, 3H), 7,2-8,3
(m, 12H), 8,6 (kvartet, 2H), 9,0 (s, 3H), 9,2 (t, 3H).

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 73,61%, H: 9,81%, N: 5,05%.

Fundet: C: 73,73%, H: 9,69%, N: 5,17%.

15

Eksempel 184-(3'-Methoxyphenyl)- α , α -diethyl-1-methyl-4-piperidin-
methanol og hydrochloridet deraf

20 4-(3'-Methoxyphenyl)- α , α -diethyl-1-methyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangs-
måden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at diethyl-
keton anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen
af (III). Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet,
som har smp. 197-198°C (sønderdeling) efter krystalli-
sation fra isopropylalkohol.

25 NMR (i CDCl_3): τ 2 (bred s, 1H), 2,5-3,2 (m, 4H),
6,1 (s, 3H), 6,3-8,6 (m, 16H), 9,2 (t, 6H).

Analyse for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$:

Beregnet: C: 65,93%, H: 9,22%, N: 4,27%.

30 Fundet: C: 65,91%, H: 9,14%, N: 4,72%.

35

0

Eksempel 194-(4'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 4-bromanisol ved fremgangs-
måden beskrevet i eksempel 2. Smp.: 114-115°C.

NMR (i CDCl_3): τ 2,6-3,2 (m, 4H), 6,2 (s, 3H), 7,2-8,5
(m, 12 H), 8,9 (s, 6H).

Analyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 72,96%, H: 9,57%, N: 5,32%.

Fundet: C: 72,63%, H: 9,47%, N: 5,39%.

10

Eksempel 204-(2',3'-Dimethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol

4-(2',3'-Dimethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksem-
pel 3, bortset fra at acetone anvendes i stedet for
cyclopentanon ved fremstillingen af (III). Smp.: 97°C.

NMR (i CDCl_3): τ 2,9-3,3 (m, 3H), 6,2 (2s, 6H), 6,7-
-8,5 (12H), 8,9 (bred, 6H).

20

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

Beregnet: C: 69,59%, H: 9,28%, N: 4,77%.

Fundet: C: 69,93%, H: 9,17%, N: 4,81%.

25

Eksempel 214-(4'-Methylthiophenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Methylthiophenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 4-bromthioanisol ved frem-
gangsmåden beskrevet i eksempel 2, smp.: 132-133°C.

30

NMR (i CDCl_3): τ 2,7 (s, 4H), 7,2-8,5 (m + 2s, 15H),
8,9 (s, 6H).

Analyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOS}$:

Beregnet: C: 68,77%, H: 9,02%, N: 5,01%.

Fundet: C: 68,82%, H: 8,93%, N: 5,12%.

35

0

Eksempel 221-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-
-cyclobutanol

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-
5 -cyclobutanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved frem-
gangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclo-
butanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen
af (III). Smp. 105°C.

10 NMR (360 MHz i CDCl₃): τ 2,5 (t, 1H), 3,1 (d yderlige-
re opspaltet, 1H), 3,1 (t, 1H), 3,2 (d/d, 1H), 6,2 (s, 3H),
7,8 (s, 3H), 7,2-8,8 (m, 15H).

Eksempel 23

15 1-[1'-Methyl-4'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-
-cyclohexanol

1-[1'-Methyl-4'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-piperi-
diny]l-cyclohexanol fremstilles ved fremgangsmåden beskre-
vet i eksempel 3, bortset fra at cyclohexanon anvendes
i stedet for cyclopentanon i syntesen af (III). Smp. 121-123°C.

20 NMR (i CDCl₃): τ 3,1 (t, 1H), 3,2 (m, 2H), 6,2 (2s, 6H),
7,0-7,3 (m, 4H), 7,7-9,1 (15H), 7,9 (s, 3H).

Analyse for C₂₀H₃₁NO₃:

Beregnet: C: 72,03%, H: 9,37%, N: 4,20%.

25 Fundet: C: 71,58%, H: 9,22%, N: 4,48%.

Eksempel 244-(1'-Methyl-2'-pyrrolyl)-α,α,1-trimethyl-4-piperidin-
methanol

30 4-(1'-Methyl-2'-pyrrolyl)-α,α,1-trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksem-
pel 3, bortset fra at 1-methylpyrrol anvendes i stedet
for veratrol ved fremstillingen af (I), og acetone anvendes
i stedet for cyclopentanon ved fremstillingen af (III).
Smp. 110-111°C.

