

2019/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

49.526/PA

10400

-55387-

K I V O N A T

Eljárás piperidin-származékok előállítására

NOVO NORDISK A/S, BAGSVAERD
~~A/S Ferrosan, SØBORG~~, DÁNIA

Bejelentés napja: 1989. 04. 27.

Elsőbbsége: 1988. 04. 28. (DK 2310/88),
DÁNIA

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű piperidin-származékok és gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott sóik előállítására. Az (I) általános képletben

R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, alkoxicssoporttal, adott esetben szubsztituált ariloxicssoporttal vagy aril-alkoxi-csoporttal, cianocsoporttal, mono- vagy polihalogénezett alkilcsoporttal, alkenil-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal lehetnek szubsztituáltak,

R^1 egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, mely szubsztituátlan, vagy egy vagy több cianocsoporttal, észtercsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, amidocsoporttal, halogénatommal, szubsztituált vagy szubsztituátlan piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal,

tiomorfolinocsoporttal, dioxolanilcsoporttal, tetrahidro-furanil-csoporttal, alkoxicsoporttal vagy cikloalkilcsoporttal szubsztituált,

X hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport, cianocsoport vagy alkoxicsoport,

Y oxigén- vagy kénatom, azzal a feltétellel, hogy R^1 alkilcsoporttól eltérő, ha R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-, aril- vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több alkilcsoporttal, alkoxicsoporttal, alkilén-csoporttal, cikloalkilcsoporttal vagy aralkoxicsoporttal szubsztituáltak, és ugyanakkor X hidrogénatom vagy halogénatom.

A fentiekben említett vegyületek az összegképletben az alábbiak a képletben - tilde jelölést.

Amé

18489

A

49.526/PA

BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
DALSZINHÁZ U 10 1533-73

2013/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

55387-

VEZET: C 04D 4057/12, 4057/14, 4131/14, 4171/14,
205/091 A GLK 31/445

Eljárás piperidin-származékok előállítására

NOVO NORDISK A/S, BAGSVAERD
A/S Ferrosan, SØBORG, DÁNIA

Feltalálók:

JAKOBSEN Palle, VABRØSE,

DREJER Jørgen, VABRØSE,

DÁNIA

Bejelentés napja: 1989. 04. 27.

Elsőbbsége: 1988. 04. 28. (DK 2310/88),

DÁNIA

A találmány tárgya eljárás gyógyászatilag hatékony piperidin-származékok és az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az új vegyületek anoxia, isémia, migrén és epilepszia kezelésére alkalmazhatók.

Ismeretes, hogy a kalcium felhalmozódása az agysejtekben (kalcium-túltöltődés) az agy szabályozatlan hiperaktivitási periódusai után figyelhető meg. Ilyen aktivitás jöhet létre görcsök, migrén, anoxia és isémia során. Mivel a sejtekben a kalcium-koncentráció igen fontos jelentőségű a sejt funkciója szempontjából, a sejtben levő szabályozatlan magas kalcium-koncentráció a fenti tünetekhez vezethet, illetve indirekt módon a fenti tünetekhez kapcsolódó kóros elváltozásokhoz vezethet.

Ezért az agysejtekre szelektív kalcium-túltöltődést gátló anyagok fontos szerepet játszanak az anoxia, isémia, migrén és epilepszia gyógyításában.

Az ismert kalcium antagonisták, például a nifedipin, verapamil és diltiazem aktivitásukat a perifériás kalcium-felvételre fejtik ki, például a véréredésekben és szívbén; azonban csak igen kevésbé aktív az agysejtek kalcium-túltöltődésének megakadályozására.

Ezért a találmány tárgya olyan új vegyületek kidolgozása, melyek az agysejtekben gátolják a kalcium-töltődést.

A találmány szerinti új vegyületek piperidin-származékok, és az (I) általános képlettel jellemezhetők. A képletben

R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-, aril- vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, adott esetben szubsztituált ariloxi- vagy aril-(1-6 szénatomos)-alkoxi-csoporttal, cianocsoporttal, mono- vagy polihalogénezett 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkenilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 3-5 szénatomos alkilén-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal lehetnek szubsztituáltak,

R^1 egyenes vagy elágazó láncu, 1-8 szénatomos alkilcsoport, mely szubsztituálatlan, vagy egy vagy több cianocsoporttal, észtercsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, hidroxicssoporttal, amidocsoporttal, halogénatommal, szubsztituált vagy szubsztituálatlan piperidinocsoporttal,

morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, dioxolanilcsoporttal, tetrahidro-furanil-csoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicssoporttal vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált,

X hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-csoport, hidroxicssoport, cianocsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxicssoport, és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom;

azzal a feltétellel, hogy R^1 nem szubsztituálatlan 1-8 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-8 szénatomos)-alkil-csoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkil-(1-8 szénatomos)-alkil-csoport, ha R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport, melyek egy vagy több, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, 3-5 szénatomos alkilén-csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy aralkoxicssoporttal szubsztituáltak, és ugyanakkor X jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

Ugyancsak az új vegyületek körébe tartoznak a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben

- R^3 adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 3,4-metilén-dioxi-fenil- vagy 3-5 szénatomos alkilénecsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és/vagy
- R^1 egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkilcsoport, és/vagy
- X hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport.

Az arilcsoport valamely karbociklusos, aromás gyűrű lehet, előnyösen fenilcsoport.

A heteroarilcsoport egy gyűrűs vagy kondenzált, diciklusos vegyület, mely legfeljebb 12 szénatomot tartalmaz, és egy vagy több heteroatom helyezkedhet el a gyűrűben.

A sók, például a szervetlen és szerves savakkal alkotott addíciós sók, például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát, acetát, fumarát, maleát, citrát, laktát, tartarát, oxalát vagy hasonló, gyógyászati lag elfogadható, szerves vagy szervetlen savakkal alkotott addíciós sók.

