



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77850  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patenti- ja rekisterihallitus  
Patent - ansökan 10 00 1980  
(51) Kv.Ik./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 211/46

## SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

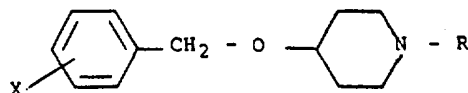
(21) Patentihakemus - Patentansöknng	813330
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.10.81
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	23.10.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.04.83
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	

- (71) Synthelabo, 58 rue de la Glaciere, Paris, Ranska-Frankrike(FR)  
(72) Roland Schneider, Conflans Sainte Honorine, Christian Warolin, Paris,  
Dennis Bigg, Jouy en Josas, Ranska-Frankrike(FR)  
(74) Oy Kolster Ab  
(54) Menetelmä 4-bentsyylioksi- tai 4-naftyylimetoksipiperidiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on depression vastainen vaikutus - Förfarande för framställning av 4-bensyloxi- eller 4-naftyylimetoxipiperidinderivat, vilka har antidepressiv verkan

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee terapeuttisesti käyttökelpoisia uusia piperidiinijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

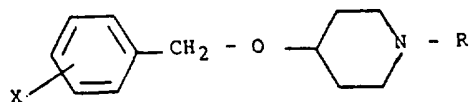
Uusien yhdisteiden kaava on



jossa R on vetyatomi tai (C<sub>1-4</sub>)-alkyyli-, hydroksi-(C<sub>1-4</sub>)-alkyyli- tai (C<sub>1-4</sub>)-alkoksikarbonyyliradikaali, fenyy-liradikaali, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla tai (C<sub>1-4</sub>)-alkoksiradikaalilla, fenyylietyyli- tai 3-fenyylipropyyliiradikaali, X tarkoittaa yhtä tai useampaa vety- tai halogeeniatomia tai yhtä tai useampaa (C<sub>1-4</sub>)-alkyyli-, (C<sub>1-4</sub>)-alkoksi-, trifluorimetyyli- tai metyleenidioksiradikaalia tai X muodostaa yhdessä fenyyliirenkaan kanssa naftyyliradikaalin, sillä edellytyksellä että R ja X eivät voi samanaikaisesti tarkoittaa vetyatomia. Keksintö koskee myös uusien yhdisteiden valmistusta.

## (57) Sammandrag

Uppfinningen avser terapeutiskt användbara nya piperidinderivat och deras farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter. De nya föreningarna har formeln (I)



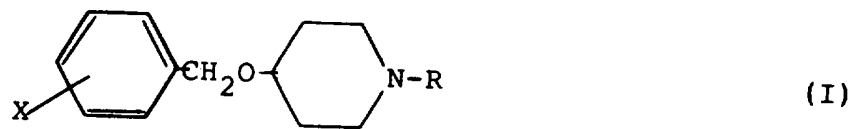
vari R är en väteatom eller en (C<sub>1-4</sub>)-alkyl-, hydrokxi-(C<sub>1-4</sub>)-alkyl- eller (C<sub>1-4</sub>)-alkoxikarbonylradikal, en fenylnradikal, vilken kan vara substituerad med en halogenatom eller en (C<sub>1-4</sub>)-alkoxiradikal, en fenyletyl- eller 3-fenylpropylradikal, X betecknar en eller flera väte- eller halogenatomer eller en eller flera (C<sub>1-4</sub>)-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>)-alkoxi-, trifluormetyl- eller metylendioxivradikaler eller X bildar tillsammans med fenylringen en naftylradikal, under förbehåll att R och X icke kan samtidigt beteckna en väteatom. Uppfinningen avser även framställning av de nya föreningarna.