35 NMR (i CDCl₃): τ 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 6,2 (s, 3H),
7,1-8,5 (m, 12H), 8,8 (s, 6H).

0

Eksempel 254-(5'-Methyl-2'-thienyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(5'-Methyl-2'-thienyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
 5 methanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksem-
 pel 3, bortset fra at 2-methylthiophen anvendes i stedet
 for veratrol ved fremstillingen af (I), og acetone anven-
 des i stedet for cyclopentanon ved fremstillingen af (III).
 Smp.: 113-114°C.

10 NMR (360 MHz i CDCl_3): τ 3,35 (AB kvartet, $J = 3,5$ Hz,
 forbindelse i lavere felt spaltet i kvartetter, $J = 0,7$ Hz,
 2H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 7,8 (s, 3H),
 8,0 (m, 6H), 8,4 (bred s, 1H), 8,8 (s, 6H).

15 Eksempel 264-(3'-Pyridyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(3'-Pyridyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
 fremstilles ud fra 3-brompyridin ved fremgangsmåden be-
 skrevet i eksempel 2, bortset fra at dehydrogeneringen
 20 af carbinolen (I) udføres ved opvarmning med trifluor-
 eddikesyre til 180°C i stedet for under tilbagesvaling.
 Smp.: 131-133°C.

NMR (360 MHz i CDCl_3): τ 1,4 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H),
 1,5 (d/d, $J = 4,5/1,5$ Hz, 1H), 2,3 (d/t, $J = 8,5/2$ Hz, 1H),
 25 2,7 (d/d, $J = 8,5/4,5$ Hz, 1H), 7,2 (d, yderligere opspaltet,
 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8-7,9 (m + s, 5H), 8,1 (bred s, 1H),
 8,8 (s, 6H).

Eksempel 2730 1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclo-
heptanol

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-
 -cycloheptanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved frem-
 gangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclo-
 35 heptanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen
 af (III). Smp. 139-140°C.

0

NMR (i CDCl_3): τ 2,6-3,3 (m, 4H), 6,2 (s, 3H), 7,2-9,0 (m + s, 24H).

Analyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 75,67%, H: 9,84%, N: 4,41%.

5

Fundet: C: 76,23%, H: 9,64%, N: 4,28%.

Eksempel 28

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclo-octanol

10

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclooctanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclooctanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Smp. 120-122°C.

15

NMR (i CDCl_3): τ 2,6-3,3 (m, 4H), 6,2 (s, 3H), 7,2-9,0 (m + s, 26H).

Analyse for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 76,09%, H: 10,03%, N: 4,33%.

20

Fundet: C: 76,11%, H: 9,70%, N: 4,09%.

Eksempel 29

4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-methanol

25

4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-methanol fremstilles ud fra 1,4-dimethoxybenzen ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3, bortset fra at acetone anvendes i stedet for cyclopentanon i syntesen af (III). Smp.: 139-140°C.

30

NMR (i CDCl_3): τ 3,0-3,3 (m, 3H), 6,2 (2s, 6H), 6,6-8,5 (m + s, 12H), 8,9 (bred, 6H).

Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

Beregnet: C: 69,59%, H: 9,29%, N: 4,77%.

Fundet: C: 69,66%, H: 9,09%, N: 4,66%.

35

0

Eksempel 301-[1'-Methyl-4'-(3''-trifluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol

5

1-[1'-Methyl-4'-(3''-trifluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclopentanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Smp. 137-138°C.

10

Analyse for $C_{18}H_{24}F_3NO$:

Beregnet: C: 66,04%, H: 7,34%, N: 4,09%.

Fundet: C: 66,14%, H: 7,23%, N: 4,09%.

Eksempel 31

15

4-(3'-Trifluormethylphenyl)- α ,1-dimethyl- α -ethyl-4-piperidinmethanol og hydrochloridet deraf

20

4(3'-Trifluormethylphenyl)- α ,1-dimethyl- α -ethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at methylethylketon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet, som har smp. 227-228°C (sønderdeling).

25

NMR (360 MHz i $CDCl_3$): τ 2,4-2,5 (m, 4H), 6,5 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 10H), 8,5 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,9 (s, 3H), 9,1 (t, 3H).

Eksempel 324-(4'-Phenoxyphenyl)- α , α ,1-trimethyl-4-piperidinmethanol

30

4-(4'-Phenoxyphenyl)- α , α ,1-trimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra p-bromphenylphenylether ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp. 148°C.

Analyse for $C_{21}H_{27}NO_2$:

Beregnet: C: 77,50%, H: 8,36%, N: 4,30%.

Fundet: C: 77,25%, H: 8,13%, N: 4,33%.