Ugyancsak a találmány tárgya eljárás ezen új vegyületek előállítására.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^3 , X és Y a fentiekben megadott,

R^1 -Z általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

Z jelentése valamely kilépő csoport, például halogénatom, és

R^1 a fentiekben megadott, vagy

b) valamely (III) általános képletű vegyületet, ahol

R^1 és X a fentiekben megadott, és

Z jelentése kilépő csoport,

valamely R^3 -YH általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, és

R^3 a fentiekben megadott,

vagy

c) valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol X, R^1 , R^3 és Y a fentiekben megadott,

brómmal reagáltatunk, majd adott esetben a gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sót képezzük.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati tulajdonságait úgy mutatjuk ki, hogy meghatározzuk a gátló hatásukat az agy szinaptoszómák kalcium-felvételére.

A neuron membránok depolarizálódása a membránokban levő, ugynevezett "voltage operated calcium channels" (VOC) nyitásához vezet, mely jelentős kalcium-beáramlást tesz lehetővé a sejten kívüli úrből. A nyers szinaptoszóma-készítmény (ugynevezett P_2 frakció) kis hólyagocskákat tartalmaz, melyet a neuron membrán vesz körül, és ezért az ilyen készítményben tanulmányozható a VOC depolarizáció által okozott nyitása. A jelen kísérletben a ^{45}Ca -beáramlást a szinaptoszómákban a megemelt kálium-koncentráció által létrehozott depolarizáció indukálja, és a vizsgált anyagok befolyását vizsgáltuk az így stimulált kalcium-felvételre [Nachshen, D. A. és Blaustein, M. P., Mol. Pharmacol., 16, 579. (1979)].

Him Wistar patkányt felboncoltunk, és az agykérget elválasztottuk, majd 10 ml jéghideg, 0,32 N szacharóz-oldatban homogenizáltuk, üveggolyók alkalmazásával, teflonnal borított zuzómalomban. A szinaptoszómák izolálására alkalmazott valamennyi további lépést 0 - 4°C hőmérsékleten végeztük. A homogenizátumot 1000 g mellett, 10 percen át centrifugáltuk, majd a kapott

felüluszót 20 percen át 18.000 g alkalmazásával centri-fugáltuk. A szilárd anyagot (P_2) 0,32 M szacharózban (5 ml/g eredeti szövet) teflonnal borított zuzómalomban ismét szuszpendáltuk.

Az így kapott, nyers szinaptoszóma szuszpenzió 0,050 ml mennyiségeit adtuk 0,625 ml nátrium-klorid puffert (136 mmól NaCl, 4 mmól KCl, 0,35 mmól $CaCl_2$, 1,2 mmól $MgCl_2$, 20 mmól trisz-HCl, 12 mmól glükóz, pH = 7,4) és 0,025 ml 48 %-os, etanolos hatóanyag-oldatot tartalmazó kémcsövekbe. A kémcsöveket 30 percen át jégen, majd 6 percen át 37°C hőmérsékleten, vízfürdőn előinkubáltuk.

A felvételt oly módon indítottuk be, hogy 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ (fajlagos aktivitás: 29 - 39 Ci/g; 0,5 Ci/minta) oldatot adagoltunk, mely 145 mmól NaCl-t tartalmazott a nem-depolarizált minták esetén, és 145 mmól KCl-t a depolarizált minták esetén. Az inkubálást ezután 15 másodpercen át folytattuk.

A felvételt GF-C üvegszál szűrőn történő gyors szűréssel állítottuk le, a szűrőket háromszor 5 - 5 ml hideg oldattal mostuk, mely 145 mmól KCl-t, 7 mmól EGTA-t és 20 mmól trisz-HCl-t (pH = 7,4) tartalmazott. A szűrőlemezen visszamaradt radioaktivitást folyadékszenzitivitációs spektrometriával határoztuk meg.

A vizsgálandó anyagokat 10 ml 48 %-os etanolban oldottuk, 0,44 mg/ml koncentrációban. A hígításokat 48 %-os etanollal végeztük. A kísérletet négy párhuzamos méréssel hajtottuk végre. A depolarizált és nem-depolarizált minták kontrolljait ugyancsak vizsgáltuk, míg a vizsgált anyagokat csak a depolarizált minták esetén mértük.

A kísérlet során nyert értékeket MEC-ben fejeztük ki (minimal effective concentration, $\mu\text{g/ml}$), mely az a koncentráció, mely a ^{45}Ca stimulált felvételét a kontrollokhoz képest szignifikánsan eltérően gátolta ($P < 0,05$, Student-féle t-vizsgálat). A fenti vizsgálat eredményeit az I. táblázat szemlélteti:

I. T Á B L Á Z A T

[(I) általános képletű vegyületek, 3,4-transz]

R^1	R^3	X	Optikai alak	MEC /ug/ml
$-(CH_2)_3CH_3$	(a)	4-F	(-)	0,3
$-(CH_2)_4CH_3$	(a)	H	(-)	0,3
$-(CH_2)_4CH_3$	(b)	4-OCH ₃	(+-)	1
-CH ₃	(c)	H	(+-)	1
$(CH_2)_4CH_3$	(d)	H	(+-)	1
(e)	(b)	4-F	(-)	0,3
(f)	(b)	-	(-)	1
-CH ₃	(b)	3-CF ₃	(+-)	1
(e)	(a)	4-F	(-)	1
$-(CH_2)_4CH_3$	(b)	3-CF ₃	(+-)	0,3
$-(CH_2)_4CH_3$	(b)	4-O(CH ₂) ₄ CH ₃	(+-)	0,3
$-(CH_2)_3CH_3$	(c)	H	(+-)	0,3
$-(CH_2)_4CH_3$	(a)	4-F	(+)	0,3