77850

Menetelmä 4-bentsyylioksi- tai 4-naftyyylimetoksipiperidiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on depression vastainen vaikutus

5 Tämän keksinnön kohteena on menetelmä 4-bentsyylioksi- tai 4-naftyyylimetoksipiperidiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on depression vastainen vaikutus ja joiden kaava on (I)

10



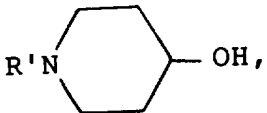
jossa R on vety, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, hydroksi-C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksykarbonyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, tai bentsyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä halogeenilla tai C<sub>1-4</sub>-alkoksilla, X tarkoittaa yhtä tai useampaa vety- tai halogeeniatomia tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli-, C<sub>1-4</sub>-alkoksi-, trifluorimetyyli- tai metyleenidioksiryhmää tai X muodostaa fenyyli- tai naftyyli-ryhmän, sillä edellytyksellä, että R ja X eivät samanaikaisesti voi tarkoittaa vetyatomia, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

EP-patentista 15 817 tunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R ja X tarkoittavat samanaikaisesti vetyatomia. Tämä yhdiste on kouristuksenvastainen lääkeaine, mutta, päinvastoin kuin keksinnön mukaisesti valmistetut uudet yhdisteet, sillä ei ole lainkaan depressionvastaista vaikutusta.

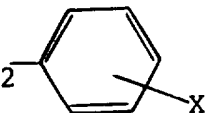
30 Suositeltavia keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa X tarkoittaa yhtä tai useampaa klooriatomia tai muodostaa fenyyli- tai naftyyli-ryhmän tai tarkoittaa kolmea metoksyradikaalia.

35 Näistä yhdisteistä voidaan erityisesti mainita ne, joissa R on H.

Keksinnön mukaisesti yhdisteet (I) voidaan valmistaa

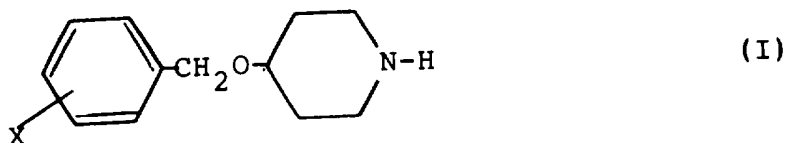
käyttären lähtöaineena yhdistettä (II)  $R'N$   OH,

jossa R' on typen suojaradikaali, esimerkiksi 4-nitrobentsoylliradikaali, mahdollisesti substituoitu bentsoylliradi-  
5 kaali, mahdollisesti substituoitu bentsyyliradikaali tai alkyyliradikaali, ja joka lähtöaine saatetaan reagoimaan

yhdisteen (III)  $Y-CH_2$   kanssa, jossa Y on reak-

10 tiivinen radikaali, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi; sen jälkeen joko poistetaan suojaradikaali R', mikäli se ei vastaa mitään radikaalia R, tai pelkistetään suojaradikaalina oleva mahdollisesti substituoitu bentsoylliradikaali, tai yhdiste (I)

15



20 saatetaan reagoimaan yhdisteen RZ kanssa, jossa Z on reaktiivinen ryhmä, radikaalin R liittämiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistetuille tuotteille (I) tehdyt farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet niiden masennustiloja vastustavan vaikutuksen.

25 Yhdisteiden myrkyllisyys määritettiin hiirillä intraperitoneaalisesti. LD 50 arvo on 30-1000 mg/kg.

Antidepressiivinen vaikutus on määritetty testaamalla yhdisteiden reserpiinillä aiheutettua laskeumaa vastustava vaikutus. (Gouret C. et al., J. Pharmacol. Paris 8, 333-  
30 350, 1977).

Hiirille (urospuolisia, CD1 Charles River, France, 18-22 g) annettiin samanaikaisesti tutkittavaa tuotetta tai pelkkää liuotinta (intraperitoneaalisesti) sekä reserpiiniä (4mg/kg, ihonalaisesti). 60 minuuttia myöhemmin riippu-  
35 luomen laskeuma arvioitiin käyttäen apuna arviointiasteikkoa (nollasta neljään) kullakin hiirellä. Kullakin annoksella laskettiin keskimääräinen arvio ja vaihteluprosentti

verrattuna kontrolliryhmään. Kullekin tuotteelle määritettiin graafisesti AD 50-arvo eli se annos, joka pienentää 50-prosenttisesti laskeumaa verrattuna kontrollieläimiin. AD 50-arvo oli 4-10 mg/kg intraperitoneaalisesti.

5 Antidepressiivinen vaikutus määritettiin myös testaamalla L-5-hydroksitryptofaanilla aiheutettujen pään nytkähdysten (head-twitches) tehostuminen. (Van Riezen, H. (1972) Arch. Int. Pharmacology, 198, 256-269).

