



# SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

85466

C (10) Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 211/34, 211/70

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873802
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.09.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	02.09.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	06.03.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
05.09.86 FR 8612508 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Les Laboratoires Meram S.A., 4, boulevard Malesherbes, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Buzas, Andre, 25, route de Versailles, Bievres, France, (FR)  
 2. Merour, Jean-Yves, 216, Allée des Pervenches, Olivet, France, (FR)  
 3. Ollivier, Roland, 94, rue des Fauvettes, Olivet, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Tampereen Patenttitoimisto Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

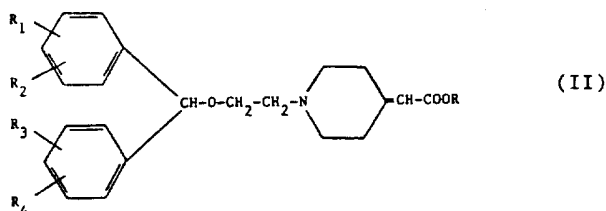
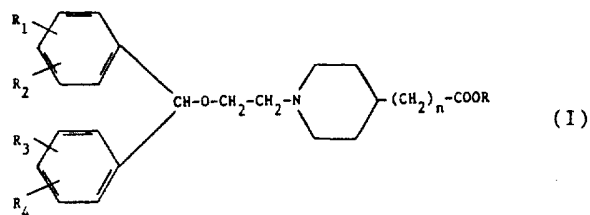
**Menetelmä kouristustilojen ja allergioiden hoitoon käytettävien  
bentshydrioksietyylipiperidiini johdannaisten valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av för behandling av spasmodiska tillstånd och allergier  
användbara benzhydrioksietyl piperidinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

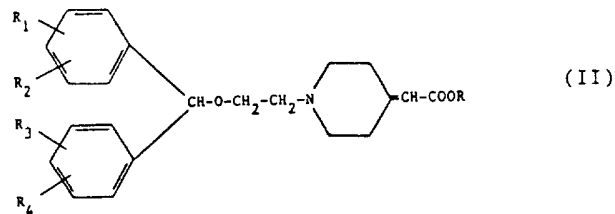
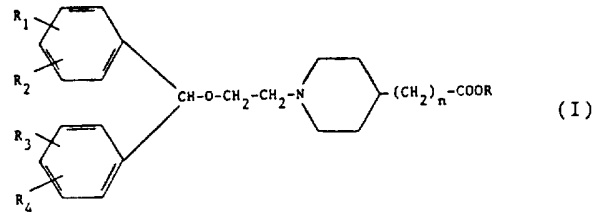
Keksintö kohdistuu jonkin seuraavan kaavan mukaisten  
bentshydrioksietyylipiperidiini johdannaisten valmistukseen:



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, ja R<sub>4</sub>, jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät vetyatomia, halogeeniatomia, alkyyliiryhmää, alkoksiryhmää, aryloksiryhmää tai trifluorometyyliiryhmää, R merkitsee vetyä, kationia, alkyyliiryhmää, aryyliiryhmää tai aryylialkyyliiryhmää, n on 0 tai 1, johdannaisten käsittäessä lisäksi yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Johdannaisia käytetään kouristustilojen ja allergioiden hoitoon.

85466

Uppfinningen avser framställning av benzhydryloxietyl-piperidinderivat med någon av de följande formelerna:

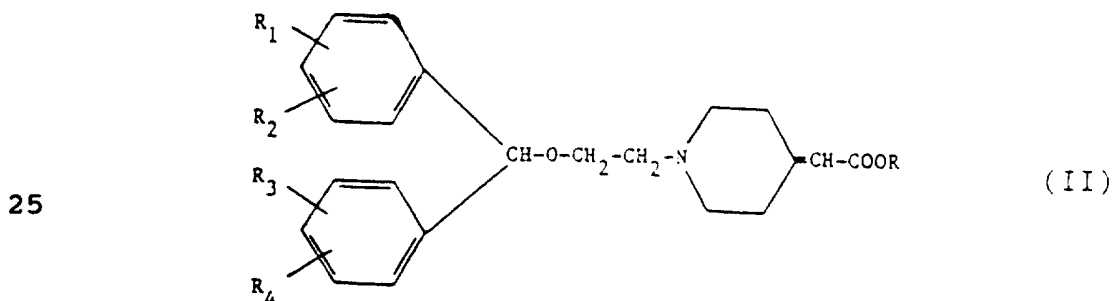
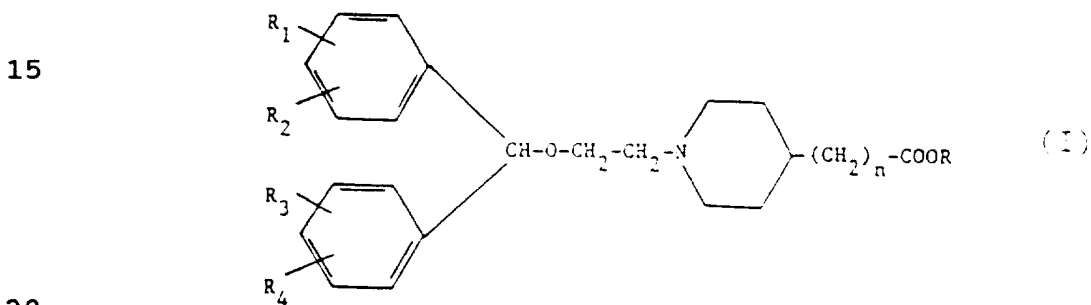


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub>, som kan vara identiska eller olika, betyder en väteatom, en halogenatom, en alkylgrupp, en alkoxygrupp, en aryloxygrupp eller en trifluorometylgrupp, R betyder väte, en katjon, en alkylgrupp, en arylgrupp eller en arylalkylgrupp, n är 0 eller 1, varvid derivaten omfattar vidare farmaceutiskt acceptabla salter av föreningarna. Derivaten används för behandling av spasmodiska tillstånd och allergier.

Menetelmä kouristustilojen ja allergioiden hoitoon käytettävien bentsihydroksietyylipiperidiinjohdannaisten valmistamiseksi

- 5 Tämä keksintö kohdistuu menetelmään bentsihydroksietyylipiperidiinjohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

10 Kyseiset yhdisteet, joilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti antihistamiinisia ja kouristusta vastustavia ominaisuuksia, vastaavat yhtä seuraavista kaavoista:



joissa

- 30
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$ , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, halogeeniatomia tai 1-4 hiiliatomin alkyyliryhmää,
  - R merkitsee vetyä, kationia tai 1-4 hiiliatomin alkyyliryhmää,
  - n on 0 tai 1.

35

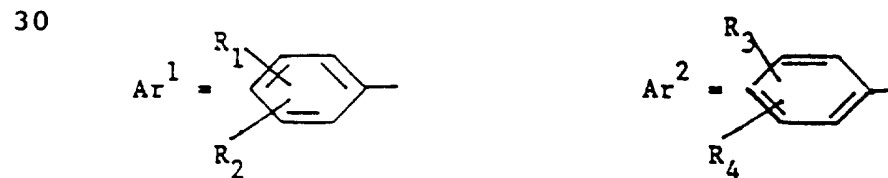
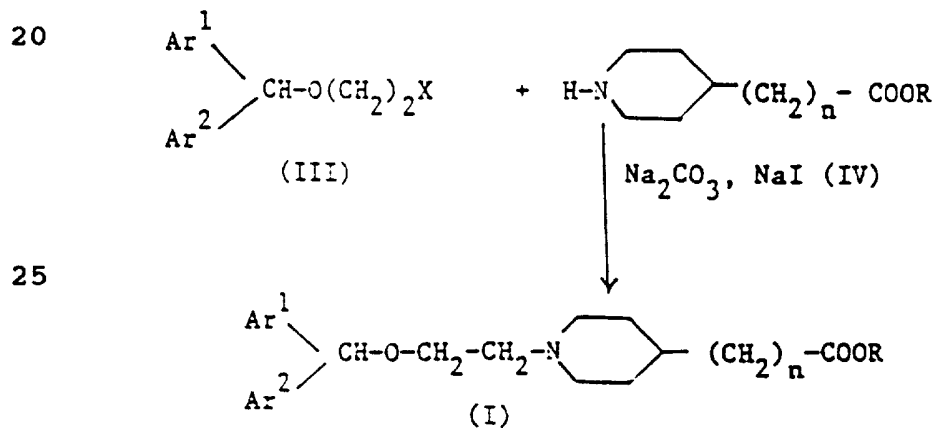
Erityisesti keksinnön tarkoituksiin sopivat yhdisteet ovat seuraavat yhdisteet:

- etyyli [1-(bentshydroksietyyli)piperidino-4-  
asetatti]
- etyyli [1-(benthdryloksietyyli)piperid-4-ylideeni-  
5 asetatti]
- 4-karbetoksi-1-(bentshydroksietyyli)piperidiini  
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön tarkoituksiin edulliset alkyyliryhmät ovat  
10 alifaattiset hiilivetyradikaalit, jotka sisältävät  
1-4 hiiliatomia metyyliiryhmän ollessa erityisen  
edullinen.

Nykyinen keksintö koskee myös kaavojen I ja II mukais-  
15 ten yhdisteiden valmistusta, joita yhdisteitä on  
kuvattu seuraavassa:

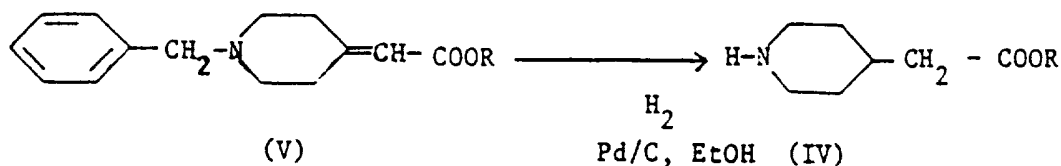
**Menetelmä A:** Kaavan (I) yhdisteiden valmistus



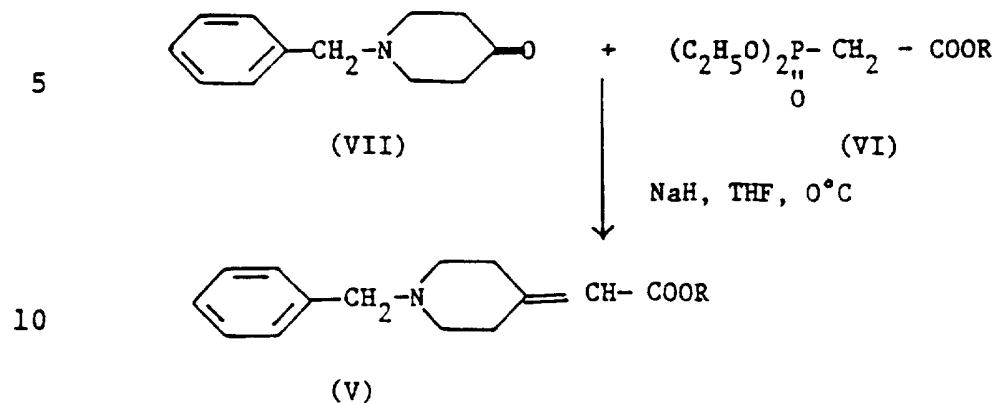
jossa R ja n ovat kuten määritelty edellä.