35

0

Eksempel 334-(4'-Dimethylaminophenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol

4-(4'-Dimethylaminophenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra p-brom-N,N-dimethylanilin ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at dehydrogeneringen af carbinolen udføres ved opvarmning med trifluoreddikesyre i et forseglet rør til 140°C i 4 timer i stedet for under tilbagesvaling. Smp. 142-143°C.

10

Analyse for C₁₇H₂₈N₂O:

Beregnet: C: 73,87%, H: 10,21%, N: 10,13%.

Fundet: C: 73,89%, H: 10,15%, N: 10,27%.

15

Eksempel 341-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidin]-cyclopentanol

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidin]-cyclopentanol fremstilles ud fra m-bromanisol ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclopentanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Smp. 108-109°C.

20

Analyse for C₁₈H₂₇NO₂:

Beregnet: C: 74,70%, H: 9,40%, N: 4,84%.

25

Fundet: C: 74,99%, H: 9,12%, N: 5,03%.

Eksempel 351-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidin]-cyclohexanol

1-[1'-Methyl-4'-(3''-methoxyphenyl)-4'-piperidin]-cyclohexanol fremstilles ud fra m-bromanisol ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at cyclohexanon anvendes i stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet, som har smp. 255°C (sønderdeling).

35

NMR (i CDCl₃): τ 2,5-2,8 (m, 1H), 3,0-3,3 (m, 2H), 6,2 (s, 3H), 6,4-9,3 (m, 22H).

0

Eksempel 364-(3'-Biphenylyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol og hydrochloridet deraf

4-(3'-Biphenylyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 3-brombiphenyl ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet, som har smp. 221-223°C (sønderdeling).

NMR (i CDCl_3): τ 2,2-2,7 (m, 9H), 6,3-7,7 (m, 12H), 8,7 (s, 6H).

10

Eksempel 374-(2',3'-Dimethoxyphenyl)-1-benzyl- α,α -dimethyl-4-piperidinmethanol og hydrochloridet deraf

4-(2',3'-Dimethoxyphenyl)-1-benzyl- α,α -dimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3, bortset fra at 1-benzyl-4-piperidon anvendes i stedet for 1-methyl-4-piperidon ved fremstillingen af (I), og acetone anvendes i stedet for cyclopentanon ved fremstillingen af (III). Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet, som har smp. 236-237°C (sønderdeling) efter krystallisation fra acetonitril.

Analyse for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3$:

Beregnet: C: 68,05%, H: 7,95%, N: 3,45%.

Fundet: C: 68,37%, H: 7,80%, N: 3,69%.

25

Eksempel 381-[1'-Benzyl-4'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol og hydrochloridet deraf

1-[1'-Benzyl-4'-(2'',3''-dimethoxyphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3, bortset fra at 1-benzyl-4-piperidon anvendes i stedet for 1-methyl-4-piperidon på første trin. Produktet (IV) omdannes til hydrochloridet, som har smp. 235°C (sønderdeling) efter krystallisation fra 90%'s ethanol.

Analyse for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$:

Beregnet: C: 69,51%, H: 7,93%, N: 3,24%.

Fundet: C: 69,29%, H: 7,71%, N: 3,59%.

35

0

Eksempel 394-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol

5 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidin-
methanol fremstilles ud fra 2-brom-6-methoxynaphthalen
ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp. 170-171°C.

Analyse for $C_{20}H_{27}NO_2$:

Beregnet: C: 76,64%, H: 8,68%, N: 4,47%.

Fundet: C: 76,59%, H: 8,73%, N: 4,38%.

10

Eksempel 404-(3'-Ethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
og hydrochloridet deraf

15 4-(3'-Ethoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol
fremstilles ud fra 3-ethoxybrombenzen ved fremgangsmåden
beskrevet i eksempel 2. Den fri base omdannes til hydro-
chloridet, der har smp. 229-230°C efter krystal-
lisation fra isopropylalkohol.

20 Analyse for $C_{17}H_{28}ClNO_2$:

Beregnet: C: 65,05%, H: 8,99%, N: 4,46%.

Fundet: C: 65,19%, H: 9,03%, N: 4,64%.

20

Eksempel 41

25 4-(3'-Trifluormethylphenyl)- α,α -dimethyl-1-ethyl-4-piperi-
dinmethanol

30 4-(3'-Trifluormethylphenyl)- α,α -dimethyl-1-ethyl-4-
-piperidinmethanol fremstilles som beskrevet i eksempel 2,
bortset fra at 1-ethyl-4-piperidon anvendes i stedet for
1-methyl-4-piperidon på første trin. Smp. 110°C.