Koemenettely oli seuraavanlainen:

10 24 tuntia ennen koetta eläimet tuotiin siihen laboratorioon, jossa käsittely oli määrä suorittaa. Koepäivänä hiiret punnittiin ja nukutettiin. Sen jälkeen niille annettiin ruiskeena testattavia tuotteita intraperitoneaalisesti ja sen jälkeen L5-HTP:tä ihonalaisena ruiskeena 125  
15 mg/kg "Tween":iin suspentoituna. Pään nytkähdykset laskettiin 30 minuuttia L5-HTP-ruiskeen antamisen jälkeen 60 sekunnin aikana. Kullekin annokselle laskettiin pään nytkähdysten keskiarvo sekä vaihteluprosentti vertailuryhmään nähden. 50-prosenttisesti aktiivinen annos määritettiin graafisesti.  
20 ti.

AD 50-arvo oli 0,1-5 mg/kg intraperitoneaalisesti.

Farmakologiset tulokset osoittavat että yhdisteitä voidaan käyttää masennustilojen hoitoon.

25 Yhdisteet voivat olla missä tahansa suun kautta tapahtuvaan antamiseen sopivassa muodossa, esimerkiksi tabletteina, rakeina, geelihelminä, juotavina tai ruiskeutettavina liuoksina jne yhdistettynä mihin tahansa sopivaan täyteaineeseen.

Päivittäinen annos voi olla 5-200 mg.

30 Terapeuttiset vertailukokeet.

Tutkittavien yhdisteiden depressionvastainen vaikutus osoitettiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa H. Van Riezen (1972) Arch. Int. Pharmacodyn., 198, 256-269.

35 Vertailuyhdisteenä käytettiin EP-patentista 15 817 tunnettua 4-bentsyylioksipiperidiinihydrokloridia.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

DEPRESSIONVASTAINEN VAIKUTUS JA TOKSISUUS

Yhdiste	HTP ED50 (i.p.) (mg/kg)	LD50 (i.p.) (mg/kg)	LD50/ED50 (i.p.)
Vertailu	> 10 (*)	40	< 4
Esimerkistä			
3	4,5	625	139
5	5,5	70	13
6	4	80	20
13	5	475	95
17	7	80	11
21	1.5	≤ 100	≤ 66
23	10	~ 200	~ 20
24	0,15	50	333
25	0,15	70	466
26	1,3	150	115
27	3,5	-	-
28	2	> 1,000	> 500
29	2	60	30
31	8	85	10
34	3,5	160	45
35	0,15	110	733
40	10	275	27
41	1,3	-	-
46	1	500	500
48	0,2	> 2,000	> 10,000
47	0,8	560	700
49	0,5	-	-

(\*) Annoksen ollessa yli (LD50=40 mg/kg)  
esiintyy toksisuusvaikeuksia

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Analyysit ja IR- ja NMR-spektrit varmistavat yhdisteiden rakenteet.

Esimerkki 1

5

4-(4-fluori-bentsyylioksi)-piperidiini ja sen mandelaatti

1.1) 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-(4-fluoribentsyylioksi)-piperidiini

10

Sekoitettiin 5 tunnin ajan 50°C:ssa seosta, joka sisälsi 1,6 g 50-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta, 10 ml dikloorimetaania, 2 g (0,008 moolia) 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-hydroksipiperidiiniä, 2,32 g (0,012 moolia) 4-fluoribentsyylibromidia ja 0,15 g ( $4 \times 10^{-4}$  moolia) tetrabutyyliamoniumjodidia. Sitten reaktioseos laimennettiin 20 ml:lla vettä ja 30 ml:lla dikloorimetaania ja dekantoitiin sen jälkeen orgaaninen faasi, pestiin se vedellä kunnes pesuvesi oli neutraalia, kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja haihdutettiin vakuumissa. Saatu öljymäinen jäännös kiteytyi sekoitettaessa siten eetterissä. Saatiin 2,23 g tuotetta, joka puhdistettiin liuottamalla se 11 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF) ja saostamalla se uudestaan lisäämällä tipottain 11 ml vettä samalla sekoittaen. Vedellä pesemällä ja vakuumissa kuivamalla saatiin 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-(4-fluoribentsyylioksi)-piperidiiniä. Sp. 120°C.