A találmány szerinti vegyületek, hagyományos adalékanyaggal, hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal, és kivánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójuk alakjában gyógyászati készítményekké vagy dózisegységekké alakíthatók. Az ilyen gyógyászati készítmények lehetnek szilárdak, például tabletták vagy töltött kapszulák, vagy folyékonyak, például oldatok, szuszpenziók, emulziók, elixírek, vagy az azokkal töltött kapszulák, melyek mind orális alkalmazásra szolgálnak; rektális adagolásra alkalmas kupok; vagy parenterális (ideértve a szubkután alkalmazást is) célokra szolgáló steril, injekálható oldatok. A gyógyászati készítmények és dózisegységek hagyományos alkotórészeket tartalmazhatnak, hagyományos koncentrációarányokban, más hatóanyagokkal és fontos anyagokkal együtt vagy azok nélkül, és az ilyen dózisegységek bármely, a kalcium-töltődést gátló, alkalmas mennyiségű hatóanyagot tartalmazhatnak, a szükséges napi dózis biztosítására. A tabletták 10 mg hatóanyagot, vagy tágabban, 10 - 100 mg hatóanyagot tartalmaznak. Tartalmazhatnak természetesen ettől eltérő hatóanyagmennyiséget is, azonban ezek a tabletták az előnyös dózisegységek.

A fentieknek megfelelően, a találmány szerinti vegyületek gyógyászati készítmények, például orális vagy parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények

előállítására alkalmasak, a galénuszi gyógyászatban általánosan ismert, hagyományos módszerek szerint.

Alkalmas töltőanyagok a gyógyászatilag elfogadható, szerves vagy szervetlen hordozóanyagok, melyek parenterális vagy enterális adagolásra alkalmasak, és melyek nem reagálnak a hatóanyagokkal.

Ilyen alkalmas hordozóanyagok például a következők: víz, só-oldatok, alkoholok, polietilén-glikolok, polihidroxietoxilezett ricinusolaj, zselatin, laktóz, amilóz, magnézium-sztearát, kalcium, kovásv, zsírsav, monogliceridek és digliceridek, pentaeritritol zsírsav-észterek, hidroximetil-cellulóz és polivinilpirrolidon.

A gyógyászati készítmények sterilizáltak lehetnek, és kívánt esetben segédanyagokkal, emulgeálószerekkel, az ozmózisnyomást befolyásoló sókkal, pufferekkel és/vagy színezékekkel és hasonlókkal keverhetők, melyek a hatóanyagokkal nem reagálnak.

Parenterális adagolásra különösen alkalmasak az injekció-oldatok vagy szuszpenziók, előnyösen a vizes oldatok, melyekben a hatóanyag polihidroxilezett ricinusolajban van oldva.

Ugyancsak alkalmas dózisegységek az ampulák.

Különösen alkalmasak orális adagolásra a tabletták, drazsék vagy kapszulák, melyek talkum és/vagy szénhidrát hordozóanyagot, kötőanyagot vagy hasonlót tartalmaznak, ahol a hordozóanyag előnyösen laktóz és/vagy kukorica-keményítő és/vagy burgonya-keményítő. A szirup, elixir vagy hasonló alak olyan esetekben alkalmazható, ahol édesített hordozóanyagot kell alkalmazni.

Általában a találmány szerinti vegyületek a dózisegységekben 0,05 - 100 mg mennyiségben vannak jelen, a gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagban eloszlata.

A találmány szerinti vegyületek dózisa általában 0,1 - 300 mg/nap, előnyösen 10 - 100 mg/nap, például embereken történő alkalmazás esetén.

Egy jellemző tablettá alak például a következő összetételben állítható elő, hagyományos tablettázási módszerekkel:

hatóanyag	5,0 mg
laktóz	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel	31,4 mg
Amberlite IRP 88	1,0 mg
magnézium-sztearát	0,25 mg Ph.Eur.

Erős kalcium-tultöltődést gátló hatásuk következtében a találmány szerinti vegyületek igen alkalmasak az emlősök agysejtjeiben létrejövő kalcium-felhalmozódással összefüggő szimptomák kezelésére, ha azokat a kalcium-tultöltődést gátló mennyiségben adagolják. Ez a kalcium-tultöltődést gátló hatás egyaránt megnyilvánul az anoxia, isémia, migrén és epilepszia kezelésében mutatott hatásban. Ezért a találmány szerinti vegyületek és adott esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik (például hidrobromid, hidroklorid, vagy szulfát, melyet mindenkor hagyományos módszerrel állítunk elő, például a szabad bázis oldatának sav jelenlétében történő szárazra párolásával) például az élő állati szervezetbe vagy emberbe adagolhatók, abban az esetben, ha ott kalcium-tultöltődés gátlására van szükség. Ez az adagolás előnyösen általában egy gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyaggal együtt történik, előnyösen gyógyászati készítmény formájában, amikor is a hatóanyag hatékony kalcium-tultöltődést gátló mennyiségét orálisan,

rektálisan vagy parenterálisan (ideértve a szubkután alkalmazást is) adagoljuk, például anoxia, isémia, migrén vagy epilepszia esetén, továbbá baleseti fejsérülések és neurodegeneratív betegségek esetén. Általában a dózishatárok 1 - 200 mg/nap, 10 - 100 mg/nap és főleg 30 - 70 mg/nap között vannak, az adagolás formájától, az adagolt kiszerezési formától, a betegség indikációjától, a kezelt személytől, annak testsúlyától és az orvos, illetve állatorvos belátásától függően.