Analyse for $C_{17}H_{24}F_3NO$:

Beregnet: C: 64,74%, H: 7,67%, N: 4,44%.

Fundet: C: 64,73%, H: 7,90%, N: 4,55%.

35

0

Eksempel 424-(4'-Biphenylyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol

4-(4'-Biphenylyl)- $\alpha,\alpha,1$ -trimethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 4-brombiphenyl ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2. Smp. 192-193°C.

NMR (i CDCl_3): δ 2,2-2,8 (m, 9H), 7,1-8,5 (m + s, 12H), 8,8 (s, 6H).

Eksempel 43

10 4-(3'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1,3$ -tetramethyl-4-piperidin-
methanol

4-(3'-Methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha,1,3$ -tetramethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 3-bromanisol ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at 1,3-dimethyl-4-piperidon anvendes i stedet for 1-methyl-4-piperidon ved fremstillingen af (II). Produktet opnås som en olie, der destilleres ved en badtemperatur på 130-160°C under et vakuum på 5×10^{-4} mm Hg (0,07 Pa). Det er en blanding (forhold 83:17) af to isomere (R^3 cis eller trans til arylgruppen) som bestemt ved 360 MHz NMR-spektroskopi. Hovedisomeren har C-3-methylgruppen som en dublet ($J = 7,2$ Hz) ved δ 8,5 og de to α -methylgrupper ved 8,7 og 8,9.

MS beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: m/z 277,204, fundet 277,204.

25

Eksempel 444-(3'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1,2$ -tetramethyl-4-piperidinmethanol

30 4-(3'-Tolyl)- $\alpha,\alpha,1,2$ -tetramethyl-4-piperidinmethanol fremstilles ud fra 3-bromtoluen ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra at 1,2-dimethyl-4-piperidon anvendes i stedet for 1-methyl-4-piperidon ved fremstillingen af (II). Smp. 139°C.

35 NMR (360 MHz i CDCl_3): δ 2,8-2,9 (m, 3H), 3,0 (d, yderligere opspaltet, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5-7,9 (m + s, 10H), 8,0 (bred s, 1H), 8,9 (to s, 6H), 9,4 (d, $J=7$ Hz, 3H).

0

Analyse for $C_{17}H_{27}NO$:

Beregnet: C: 78,11%, H: 10,41%, N: 5,36%.

Fundet: C: 78,23%, H: 10,31%, N: 5,30%.

5

Eksempel 45

7-(3'-Trifluormethylphenyl)- α,α -dimethyl-7-indolizidin-
methanol

10

7-(3'-Trifluormethylphenyl)- α,α -dimethylindolizidin-
methanol fremstilles ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2,
bortset fra at 7-indolizidinon anvendes i stedet for
1-methyl-4-piperidon ved fremstillingen af (II). Pro-
duktet er en blanding af to stereoisomere i forholdet
3:2. Smp. 120-122°C.

15

Analyse for $C_{18}H_{24}F_3NO$:

Beregnet: C: 66,04%, H: 7,39%, N: 4,28%.

Fundet: C: 65,99%, H: 7,48%, N: 4,39%.

Eksempel 46

20

(+)-cis- og trans-3-Methyl-1-[1'-methyl-4'-(3''-tri-
fluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol

25

(+)-cis- og trans-3-Methyl-1-[1'-methyl-4'-(3''-tri-
fluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol frem-
stilles, som en 60:40-blanding af de to racemiske dia-
stereomere, ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2,
bortset fra at (+)-3-methylcyclopentanon anvendes i
stedet for acetone ved fremstillingen af (III). Smp. 112-113°C.

^{19}F -NMR-spektrum: singlet ved -62,6 ppm (fra Freon[®]
11" $CFCl_3$),

30

1H -NMR-spektrum: to dubletter ($J=7$ Hz) ved 9,0 og 9,1 i
forholdet 2:3, blandt andre.

35

0

Eksempel 47

(-)-cis- og trans-3-Methyl-1-[1'-methyl-4'-(3''-tri-
fluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol

5

(-)-cis- og trans-3-Methyl-1-[1'-methyl-4'-(3''-tri-
fluormethylphenyl)-4'-piperidinyl]-cyclopentanol frem-
stilles som en blanding af to optisk aktive diastereomere,
ved fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2, bortset fra
at (-)-3-methylcyclopentanon anvendes ved fremstillingen
af (III). Smp. 103-104°C.

10

$[\alpha]_D -6,7^\circ$ (c=1,07, CHCl₃).