15

20

25

1.2) 4-(4-fluoribentsyylioksi)-piperidiini (mandelaatti)

Seos, joka sisälsi 11,48 g (0,032 moolia) vaiheessa 1.1) saatua tuotetta, 192 ml 96-prosenttista etanolia ja 48 ml kaliumhydroksidin 10 M vesiliuosta, kuumennettiin 50°C:seen typpukaasukehässä ja pidettiin sitä tässä lämpötilassa 4 tuntia samalla koko ajan sekoittaen. Alkoholi poistettiin haihduttamalla vakuumissa, jäännös otettiin talteen seokseen joka sisälsi 200 ml vettä, 72 g natriumkloridia ja 200 ml eetteriä. Suodatuksen jälkeen vesifaasi uutettiin 2 kertaa 200 ml:lla eetteriä, yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja haihdutettiin vakuumissa.

30

35

Näin saatu öljymäinen tuote muutettiin d,l-mandelaatiksi liuottamalla se 100 ml:aan eetteriä ja lisäämällä 4,57 g (0,03 moolia) d,l-mantelihappoa. Saatu suola erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Sp. 146°C.

Esimerkki 2

4-(3,4,5-trimetoksi-bentsyylioksi)-piperidiini ja sen mandelaatti

10

2.1) 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksi)-piperidiini

15

20

25

Sekoitettiin 5 tunnin ajan 50°C:ssa seosta, joka sisälsi 0,8 g 50 prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta, 5 ml dikloorimetaania, 1 g (0,004 moolia) 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-hydroksipiperidiiniä, 1,30 g (0,006 moolia) 3,4,5-trimetoksibentsyylikloridia ja 0,08 g ( $2 \times 10^{-4}$  moolia) tetrabutyyliammoniumjodidia. Reaktioseos laimennettiin 10 ml:lla vettä ja 15 ml:lla dikloorimetaania ja erotettiin orgaaninen faasi sen jälkeen dekantoimalla, pestiin se vedellä kunnes pesuvesi oli neutraalia, kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Saatu öljymäinen jäännös kiteytyi sekoitettaessa sitä eetterissä. Saatiin 1,36 g (79%) tuotetta, joka puhdistettiin liuottamalla se 7 ml:aan DMF ja saostamalla se hitaasti uudestaan lisäämällä 7 ml vettä. Vedellä pesemällä ja vakuumissa kuivaamalla saatiin 1-(4-nitrobentsoyyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksi)-piperidiini. Sp. 124°C.

30

2.2) 4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksi)-piperidiini (mandelaatti)

35

Seos, joka sisälsi 12 g (0,028 moolia) vaiheessa 2.1) saatua tuotetta, 168 ml 96-prosenttista etanolia ja 48 ml kaliumhydroksidin 10 M vesiliuosta, kuumennettiin typpi-kaasun läsnä ollessa 50°C:een ja pidettiin sitä tässä lämpötilassa 4 tuntia samalla koko ajan sekoittaen. Alkoholi poistettiin haihduttamalla vakuumissa, jäännös otettiin

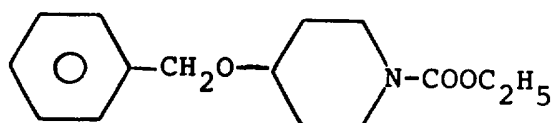


77850

talteen seokseen, joka sisälsi 70 ml vettä, 25,2 g natrium-  
 kloridia ja 70 ml kloroformia. Suodatuksen jälkeen vesifaa-  
 si uutettiin 2 kertaa 70 ml:lla kloroformia, yhdistetyt or-  
 gaaniset faasit kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja haihdutettiin kuiviin  
 5 vakuuissa. Saatiin tahnamainen kiinteä jäännös, joka muu-  
 tettiin d,l-mandelaatiksi liuottamalla se 120 ml:aan meta-  
 nolia, lisäämällä 4,26 g (0,028 moolia) d,l-mantelihappoa  
 ja suodattamalla sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoi-  
 tettu yön ajan huoneen lämpötilassa. Saatu saostuma kitey-  
 10 tettiin uudelleen metanolista. Tuote kiteytyy puolen vesi-  
 molekyylin kanssa. Sp.  $114^{\circ}C$ .