A talélmányt az alábbi példák kapcsán részletesen is ismertetjük:

1. példa

(-)-Transz-1-(2-ciano-etil)-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklorid

1 g (-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklorid 50 ml 99,9 %-os etanolos oldatát 7 ml 3-bróm-propionitrillel és 2 g kálium-karbonáttal elegyítjük. Az elegyet 70 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után az elegyhez 25 ml acetont és 25 ml dietil-étert adunk, a csapadékot kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 1 normál nátrium-hidroxid és éter elegyével extraháljuk, az éteres fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot acetonban oldjuk, és főlöslegben levő mennyiségű tömény sósav-oldatot adunk hozzá. Ezután az elegyet ismét bepároljuk, és kemény, üveges anyagot kapunk, melyet szilikagéllal töltött oszlopon tisztítunk, eluensként 99,5 %-os etanolt alkalmazva. A cimszerinti terméket izoláljuk, és szerkezetét IR- és NMR-spektrummal azonosítjuk.

Op.: 156°C.

Az alábbi vegyületeket állítottuk elő a fentihez hasonló módon, (-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidrokloridból és a megfelelő halogén-vegyületből kiindulva. A szabad bázisból oxalátokat készítettünk, egyenértéknyi mennyiségű amint és vizmentes oxálsavat összekeverve acetonos oldatban, melyből azután néhány perc után dörzsölés vagy hűtés hatására az alábbi oxalátok váltak ki:

(-)-transz-1-[3-(4,4-dimetil-1-piperidil)-propil]-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklorid, egyenértéknyi mennyiségű piperidin és klór vegyületből.

Reflux idő: 190 óra, op.: 267°C.

(-)-transz-1-(3-dimetil-amino-propil)-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-dihidroklorid, a klór vegyületből, 50 órán át történő visszafolyatás közben, néhány jódkristály hozzáadására.

Op.: 295°C.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-[3-(2-metil-1-piperidil)-propil]-piperidin-dihidroklorid, egyenértéknyi mennyiségű piperidin és klór vegyületből, 3 órán át történő visszafolyatás után, néhány jódkristály hozzáadására.

Op.: 250°C.

(-)-transz-(2-etoxi-karbonil-etil)-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a bróm vegyületből, 2 órás visszafolyatás után, op.: 51°C, a terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluensként metilén-diklorid-metanol 9 : 1 arányu elegyet alkalmazva.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-(3-tiomorfolinil-propil)-piperidin-dihidroklorid, egyenértéknyi mennyiségű piperidin és klór vegyületből néhány jódkristály hozzáadásával, visszafolyatás ideje: 3 óra. Op.: 267°C.

(-)-transz-1-karbamoil-metil-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklorid, a jódkristályból, 2 órán át végzett visszafolyatással, op.: 104°C.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-(3-morfolino-propil)-piperidin-dihidroklorid, egyenértéknyi mennyiségű piperidin és klór vegyületből, néhány jódkristály hozzáadásával, 30 perces visszafolyatás mellett, op.: 108°C.

(-)-transz-1-(4-ciano-butyl)-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a bróm vegyületből, néhány jódkristály hozzáadásával, 1 órán át végzett visszafolyatással. A szabad bázist szilikagéllal

töltött oszlopon tisztítottuk, eluensként metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányu elegyet alkalmazva.

Op.: 89°C.

(-)-transz-1-(1,3-dioxolil-2-metil)-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a bróm vegyületből, néhány jódkristály hozzáadásával, 120 órás visszafolyatás után, op.: 53°C.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-1-tetrahidro-furfuril-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a bróm vegyületből 7 órás visszafolyatás után, a terméket szilikagéllel töltött oszlopon tisztítottuk, eluensként metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányu elegyet alkalmazva. A termék szilárd üveg, melyet NMR- és tömegspektroszkópia adatokkal azonosítottunk.

MS (m/e, alapcsucsok, %): 413,5, 343,38, 342,100, 204,25, 137,28, 109,38, 83,42, 58,100, 57,55.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-1-(6-hidroxi-hexil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a klór vegyületből, néhány jódkristály hozzáadásával, 24 órás visszafolyatás mellett, a terméket szilikagéllal töltött oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluensként metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányu elegyet alkalmazva. A termék szilárd üveg, melyet

IR-, NMR- és tömegspektroszkópia vizsgálattal azonosítottunk.

MS (m/e, alapcsucsok, %): 429,3, 343,15, 342,55, 204,10, 171,10, 137,12, 109,15, 58,100.

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-1-(3-hidroxi-propil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-oxalát, a bróm vegyületből, 7 órás visszafolyatás után. A terméket kemény üvegként izoláltuk, és IR- és NMR-spektrummal azonosítottuk.

2. példa

(+)-Transz-1-metil-3-(6-bróm-2-naftoxi-metil)-4-fenil-piperidin-hidroklorid

2,45 g 6-bróm-2-naftolt 40 ml MIBC-ben oldunk. 0,52 g nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és az elegyet félórán át keverjük. Ezután a "fenolát" oldathoz 50 ml MIBC-ben oldott (+)-transz-1-metil-4-fenil-3-fenil-szulfoniloxi-metil-piperidint adunk, majd 110°C hőmérsékleten 6 órán át melegítjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, és a maradékot éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd szárazra pároljuk. A nyers terméket szilikagélen tisztítjuk, eluensként petroléter - metanol 1 : 1 arányu elegyet alkalmazva. A tisztított terméket

éterben oldjuk, és fölöslegben hozzáadott tömény só-sav-oldattal kicsapjuk. Aceton - éter elegyből végzett ismételt kicsapás után 0,7 g terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 225°C .

A fentiekben megadottak szerint állítottuk elő az alábbi vegyületeket (+-)-transz-1-metil-4-fenil-3-fenil-szulfoniloxi-metil-piperidinből és a megfelelően szubsztituált fenol vagy naftol vegyületekből kiindulva. Az oxalátokat úgy állítottuk elő, hogy a "piperidin bázis" és vízmentes oxálsav egyenértéknyi mennyiségét kevertük acetonos oldatban.