NMR-spektrene er identiske med spektrene ifølge
eksempel 46.

Dosisformer

15

Antidepressive midler, som indeholder de omhandlede for-
bindelser, kan indgives til behandling af psykiatriske de-
pressioner af den reaktive og endogene type på enhver måde,
som frembringer kontakt mellem det aktive middel og mid-
lets virkested i et pattedyrs krop. De kan indgives på
20 en hvilken som helst konventionel måde, som er tilgæn-
gelig til anvendelse i forbindelse med farmaceutiske
midler, enten som individuelle terapeutiske midler eller
i en kombination af terapeutiske midler. De kan indgives
alene, men indgives almindeligvis sammen med et farma-
25 ceutisk bærestof udvalgt på basis af den valgte indgi-
velsesmåde og gængs farmaceutisk praksis.

30

Den indgivne dosis varierer selvfølgelig afhængigt
af kendte faktorer, såsom de farmakodynamiske karakte-
ristika ved det specielle middel og indgivelsesmåde og
indgiftsvej, modtagerens alder, helbred og vægt, arten
og udbredelsen af symptomerne, arten af sideløbende behand-
ling, hyppigheden af behandling og den ønskede virkning.
Almindeligvis kan den daglige dosis af den aktive ingre-
diens være ca. 0,001-50 mg pr. kg legemsvægt. Sædvanlig-
vis er i alt på 0,01-20 mg, fortrinsvis 0,1-10 mg, pr.
35 dag pr. kg legemsvægt, indgivet i delte doser 2-4 gange

dagligt eller i form med forsinket frigivelse, virksomt til opnåelse af de ønskede terapeutiske resultater.

Dosisformer (præparater), der er egnede til intern indgivelse, kan indeholde ca. 0,25 til ca. 10 mg aktiv ingrediens pr. enhed. I sådanne farmaceutiske præparater er den aktive ingrediens sædvanligvis til stede i en mængde på ca. 0,01-90 vægt%, baseret på præparatets samlede vægt.

Den aktive ingrediens kan indgives oralt på faste dosisformer, såsom kapsler, tabletter og pulvere, eller på flydende dosisformer, såsom eliksirer, sirupper og suspensioner. Den kan også indgives parenteralt, på sterile, flydende dosisformer, eller rektalt i form af suppositorier.

Gelatinekapsler kan indeholde den aktive ingrediens og pulveriserede bærestoffer, såsom lactose, saccharose, mannitol, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat og stearinsyre. Lignende fortyndingsmidler kan anvendes til fremstilling af sammenpressede tabletter. Både tabletter og kapsler kan fremstilles som produkter med forsinket frigivelse til tilvejebringelse af kontinuerlig frigivelse af medicin i løbet af timer. Sammenpressede tabletter kan være overtrukkede med sukker eller folie for at skjule ubehagelig smag og beskytte tabletten mod atmosfæren, eller de kan være overtrukket enterisk til selektiv disintegration i den gastrointestinale kanal.

Flydende dosisformer til oral indgivelse kan indeholde farve- og smagsstoffer for at forøge patientens godtagelse.

Almindeligvis er vand, en egnet olie, en fysiologisk saltopløsning, vandige dextrose- (glucose-) og beslægtede sukkeropløsninger og glycoler, såsom propylenglycol eller polyethylenglycoler, egnede bærestoffer til parenterale opløsninger. Opløsninger til parenteral indgivelse indeholder fortrinsvis et vandopløseligt salt af den aktive ingrediens, egnede stabiliseringsmidler, og om nødvendigt pufferstoffer.

Antioxidationsmidler, såsom natriumbisulfit, natriumsulfit og ascorbinsyre, enten alene eller kombineret, er egnede stabiliseringsmidler. Der kan også anvendes citronsyre og saltene deraf og natrium-EDTA (ethylendiamintetraeddikesyre).

- 5 Derudover kan parenterale opløsninger indeholde konserveringsmidler, såsom benzalkoniumchlorid, methyl- eller propylparaben og chlorbutanol.

Suppositorierne kan indeholde den aktive ingrediens i en egnet olieholdig eller vandopløselig base. Den olieholdige klasse omfatter kakaosmør og andre fedtstoffer med lignende egenskaber, den vandopløselige klasse omfatter polyethylenglycolerne.

Egnede farmaceutiske bærestoffer er beskrevet af E.W. Martin i Remington's Pharmaceutical Sciences, som er en standardreferencetekst på dette område.

Anvendelige farmaceutiske dosisformer til indgivelse af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er anført nedenfor.