Esimerkki 3

15 1-etoksikarbonyyli-4-bentsyylioksi-piperidiini



20 Seokseen, joka sisälsi 6,83 g (0,03 moolia) 4-bents-  
 yylioksipiperidiiniä, 7,74 g (0,56 moolia) kuivaa  $K_2CO_3$ ,  
 26 ml vettä ja 26 ml kloroformia, lisättiin tipoittain sa-  
 malla koko ajan sekoittaen 3,4 g (0,033 moolia) etyyliklo-  
 roformiaattia. Sekoitusta jatkettiin 1 tunnin ajan laimen-  
 25 nettiin seos sitten 54 ml:lla kloroformia ja erotettiin  
 orgaaninen faasi sen jälkeen dekantoimalla ja pestiin se  
 3 kertaa 20 ml:lla vettä ja kuivattiin ( $MgSO_4$ ). Haihdutta-  
 malla liuotin vakuuissa saatiin nestemäinen tuote, joka  
 sitten tislattiin vakuuissa.  
 30  $Kp_{0,4}$ :  $149-151^{\circ}C$ ;  $n_D^{21} = 1,5178$ .

Esimerkki 41-metyyli-4-(4-kloori-bentsyylioksi)-piperidiini  
ja sen hydrokloridi

5 Argonkaasukehään asetetussa 500 ml:n kolmikaulakol-  
vissa pestiin 3 kertaa petroolieetterillä 4,4 g (0,1 moolia)  
natriumhydridiä, joka oli 55 prosenttisena öljyseoksena.  
Sitten lisättiin 10,1 g (0,1 moolia) 1-metyyli-4-hydroksi-  
10 piperidiiniä liuotettuna 100 ml:aan DMF. Sekoitettiin 1 tun-  
ti huoneen lämpötilassa ja jäähdytettiin reaktioseos sitten  
jäähäuteella ja lisättiin 19,3 g (0,12 moolia) p-klooribent-  
syylikloridia liuotettuna a 50 ml:aan DMF. Kun lisäys oli  
päättynyt jatkettiin sekoittamista vielä 4 tuntia huoneen  
lämpötilassa ja jätettiin reaktioseos seisomaan yöksi.  
15 Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin eetterillä  
3 kertaa. Orgaaninen faasi pestiin 1 kerran vedellä ja uu-  
tettiin se sitten laimealla HCl:llä (1-2 N). Vesifaasi teh-  
tiin sitten alkalliseksi NaOH:lla. Se uutettiin eetterillä  
ja pestiin uutteen 4 kertaa vedellä. Orgaaninen faasi kui-  
20 vattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroititiin.  
Saatu öljy tislattiin 2 kertaa ja otettiin talteen fraktio  
94.98°C/0,04 mmHg. Saatu öljymäinen tuote otettiin talteen  
eetteriin ja saostettiin sen hydrokloridi lisäämällä kloori-  
vetykaasua. Hydrokloridi erotettiin suodattamalla ja huuhdel-  
25 tiin eetterillä. Tuote liuotettiin mahdollisimman pieneen  
määrään isopropanolia kuumaa ja lisättiin sitten viisinker-  
tainen tilavuus etyyliasetaatia ja jätettiin tuote kitey-  
tymään. Sp. 149-151°C.

Esimerkki 51-bentsyyli-4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksipiperi-  
diini ja sen fumaraatti

30 Typpikaasukehään asetetussa 250 ml:n kolmikaulakol-  
vissa pestiin petroolieetterillä 3 kertaa 2,2 g (0,05 moolia)  
35 natriumhydridiä joka oli 55-prosenttisena öljyseoksena. Sit-  
ten lisättiin 9,6 g (0,05 moolia) 1-bentsyyli-4-hydroksipi-  
peridiiniä liuotettuna 30 ml:aan DMF. Kun lisäys oli päät-

tynyt, sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, sitten lisättiin samalla jäähauteella 13 g 80,06 moolia) 3,4,5-trimetoksi-bentsyylikloridia 30 ml:ssa DMF. Sekoitusta jatkettiin 5 tuntia huoneen lämpötilassa ja annettiin seoksen siten seistä yön yli. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin eetterillä. Tuote uutettiin sitten laimealla HCl:llä. Vesifaasi tehtiin alkaaliseksi NaOH:lla ja uutettiin sitten eetterillä, utteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin. Saatua öljymäinen jäännös otettiin talteen kuumaan pentaaniin. Tuote kiteytyi. Se suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista. Saatua emäs liuotettiin 70 ml:aan etanolia ja lisättiin 2,9 g (0,025 moolia) fumaarihappoa 140 ml:aan etanolia liuotettuna ja suodatettuna. Muodostunut suola erotettiin suodattamalla ja kuivattiin. Sp. 160-161°C.