(+)-transz-1-metil-3-(3-trifluor-metil-fenoxi-metil-4-fenil-piperidin-oxalát. Az elegyet 130°C hőmérsékleten addig melegítettük, míg a szulfoészter vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint teljesen elreagált. Op.: 92°C .

(+)-transz-3-(4-klór-1-naftiloxi-metil)-1-metil-4-fenil-piperidin-oxalát. Az elegyet 110°C hőmérsékleten 14 órán át forraltuk. Op.: 88°C .

(+)-transz-3-(4-allyl-2-metoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát. A reakcióidő: 40 óra, 110°C hőmérsékleten. Op.: 137°C .

(+)-transz-1-metil-3-(3-fenoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát, op.: 166°C.

(+)-transz-3-(2-ciano-fenoxi-metil)-1-metil-4-fenil-piperidin-oxalát, op.: 108 - 110°C.

3. példa

(+)-transz-3-(3-trifluor-metil-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-hidroklorid

A fenti vegyületet α -klór-etil-klór-formiátból állítottuk elő, a J. Org. Chem., 49 (1984) 2081. (R. A. Olofson, J. T. Martz, J. P. Senel, M. Piteau és T. Malfroot) módszere segítségével. Oldószerként nátriummal szárított toluolt alkalmaztunk, az eredetileg leírt 1,2-diklór-etán helyett. Op.: 171°C.

A fentiekben leírt módszer szerint az alábbi vegyületeket állítottuk elő, a megfelelő N-metil-vegyület N-dealkilezésével.

(+)-transz-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin. A hidrokloridot nátrium-hidroxid és éter elegyével extraháltuk, és a vegyületet aceton-éter eleggyel csaptuk ki. Op.: 184°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát. A hidrokloridot OH^- -éter eleggyel extraháltuk, az éteres fázist szárazra pároltuk, és a maradékot acetonban oldottuk, majd egyenértéknyi mennyiségű, vízmentes, acetonos oxálsav-oldattal csaptuk ki. Op.: 101°C .

(+)-transz-3-(3-fenoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát. A hidrokloridot OH^- -éter eleggyel extraháltuk, az éteres fázist szárazra pároltuk, és a maradékot acetonban oldottuk, majd egyenértéknyi mennyiségű, acetonos, vízmentes oxálsav-oldattal csaptuk ki. Op.: $138 - 142^\circ\text{C}$.

4. példa

Az alábbi vegyületeket állítottuk elő az 1. példában leírt alkilezési módszerrel:

(+)-transz-3-(3-trifluor-metil-fenoxi-metil)-1-pentil-4-fenil-piperidin-oxalát, (+)-transz-3-(3-trifluor-metil-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidinből és pentil-bromidból 10 órán át végzett visszafolyatással. Op.: 130°C .

(+)-transz-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-pentil-piperidin-oxalát, a megfelelő, szubsztituálatlan piperidinből és 1-bróm-pentánból, 12 órán át végzett visszafolyatással.

Op.: 213°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-pentil-4-fenil-piperidin-oxalát, a megfelelő, szubsztituálatlan piperidin és pentil-bromid 16 órán át végzett visszafolyatásával.

Op.: 116°C.

(+)-transz-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-pentil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-hidroklorid, a megfelelő, szubsztituálatlan piperidin és pentil-bromid 1 órán át végzett visszafolyatásával.

Op.: 166,6°C.

(+)-transz-1-pentil-3-(3-fenoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát, a megfelelő, szubsztituálatlan piperidinből és pentil-bromidból, 2 órán át végzett visszafolyatással.

Op.: 77°C.

(+)-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-pentil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-oxalát, bróm-pentánból és 3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidinből előállítva, 10 órás visszafolyatással.

Op.: 130,4°C.

(+)-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil-1-pentil-4-(4-trifluor-metil-fenil)-piperidin-oxalát, a megfelelő, szubsztituálatlan piperidin-oxalátból és pentil-bromidból kiindulva, a terméket szilikagéllal töltött oszlopon, eluensként metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányu elegyet alkalmazva.

Op.: 141,2°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-butil-4-fenil-piperidin-oxalát. A terméket 1-bróm-butánból és a megfelelő, szubsztituálatlan piperidinből 5,5 órás visszafolyatással állítottuk elő.

Op.: 74,9°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-ciklopropil-metil)-4-fenil-piperidin-oxalát, ciklopropil-metil-bromidból és szubsztituálatlan piperidinből, 2 órás visszafolyatással.

Op.: 80,1°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-1-propil-piperidin-oxalát, 1-bróm-propánból és szubsztituálatlan piperidinből, 6 órás visszafolyatással előállítva.

Op.: 81°C.

(+)-transz-3-(4-allil-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-hexil-4-fenil-piperidin-oxalát, a megfelelő, szubsztituátlan piperidinből és 1-bróm-hexánból előállítva, 144 órás visszafolyatással.

Op.: 114°C.

5. példa

(+)-transz-4-(4-metoxi-fenil)-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklorid

A (+)-transz-3-metoxi-karbonil-4-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidint arekolinból és 4-bróm-anizolból állítjuk elő, Plati és munkatársai [J. Org. Chem., 22, 261. (1957)] cikke alapján.

9,6 g fenti terméket 2,8 g litium-alumínium-hidriddel redukálunk, 150 ml száraz éterben, az elegyet 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk, és így 6,5 g (+)-transz-3-hidroxi-metil-4-(4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidint kapunk olaj alakjában, a szokásos feldolgozás után.

A nyers terméket 300 ml toluolban oldjuk, 7,7 ml trietil-amint adunk hozzá, és félórás keverés után 4,3 ml benzol-szulfonil-kloridot adunk hozzá, majd az elegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük.