20 Kapsler (hårde)

Hårde kapsler kan fremstilles ved at fylde todelte standardhårdgelatinekapsler med følgende blanding under anvendelse af konventionelt indkapslingsudstyr:

	Aktiv ingrediens:	1 mg
25	Lactose:	125 mg
	Talkum:	12 mg
	Magnesiumstearat	3 mg

Kapsler (bløde)

- 30 En blanding af aktiv ingrediens i soyabønneolie kan fremstilles og indgives ved hjælp af en positiv forskydningspumpe i gelatine til dannelse af bløde gelatinekapsler indeholdende 5 mg af den aktive ingrediens. Kapslerne kan vaskes i petroleumsether og tørres.

0

Tabletter

Tabletter kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder, således at hver enhed indeholder:

5

Aktiv ingrediens: 1 mg
Forstøvningstørret lactose: 150 mg
Mikrokrystallinsk cellulose: 35 mg
Magnesiumstearat: 3 mg

10

Parenterale præparater

Parenteralt præparat, som er egnet til intramuskuløs indgivelse, kan fremstilles, således at hver ml indholder, procentangivelserne er efter vægt:

15

Aktiv ingrediens: 1 mg
Natriumcarboxymethylcellulose: 0,75%
Polysorbat 80: 0,04%
Benzylalkohol: 0,9%
Natriumchlorid: 0,9%
Vand til injektion til: 1 ml.

20

Suspension

En vandig suspension kan fremstilles til oral indgivelse, således at hver 5 ml indeholder, procentangivelserne er i vægt:

25

30

Aktiv ingrediens: 5 mg
Methylcellulose: 5%
Carboxymethylcellulose: 5%
Sirup: 30%
Polysorbat 80: 0,2%
Natriumsaccharin: 2 mg
Kirsebærsmagsstof: 0,1%
Natriumbenzoat: 5 mg
Vand til: 5 ml.

35

En standardfremgangsmåde til opdagelse og sammenligning af den antidepressive aktivitet af de her omhandlede forbindelser, for hvilke der er god korrelation med human virkning, er forebyggelsen af tetrabenazinfremkaldt sedation og depression hos mus. (Everett, "The Dopa Response Potentiation Test and Its Use in Screening for Antidepressant Drugs", side 164-167 i Antidepressant Drugs (Proceedings of the First International Symposium), S. Garattini & M.N.G. Dukes (udgivere), 1967).

10 Grupper på 10 Carworth-CF₁S-hunmus, der vejer 18-21 g, fastes i 1,5 timer og intuberes med antagonistiske forbindelser i orale doser, såsom 0, 1, 3, 9, 27 og 81 mg/kg i 0,20 ml 1% 's "Methocel[®]" (methylcellulose). Musene behandles 30 minutter senere intraperitonealt med 32 mg/kg tetrabenazin (som methansulfonat) (opløst i 0,20 ml 0,05% 's vandigt KCl ved en pH-værdi på 2,0). En time efter indgivelse af den antagonistiske forbindelse (30 minutter efter indgivelse af tetrabenazin) undersøges musene for tegn på udforskningsaktivitet og ptosis (lukning af øjenlåg). Normal udforskningsaktivitet (frigørelse fra sedation) noteres når en mus, der løftes i halen fra en gruppe på 10 i en forsøgs- kasse og anbringes på låget af en forsøgs-kasse af rustfrit stål (31,8 x 20,3 cm) med net af 8 mm tråd, enten drejer sit hoved vandret 30° i begge retninger eller bevæger sig 25 til kanten af nettet i løbet af 10 sekunder, efter at den er blevet anbragt på nettet. Frigørelse fra ptosis noteres, når lukning af øjenlåg er mindre en 50% på begge øjne, nøjagtig 2 sekunder efter at musen er anbragt med hovedet mod iagttageren. Den følgende tabel viser de data, der opnås 30 ved afprøvning af forbindelserne ifølge ovennævnte eksempler.