#### Esimerkki 6

#### 1-(4-kloori-bentsyyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksi)-piperidiini ja sen fumaraatti

##### 6.1) 1-(4-kloori-bentsyyli)-4-hydroksi-piperidiini

1 litran erlenmeyer-kolviin pantiin 30 g (0,296 moolia) 4-hydroksipiperidiiniä, 260 ml  $\text{CHCl}_3$ , 57,3 g (0,414 moolia)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ja 260 ml vettä. Lisättiin 15 minuutin aikana samalla jäähauteella jäähdyttäen 51,8 g (0,296 moolia) p-klooribentsyylikloridia liuotettuna 50 ml:aan  $\text{CHCl}_3$ . Reaktioseosta sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Seos dekantoitiin, uutettiin  $\text{CHCl}_3$ :lla ja pestiin vedellä kunnes pesuveden pH oli 6-7. Kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä, suodatettiin ja konsentroitiin. Tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista.

##### 6.2) 1-(4-klooribentsyyli)-4-(3,4,5-trimetoksi-bentsyylioksi)-piperidiini

35 Typpikaasukehään sijoitetussa kolmikaulakolvissa pestiin petroolieetterillä 3 kertaa 0,96 g (0,022 moolia) NaH, joka oli 55-prosenttisenä öljyseoksena. Sitten lisättiin 4,8 g (0,02 moolia) vaiheessa 6.1) saatua tuotetta

liuotettuna 50 ml:aan DMF. Kun lisäys oli päättynyt reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos jäädytettiin jäähauteella ja lisättiin 5,4 g (0,025 moolia) 3,4,5-trimetoksi-bentsyylikloridia liuotettuna 10 ml:aan DMF. Sekoitusta jatkettiin vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja jätettiin reaktioseos sitten seiso-

5 maan yöksi. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin. Saatu

10 öljymäinen tuote liuotettiin eetteriin ja liuos suodatettiin. Suodos konsentroidtiin ja kaadettiin alumiinioksidilla täytettyyn pylvääseen (aluentti  $\text{CHCl}_3$ ). Tuote ei kiteydy ja sitä käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

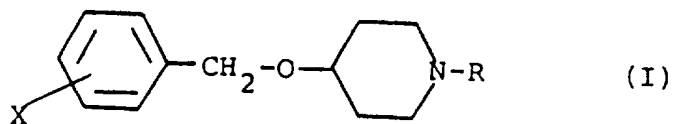
15 6.3 1-(4-klooribentsyyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsyylioksi)-piperidiini ja sen fumaraatti

Pyöreään kolviin lisättiin typpikaasukehässä ja huoneen lämpötilassa 0,38 g (0,01 moolia)  $\text{AlLiH}_4$  suspentoituna 30 ml:aan kuivaa eetteriä, 7 g (0,0167 moolia) vaiheessa

20 6.2) saatua tuotetta liuotettuna 70 ml:aan kuivaa eetteriä. Reaktioseosta keitettiin palauttaen 3 tuntia. Reaktioseos hydrolysoitiin 2,6 ml:lla isopropanolia ja 3,3 ml:lla  $\text{NaCl}$ :n kyllästettyä vesiliuosta. Suodatettiin ja huuhdeltiin eetterillä. Tuote uutettiin laimeassa kloorivetyhapossa ja tehtiin reaktioseos sitten alkaaliseksi  $\text{NH}_4\text{OH}$ :lla ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin. Saatu öljymäinen tuote liuotettiin 30 ml:aan etanolia ja suodatettiin liuos ja lisättiin siihen sitten 1,2 g



25 (0,0105 moolia) fumaarihappoa 60 ml:ssa etanolia. Fumaraatti saostui hitaasti. Tuote suodatettiin, huuhdeltiin pienellä määrällä etanolia, sen jälkeen eetterillä ja kuivatettiin. Sp. 178-180°C.