A toluolos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és szárazra párolva 7,9 g (+-)-transz-4-(4-metoxi-fenil)-1-metil-3-fenil-szulfoniloxi-metil-piperidint kapunk, sárga olajként.

4,1 g fenti olajat 200 ml MIBC-ben oldunk, majd 1,7 g szezamol és 0,5 g nátrium-hidroxid 200 ml MIBC-vel készített oldatához adjuk. Az elegyet 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az elegyet vízzel extraháljuk, és az MIBC-fázist elválasztjuk, majd szárazra pároljuk.

A kapott terméket vizes nátrium-hidroxid-oldat és éter elegyével kirázzuk, az éteres fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szárazra pároljuk. A keletkezett olajat acetonban oldjuk, és hidroklorid-sójaként csapjuk ki, főlegben levő mennyiségű, tömény sósav-oldat hozzáadásával.

Ily módon 1,7 g (+-)-transz-4-(4-metoxi-fenil)-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja: 212,2°C. A termék szerkezetét IR-, NMR- és tömegspektrum adatokkal támasztjuk alá.

(+)-transz-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint állítottunk elő
a fenti reakció alapján, arekolinból és 1-bróm-3-tri-
fluor-metil-benzolból kiindulva.

Op.: 93,6°C.

6. példa

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-1-butyl-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-hidroklorid

1 g (-)-transz-1-butyl-4-(4-fluor-fenil)-3-
-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidroklo-
ridot 50 ml metilén-dikloridban oldunk. Az elegyhez
szobahőmérsékleten 0,124 ml brómot csepegtetünk. 2 órás
keverés után nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és a me-
tilén-dikloridos fázist elválasztjuk, vízmentes ná-
trium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és szárazra
pároljuk. A maradékot acetonban oldjuk, feleslegben levő
mennyiségű tömény sósavat adunk hozzá, és a fenti bróm-
vegyületet éter hozzáadásával kicsapjuk.

Op.: 116°C.

A fentiekben leírtak szerint az alábbi ve-
gyületeket állítottuk elő a brómozatlan vegyületek-
ből:

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-1-pentil-4-fenil-piperidin-hidroklorid.

Op.: 156°C.

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-4-(4-fluor-fenil)-1-pentil-piperidin-hidroklorid.

Op.: 105°C.

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-1-(3-dimetil-amino-propil)-4-(4-fluor-fenil)-piperi-
din-dihidroklorid.

Op.: 250°C (bomlás közben).

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-4-(4-fluor-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-piperidin-hidro-
klorid.

Op.: 65°C (kemény, üvegszerű termék).

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-1-ciklopropil-metil-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-hid-
roklorid. A nyers terméket szilikagélen tisztítottuk,
eluensként metilén-diklorid-metanol 9 : 1 arányu ele-
gyet alkalmazva.

Op.: 108°C.

(-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-
-4-(4-fluor-fenil)-1-(3-tiomorfolino-propil)-piperidin-
-dihidroklorid. A nyers terméket szilikagélen tisztítottuk,
eluensként metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányu
elegyet alkalmazva. Op.: 241°C.

(+)-transz-3-(2-bróm-4-(2,3-dibróm-propil)-6-metoxi-fenoxi-metil)-4-fenil-piperidin-hidroklorid.

Op.: 98,9°C (kemény, üvegszerű termék).

(+)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-pentil-piperidin-hidroklorid.

Op.: 112,3 - 113,3°C.

7. példa

(+)-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin

3-metoxi-karbonil-1-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint állítottunk elő a cisz- és transzizomer elegyeként, arekolinból és 3-bróm-trifluor-metil-benzolból, a J. Org. Chem., 22, 261.

(1957) cikkében leírtak szerint. A terméket vákuum-desztillációval tisztítottuk. Forráspont:

90 - 110°C/0,1 kPa.

19,2 g fenti vegyületet 4,85 g litium-aluminium-hidriddel redukálunk 325 ml száraz éterben, nitrogén atmoszférában, 4 órán át történő visszafolyatás közben. A szokásos feldolgozási eljárás után a terméket szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, eluensként metanol - metilén-diklorid 1 : 1 arányu

elegyet alkalmazva. Ily módon 13,2 g olajat nyerünk. Az olajat ^1H -NMR-vizsgálat alapján a 3-hidroxi-metil-1-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin cisz- és transzizomerje elegyeként azonosítjuk.

A vegyületet 300 ml toluolban oldjuk, 13,5 ml trietil-amint adunk hozzá, majd 1 órán át keverjük. Ezután 7,5 ml benzol-szulfonil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 70 órán át keverjük. A toluolos fázist vízzel extraháljuk, az elválasztott vizes fázist éterrel extraháljuk, és az egyesített éteres és toluolos fázisokat vizmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és szárazra párolva 10,3 g olajat kapunk. 5 g olajat, melyet 1-metil-3-fenil-szulfoniloxi-metil-4-(3-trifluor-metil)-piperidinként azonosítottunk ^1H -NMR-spektroszkópiával, 50 ml MIBC-ben oldunk, és 1,9 g szezamol és 0,5 g nátrium-hidroxid 150 ml MIBC-cel készített oldatához adjuk. Az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, egy éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel extraháljuk. Az MIBC-fázist szárazra pároljuk, a maradékot nátrium-hidroxid és éter elegyével extraháljuk, az éteres fázist elválasztjuk, acetont és 2 ml tömény sósavat adunk hozzá, és így csapadékot nyerünk.

Ezt a csapadékot szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluenskónt metilén-diklorid - metanol 9 : 1 arányú elegyét alkalmazva, és így 1,1 g (+-)-transz-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint kapunk.
Op.: 93,5°C.