0

Tabel II

Antagonisme af tetrabenazin-fremkaldt depression hos mus
oralt 1 time efter indgivelse af præparat

		Oral ED ₅₀ (mg/kg)	
		<u>til forebyggelse af</u>	
	<u>Eksempel</u>	<u>Tab i udforskningsstrang</u>	<u>Ptosis</u>
	1	5,6	0,78
	2	0,01	0,016
	2A	0,01	0,014
10	3	14,00	2,8
	4	0,20	0,12
	5	0,48	0,33
	6	0,04	0,03
	7	0,57	0,33
15	8 (HCl salt)	0,29	0,26
	9	0,48	0,33
	10	0,04	0,04
	11	0,69	0,57
	12	0,11	0,064
20	13	0,30	0,23
	14 (HCl salt)	4,4	2,7
	15	2,3	0,57
	16	0,12 ^{x)}	0,077 ^{x)}
	17	0,10	0,11
25	18 (HCl salt)	0,71	0,71
	19	1,1	0,33
	20	4,6	2,1
	21	1,3	1,3
	22	0,92	0,67
30	23	38,0	17,0
	24	1,2	0,78
	25	0,99	0,69
	26	29,0	18,0
	27	1,4	0,9
35	28	3,8	1,7

x) toptid-værdier

0

Tabel II (fortsat)

		Oral ED ₅₀ (mg/kg) til forebyggelse af	
5	<u>Eksempel</u>	<u>Tab i udforskningsstrang</u>	<u>Ptosis</u>
	29	0,99	0,86
	30	0,17	0,084
	31 (HCl salt)	0,064	0,056
	32	>81	81
10	33	0,78	0,35
	34	0,48	0,45
	35	1,4	1,1
	36 (HCl salt)	1,1	0,66
	37 (HCl salt)	>81	81
15	38 (HCl salt)	>81	>81
	39	0,33	0,33
	40 (HCl salt)	0,9	0,9
	41	0,73	0,46
	42	1,5	1,0
20	43	7,2	5,8
	44	0,33	0,33
	45	< 0,33	0,48
	46	<1	<1
	47	<1	<1
25	Amtriptylin (standard)	2,7	0,7
	Imipramin (standard)	2,2	0,94

30

35

Protokol over anorexia-data fra CNS-forsøg

Til disse forsøg anvendes hunnmus, der vejer 16-20 g og som har fastet natten over i 17-21 timer. 30 minutter efter indgivelse af graduerede orale doser af en forbindelse fremstillet i vandigt "Methocel[®]" (methylcellulose, viskositet 100 cps, grad MC, Dow Chemical Co.) og 2,8% "Tween 80" og doseret med 0,1 ml pr. 10 g legems- vægt, overføres hver mus til et individuelt, lyst, "Lucite[®]" rum (13,3 x 12,7 x 12,7 cm) med et gulv af trådnet med 0,64 x 0,64 cm tråde. I hvert bur anbringes 5 rum lineært. Inden i hvert rum er der en del af en sort "Lucite[®]"-stang (13 x 1,2 x 1,2 cm), på hvis top, der er pletformede fordybninger (0,8 cm i diameter), som hver især indeholder 0,05 ml 50%'s sødet, kondenseret mælk. (Borden's Eagle Brand). 30 minutter senere bringes musene tilbage til "skotøjsåske"-beholderne, og antallet af mælke- dråber, der er fortæret af hver mus, tælles. Brøkdele af fortærede dråber vurderes også og tælles. Fem mus pr. præparatdosis kan drikke et maksimum på 50 dråber (2,5 ml mælk). Ni eller færre dråber fortæret af 5 mus betragtes som antydende anorexia. ED₅₀-værdier vurderes på basis af de opnåede kvantitative reaktioner.

De data, der er anført i tabel III viser, at visse forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes som anoretiske midler, og de kan således være værdifulde til behandling af obesitas.

30

35

0

Tabel III

<u>Eksempel</u>	<u>ED₅₀ for anorexia</u>
2	60 mg/kg
2A	36
5 4	60
6	60
7	20
8	20
10 10	20
16	60
17	60
30	60
31	20
32	60
15 37	60
39	60
41	60

20 Den bedste udførelsesform for den foreliggende opfindelse betragtes for tiden som repræsenteret ved det antidepressive middel ifølge eksempel 2.

25 Det er tydeligt fra den foreliggende beskrivelse, at de her omhandlede antidepressive og anoretiske midler er værdifulde på medicinområdet, især på områderne for mentalsygdomme og obesitas.