35 Seuraavassa taulukossa on esitetty joukko esimerkkeinä valmistettuja yhdisteitä.


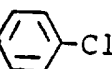


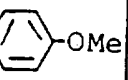
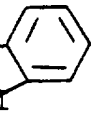
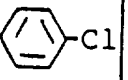
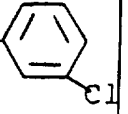
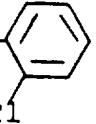

Taulukko

Yhdiste	X	R	Suola	F(°C)
1	4-F	H	d,l-mandelaatti	146
2	3,4 ( $\begin{matrix} \text{O}^- \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{O}^- \end{matrix}$ )	H	"-	137
3	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	H	"-	114
4	2-Me	H	"-	112
5	4-Me	H	"-	119
6	3-CF <sub>3</sub>	H	"-	126
7	2-OMe	H	Hydrokloridi	170
8	3-OMe	H	d,l-mandelaatti	117
9	4-OMe	H	"-	129
10	2-OEt	H	"-	135


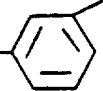


Taulukko (jatkoa)

Yhdiste	X	R	Suola	F (°C)
11	3,4-(OMe) <sub>2</sub>	H	d,1-mandelaatti	108
12	H	Me	d,1-mandelaatti	118
13	H	CO <sub>2</sub> Et	öljy	Eb <sub>0,4</sub> =149-151
14	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Hydrokloridi	102
15	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	Sitraatti	94-5
16	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Emäs	64
17	3-CF <sub>3</sub>	CH(Me) <sub>2</sub>	Fumaraatti	117
18	3-Me	CO <sub>2</sub> Et	öljy	
19	3-CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	öljy	
20	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	Me	Sitraatti	
21	4-Cl	Me	Hydrokloridi	149-151
22	3-CF <sub>3</sub>	Me	Hydrokloridi	111-2
23	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	Fumaraatti	160-1
24	4-Cl	H	Hydrokloridi	157-9
25	3,4-Cl <sub>2</sub>	H	Hydrokloridi	142,5-144
26	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> - 	Hydrokloridi	184-6
27	3,4-Cl <sub>2</sub>	Me	Hydrokloridi	119-120

Taulukko (jatkoa)

Yhdiste	X	R	Suola	F(°C)
28	4-Cl	CO <sub>2</sub> Et	Öljy	
29	4-Cl	CH <sub>2</sub> - 	Hydrokloridi	171,5-173
30	3,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Hydrokloridi	115,5-117
31	4-O <sup>i</sup> Pr	H	Fumaraatti	140-141,5
32	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	Fumaraatti	178-180
33	4-OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	Hydrokloridi	165-7
34	4- <sup>i</sup> Pr	H	Fumaraatti	145-6
35	3,4-(  )	H	"-	170-171,5
36	4-OMe	CH <sub>2</sub> - 	"-	138-9
37	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	"-	167,5-168,5
38	4-OMe	CH <sub>2</sub> - 	"-	167-8
39	4-OMe	CH <sub>2</sub> - 	"-	152-3
40	4-OMe	CH <sub>2</sub> - 	"-	137-8
41	2,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	"-	106-7
42	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	"-	147-8

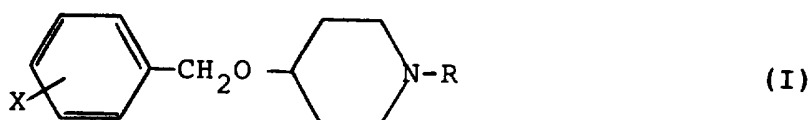
Taulukko (jatkoa)

Yhdiste	X	R	Suola	F (°C)
43	4-Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	Fumaraatti	148-9
44	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>	$\text{CH}_2$ - 	Fumaraatti	180-181,5
45	4-OMe	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	Fumaraatti	125,5-127
46	3,4-Cl <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	öljy	
47	2,4-Cl <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	öljy	Eb = 164-8°C /0,001 mm
48	3,4- 	CO <sub>2</sub> Et	öljy	Eb = 183-5°C /0,003 mm
49	4-Br	H	Hydrokloridi	205-7