Ugyancsak a fenti reakcióelegyből választunk el 0,1 g (+-)-cisz-1-metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint, oxalát formájában. A terméket ¹H-NMR- és tömegspektroszkópiával azonosítjuk.

(+)-3-(4-allyl-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-metil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-oxalátot állítunk elő 1-metil-3-fenil-szulfoniloxi-metil-4-(3-trifluor-metil)-piperidinből, és eugenolból, a fentiekben leírtak szerint, 1,5 órás visszafolyatással.
Op.: 43,5°C.

8. példa

(+)-transz-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-pentil-
-4-(4-pentiloxi-fenil)-piperidin-hidroklorid

A fenti vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 0,35 g 4-(4-hidroxi-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-piperidin-hidrokloridot, 1,8 ml 1-bróm-pentánt és 1,0 g kálium-karbonátot 25 ml etanolban 2 órán át visszafolyatás közben forralunk. Az 1. példa szerinti feldolgozási eljárás után nyerjük a cím szerinti terméket. $m.p.$: 148,2°C.

9. példa

(+)-3-(4-allyl-2-metoxi-fenoxi-metil)-1-metil-4-(4-
-trifluor-metil-fenil)-piperidin-oxalát

A cím szerinti terméket úgy állítjuk elő, hogy a 7. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként arekolint és 4-bróm-trifluor-benzolt alkalmazva. Az intermediereket és a végterméket ^1H-NMR -spektroszkópiával azonosítjuk.

10. példa

(-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(2-jód-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-pentil-piperidin-oxalát

1,2 g (-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-pentil-piperidint 50 ml metilén-dikloridban oldunk. Az elegyhez 0,66 g ezüst-trifluor-acetátot adunk, majd 10 perces időtartam alatt metilén-dikloridban oldott 0,76 g jódot adunk hozzá. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, OH^- -tartalmu oldattal extraháljuk, a metilén-dikloridos fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szűrjük, és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen tisztítjuk, és acetonos oldatából oxalátként kicsapjuk. $\text{Op.}: 93,6 - 94,0^\circ\text{C}$.

11. példa

(+)-transz-3-(4-propenil-2-metoxi-fenoxi-metil)-4-(4-fluor-fenil)-1-pentil-piperidin-oxalát

1 g 3-klór-metil-4-(4-fluor-fenil)-1-pentil-piperidin száraz dimetil-formamidos oldatát 0,6 g eugenol és 0,09 g nátrium 50 ml abszolút etanollal készített oldatához adjuk. Az elegyet 100°C hőmérsékleten 5 napon át melegítjük. 4 nap elteltével az elegyhez

nátrium-hidridet adunk.

A reakcióelegyet CH_2Cl_2 /éter eleggyel extraháljuk, az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát fellett szárítjuk, szárazra pároljuk, és szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk, eluensként metilén-diklorid - metanol elegyet alkalmazva. A terméket acetonos oldatából oxalátként kicsapjuk. A szerkezetet ^1H - és ^{13}C -spektroszkópiával azonosítjuk.

Op.: 128,0 - 128,4°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű piperidin-származékok és gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott sóik előállítására, ahol

- R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, adott esetben szubsztituált ariloxicsoporttal vagy aril-(1-6 szénatomos)-alkoxicsoporttal, cianocsoporttal, mono- vagy polihalogénezett 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkenilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 3-5 szénatomos alkiléncsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal lehetnek szubsztituáltak,
- R^1 egyenes vagy elágazó láncu, 1-8 szénatomos alkilcsoport, mely szubsztituátlan, vagy egy vagy több cianocsoporttal, észtercsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, hidroxicsoporttal, amidocsoporttal, halogénatommal, szubsztituált vagy szubsztituátlan piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, dioxolanilcsoporttal, tetrahidro-furanil-csoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált,

- X hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-
-csoport, hidroxilcsoport, cianocsoport vagy
1-8 szénatomos alkoxicssoport,
- Y jelentése oxigén- vagy kénatom,
azzal a feltétellel, hogy R^1 1-8 szénatomos alkilcso-
porttól eltérő, ha R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-, aril-
vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy
több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos
alkoxicssoporttal, 3-5 szénatomos alkilénecssoporttal,
3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy aralkoxicsso-
porttal szubsztituáltak, és ugyanakkor hidrogénatom
vagy halogénatom,
- azzal j e l l e m e z v e, hogy
- a) valamely (II) általános képletű vegyületet,
ahol
- R^3 , X és Y a fentiekben megadott,
- valamely R^1 -Z általános képletű vegyülettel reagáltatunk,
ahol
- Z jelentése kilépő csoport, például halogénatom,
és
- R^1 a fentiekben megadott,
- vagy

b) valamely (III) általános képletű vegyületet, ahol

R^1 és a fentiekben megadott, és

Z kilépő csoport,

valamely R^3 -YH általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

Y oxigén- vagy kénatom, és

R^3 a fentiekben megadott,

vagy

c) valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol

X, R^1 , R^3 és Y a fentiekben megadott,

brómmal reagáltatunk, majd adott esetben egy keletkezett vegyületet valamely gyógyászatilag elfogadható sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, mely adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált, vagy 3-5 szénatomos alkilén-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^1 egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, mely adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált, vagy 3-5 szénatomos alkilén-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R^1 egyenes vagy elágazó láncu 1-8 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (-)-transz-3-(2-bróm-4,5-metilén-dioxi-fenoxi-metil)-1-butil-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-hidroklorid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás (-)-
-transz-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-
-metil)-1-pentil-piperidin-oxalát előállítására, azzal
jellemmezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból
indulunk ki.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás (+)-
-transz-4-(4-metoxi-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-
-metil)-1-pentil-piperidin-oxalát előállítására, azzal
jellemmezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból
indulunk ki.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás (-)-
-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi-
-metil)-1-(3-tiamorfolinil-propil)-piperidin-hidroklo-
rid előállítására, azzal jellemmezve, hogy megfelelően
szubsztituált anyagokból indulunk ki.