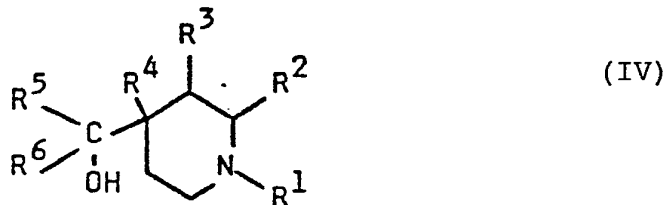
30

35

P A T E N T K R A V.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-aryl-4-piperidincarbinoler med den almene formel (IV)

5



10 hvor

- a) R¹ er H, methyl, ethyl eller benzyl,
- b) hver af R² og R³ uafhængigt er udvalgt fra H, methyl eller ethyl, eller R¹ og R² er sammen en alkylbro -(CH₂)₃-,
- c) R⁴ er

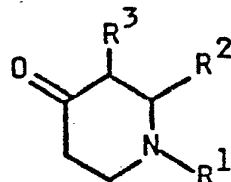
- 15 (1) 6-methoxy-2-naphthyl, phenyl eller phenyl med 1 eller 2 substituent, som er ens eller forskellige og udvalgt blandt F, Cl, methyl, ethyl, CF₃, phenyl, methoxy, ethoxy, phenoxy, methylthio og dimethylamino,
- 20 (2) 4-biphenylyl,
- (3) 1-methyl-2-pyrrolyl,
- (4) 3-pyridyl eller
- (5) 5-methyl-2-thienyl,

d) hver af R⁵ og R⁶ uafhængigt er udvalgt fra methyl og ethyl, eller R⁵ og R⁶ er sammen en forgrenet eller ligekædet alkylbro, hvor broen har 3-7 carbonatomer, forudsat at R⁴ ikke er 2'-biphenylyl, når R¹, R⁵ og R⁶ er methyl, og R² og R³ er H, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n - d e t e g n e t ved, at fremgangsmåden omfatter følgende

30 trin udført i rækkefølge:

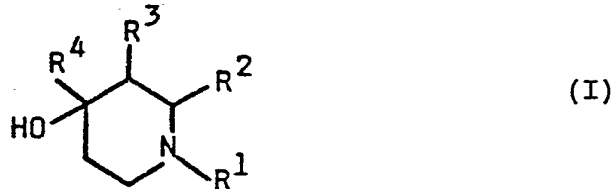
1) R⁴Br lithiumbehandles med n-butyllithium til fremstilling af R⁴Li, som derefter omsættes med en piperidinon med den almene formel

35



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som defineret ovenfor, til fremstilling af

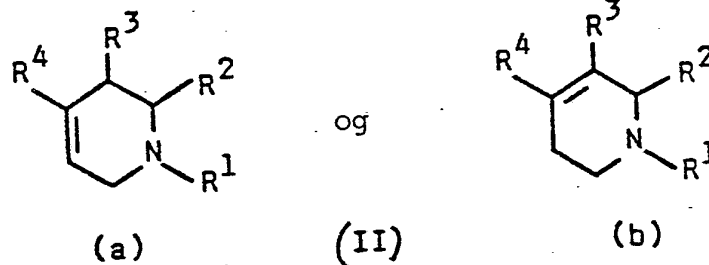
5



10

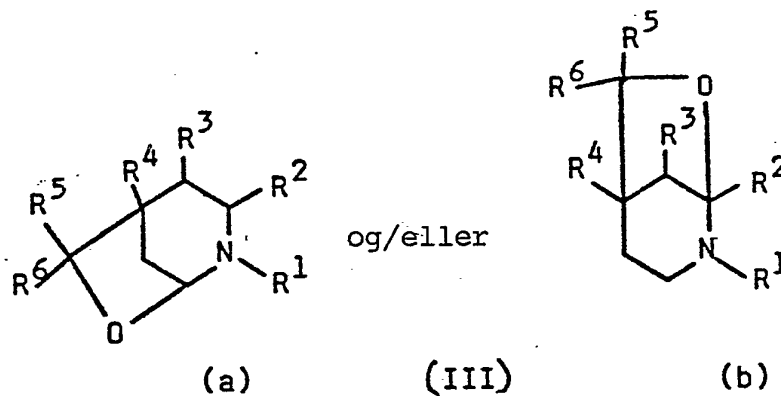
2) forbindelsen (I) dehydratiseres til de blandede olefiner

15



3) forbindelsen (II) lithiumbehandles med n-butyl-lithium, og lithiumforbindelsen omsættes derefter med en keton R^5COR^6 , hvor R^5 og R^6 er som defineret ovenfor, til fremstilling af en oxazabicyclooctan

25



30

4) forbindelsen (III) reduceres til fremstilling af forbindelsen (IV), og

5) de således opnåede forbindelser derefter om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf på kendt måde.

35

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med
formel (IV), hvor R^1 , R^5 og R^6 er methyl, R^2 og R^3 er H, og
 R^4 er m- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$.

5 3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at det opnåede slutprodukt omdannes til
sit hydrochlorid.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med
10 formel (IV), hvor R^4 er phenyl, som er m-substitueret.

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med
formel (IV), hvor R^1 er benzyl.