## Patenttivaatimus

Menetelmä 4-bentsyylioksi- tai 4-naftyyylimetoksipi-  
peridiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on depres-  
sion vastainen vaikutus ja joiden kaava on (I)



15 jossa R on vety, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, hydroksi-C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-  
alkoksikarbonyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, tai bent-  
syyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä halogeenilla  
tai C<sub>1-4</sub>-alkoksilla, X tarkoittaa yhtä tai useampaa vety-  
tai halogeeniatomia tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli-, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, tri-  
fluorimetyyli- tai metyleenidioksiryhmää tai X muodostaa  
20 fenyyli- ja naftyyli-ryhmän, sillä edellytyksellä,  
että R ja X eivät samanaikaisesti voi tarkoittaa vetyatomia,  
sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-  
suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että  
yhdiste, jonka kaava on (II)



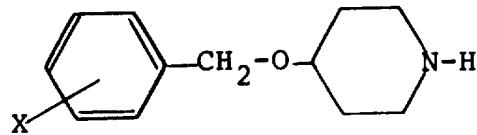
30 jossa R' on tyypin suojaryhmä, kuten 4-nitrobentsyyli-ryhmä,  
bentsyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu, bentsyyli-ryh-  
mä, joka voi olla substituoitu, tai alkyyli-ryhmä, saatetaan  
reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III)



jossa Y on reaktiokykyinen radikaali, kuten kloori- tai  
bromiatomi, minkä jälkeen suojaryhmä R' poistetaan ellei  
se tarkoita samaa kuin R, tai mahdollisesti substituoitu

bentsoyylisuojaryhmä pelkistetään, tai kaavan (I) mukainen yhdiste

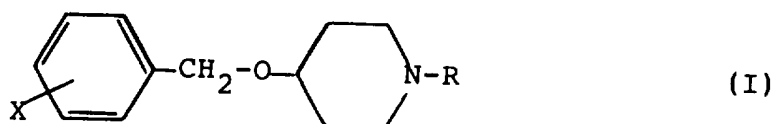
5



10 saatetaan reagoimaan yhdisteen RZ kanssa, jossa Z on reaktiokykyinen ryhmä, joka kykenee tuomaan radikaalin R, ja näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa.

## Patentkrav

Förfarande för framställning av 4-bensyloxi- eller  
 4-naftylmetoxipiperidinderivat, vilka har antidepressiv  
 5 verkan och vilka har formeln (I)



10

vari R är väte, C<sub>1-4</sub>-alkyl, hydroxi-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-al-  
 koxikarbonyl, fenetyl, 3-fenylpropyl, eller en bensylgrupp,  
 vilken kan vara substituerad med en halogen eller C<sub>1-4</sub>-  
 15 alkoxi, X betecknar en eller flera väte- eller halogenato-  
 mer eller C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-alkoxi-, trifluormetyl- eller  
 metylendioxi-grupper eller X bildar med fenylingen en naf-  
 tylgrupp under förbehåll, att R och X icke kan samtidigt  
 beteckna en väteatom, samt deras farmaceutiskt godtagbara  
 20 syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att  
 en förening med formeln (II)



25 vari R' är en skyddsgrupp för kväve, såsom en 4-nitrobenso-  
 ylgrupp, en bensoylgrupp, vilken kan vara substituerad, en  
 bensylgrupp, vilken kan vara substituerad, eller en alkyl-  
 grupp, omsätts med en förening med formeln (III)

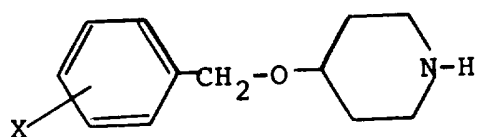
30



35 vari Y är en reaktiv radikal, såsom en klor- eller brom-  
 atom, varefter skyddsgruppen R' avlägsnas om den icke har  
 samma betydelse som R, eller en eventuellt substituerad  
 bensoylskyddsgrupp reduceras, eller en förening med formeln

(I)

5



(I)

10

omsätts med en förening RZ, vari Z är en reaktiv grupp, vilken förmår att införa en radikal R, och, om så önskas, den sålunda erhållna föreningen med formeln (I) omvandlas till ett syraadditionssalt med en farmaceutiskt godtagbar syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 15817 (C 07 D 211/46).