10. Eljárás gyógyászati készítmény előállí-
tására, azzal jellemmezve, hogy valamely (I) általános
képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható hordozó-
vagy hígítóanyaggal együtt szokásos dózisformává ala-
kitunk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal
jellemmezve, hogy orális dózisegységek előállításához
1 - 100 mg hatóanyagot alkalmazunk.

12. Eljárás emlősök, ideértve az ember agysejtjei kalcium-tulterhelésével kapcsolatos tünetek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelendő személynek a kalcium-tulterhelést gátló mennyiségben (I) általános képletű piperidin-származékot vagy savakkal alkotott gyógyászatiilag elfogadható sóját adagoljuk, ahol

R^3 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, adott esetben szubsztituált ariloxicsoporttal vagy aril-(1-6 szénatomos)-alkoxicsoporttal, cianocsoporttal, mono- vagy polihalogénezett 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkenilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 3-5 szénatomos alkilénecsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal lehetnek szubsztituáltak,

R^1 egyenes vagy elágazó láncu, 1-8 szénatomos alkilcsoport, mely szubsztituálatlan, vagy egy vagy több cianocsoporttal, észterecsoporttal, dialkil-amino-csoporttal, hidroricsoporttal, amidocsoporttal, halogénatommal, szubsztituált vagy szubsztituálatlan piperidincsoporttal, morfolinocsoporttal,

tionorfolinocsoporttal, dioxolanilcsoporttal, tetrahydro-furanil-csoporttal, 1-8 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált,

X hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, hidroxicsoport, cianocsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxicsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

azzal a feltétellel, hogy R^1 1-8 szénatomos alkilcsoporttól eltérő, ha R^3 3,4-metilén-di oxi-fenil-, aril- vagy heteroarilcsoport, melyek adott esetben egyvagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, 3-5 szénatomos alkilénecsoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy aralkoxicsoporttal szubsztituáltak, és ugyanakkor X hidrogénatom vagy halogénatom.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy isémiát vagy fejsérülést kezelünk.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása emlősök agysejtjei kalcium-túltelítettségének kezelésére.

15. Az (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott sóinak alkalmazása isémia vagy fejsérülések kezelésére

alkalmas gyógyszerek előállításánál.

A meghatalmazott

BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZABADALMI IRODA
DALSZÍNHÁZ U 10 533-73

1. k. 10. 10. 12.

10. 10. 10. 12.

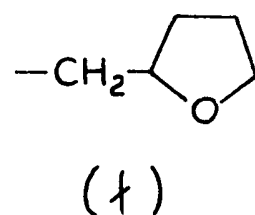
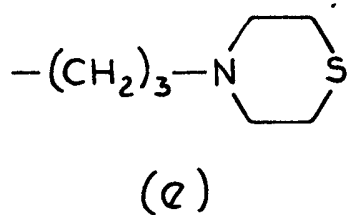
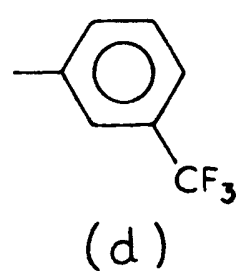
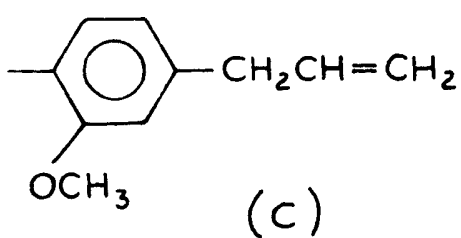
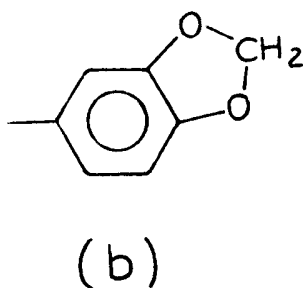
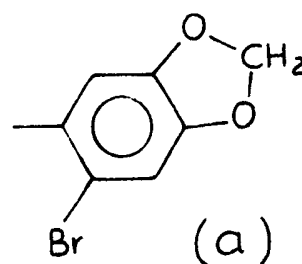
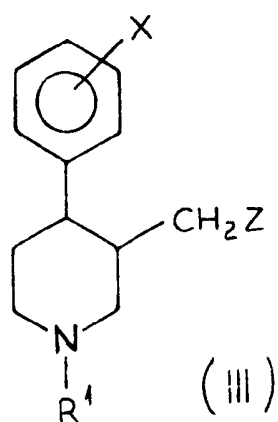
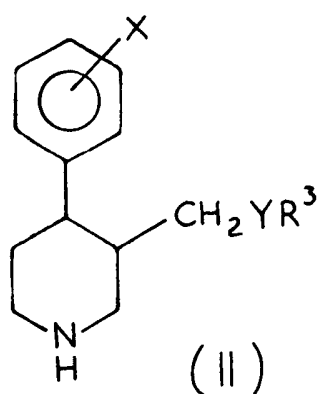
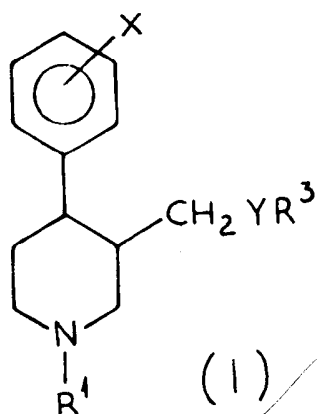
20.19.89

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

55387

1.4.4.4

1/1



BUDAPESTI NEMZETKÖZI
ÜGYVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG
SZAKADALMI IRODA
BALSZINHAZ U 10 1533-73