Edellisen reaktiokaavion esittämä menetelmä A käsittää kaavan (III) halogeenijohdannaisen, jossa  $Ar^1$  ja  $Ar^2$  on kuten edellä on määritelty ja X on halogeeniatomi, esim. kloori, kuumentamisen palautusjäähdytyksessä kaavan (IV) amiinin kanssa, jossa n on 0 tai 1 ja R on kuten määritelty edellä, työvaiheen tapahtuessa aromaattisessa liuottimessa, kuten bentseenissä tai tolueenissa tai metyylietyyliketonissa ja muodostuvan halogeenivetyhapon akseptorin läsnäollessa. Edullisesti käytetään natriumkarbonaattia tai kaliumkarbonaattia. Reaktion kiihdyttämiseksi voidaan lisätä vähäinen määrä NaI:a.

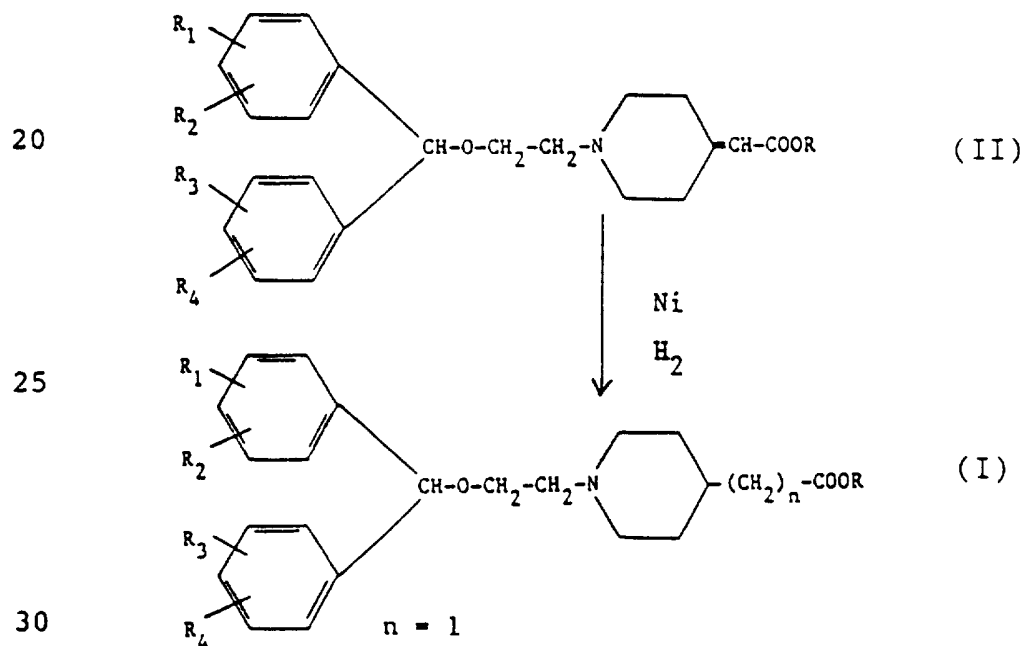
Yleiskaavan (IV) yhdisteet, joissa  $n = 1$ , voidaan valmistaa helposti katalyyttisen hydrogenoinnin avulla Pd/C:n läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja -paineessa bentsyylijohdannaisesta (V) alkoholiliuoksessa, kuten esim. metanolissa tai etanolissa.



Yleiskaavan (V) yhdisteet valmistetaan antamalla kaavan (VI) alkyylidietyylifosfonoasetatin natriumkarbanionin reagoida kaavan (VII) bentsyylipiperidonin kanssa tetrahydrofuraanissa (THF) 0°C:ssa seuraavan reaktiokaavan mukaisesti:



15 Menetelmä B : Kaavan (I) yhdisteiden valmistaminen  
n:n ollessa 1



35

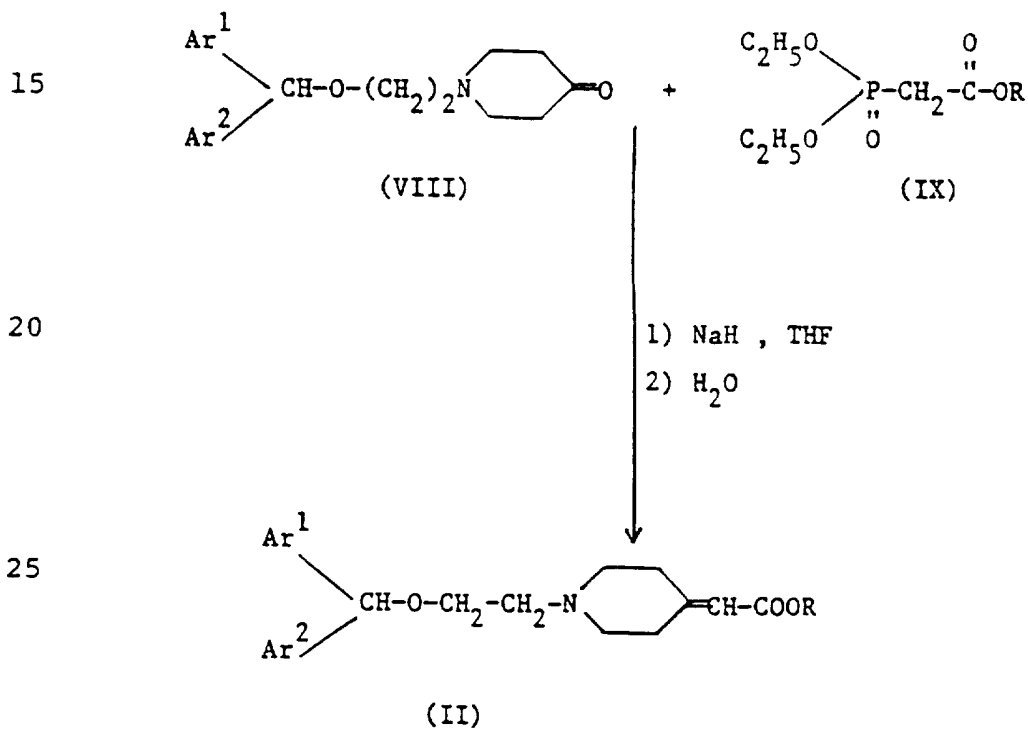
Keksinnön yhden muunnoksen mukaan kaavan (I) yhdisteet, jossa n on 1, voidaan valmistaa myös katalyyttisen hydrogenoinnin avulla Raney-nikkelin läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja vedyn paineen alaisena

kaavaa (II) vastaavasta etyleeniyhdisteestä primääri-  
sessä alkoholissa, kuten esim. etanolissa tai metano-  
lissa.

5 Menetelmä C : Kaavan II yhdisteiden valmistus

Nämä yhdisteet voidaan valmistaa antamalla alkyylidi-  
etyylifosfonoasetaatin (IX) natriumkarbanionin rea-  
goida bentshydryloksietyylipiperidonin (VIII) kanssa  
10 tetrahydrofuraanissa (THF) 0°C:ssa.

Reaktion yleiskaavio on seuraava:

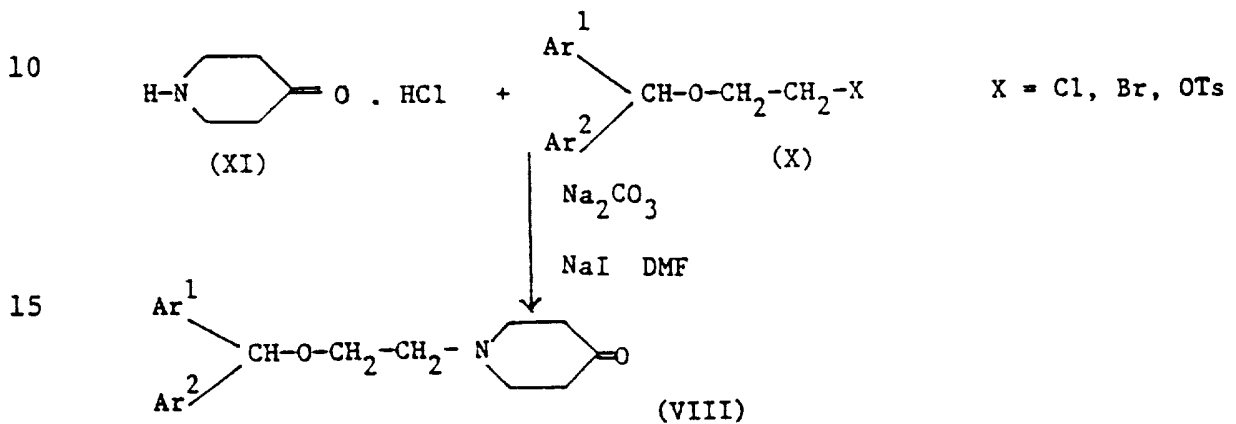


30 Ar<sup>1</sup>:n, Ar<sup>2</sup>:n ja R:n ollessa kuten edellä on määritel-  
ty.

Kaavan (VIII) yhdisteet valmistetaan helposti kuumen-  
tamalla 80-90°C:ssa kaavan (X) halogenoituja tai to-  
syyloituja johdannaisia, joissa Ar<sup>1</sup> ja Ar<sup>2</sup> ovat kuten  
35

edellä on määritelty, piperidonihydrokloridin kanssa (XI) kahden natriumkarbonaattiekvivalentin läsnäollessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa (DMF) menetelmän mukaan, jonka on kuvannut L.D. WISE et al. (J. Med. Chem. 1985, 28, 1811-7).

Reaktion kiihdyttämiseksi voidaan lisätä vähäinen määrä NaI:a.



20 Keksinnön mukaisten johdannaisten happoadditiosuolat voidaan valmistaa perinteisten menetelmien avulla yleisesti käytettyjen happojen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen aikaansaamiseksi, jolloin happoja ovat esim. etikkahappo, kloorivetyhappo, bro-

25 mivetyhappo, metaanisulfonihappo, maleiinihappo, viinihappo tai fumaarihappo.

Kuten edellä on ilmaistu, keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja varsinkin antihistamiinisia ja kouristusta vastustavia ominaisuuksia ja ne soveltuvat erityisesti kouristustilojen ja allergioiden hoitoon.

Keksinnön kohteena on myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaista johdannaista



vaikuttavana pääaineosana yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

5 Keksinnön mukaiset koostumukset voivat olla suun tai peräsuolen kautta tai ruiskeena annettavia koostumuksia. Ne voivat olla liuosten, puristeiden, pillereiden, geelivalmisteiden, peräpuikkojen tai ruiskeena annettavien koostumusten muodossa.

Keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin seuraavien havainnollistavien esimerkkien avulla.

10 Valmistetut johdannaiset on identifioitu ja karakterisoitu niiden NMR-spektrien ja infrapunaspektrien tulkinnan sekä niiden alkuaineanalyysin avulla ja ne on merkitty farmakologisisten kokeiden yhteydessä hakijan omin viitemerkinnöin.

15 ESIMERKKI 1 : 1-(bentshydroloksietyyli)piperidin-4-onin valmistus

(kaava VIII:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ )

20 Reaktoriin, jonka tilavuus oli 500 ml, sijoitettiin 10 g 1-(bentshydroloksi)-2-kloroetaania, 7,65 g piperidonihydrokloridia liuenneena 200 ml:aan dimetyyli-formamidia. Lisättiin 8,52 g  $Na_2CO_3$ :a ja 0,4 g NaI:a. Seosta pidettiin 80-90°C:n lämpötilassa 15 tunnin ajan. Jäähdytyksen ja suodatuksen jälkeen tuote otettiin talteen 200 ml:lla vettä ja uutto suoritettiin 25 3x50 ml:lla tolueenia. Tolueenifaasi pestiin 2x50 ml:lla 0,1N kloorivetyhappoa. Alkalisointi suoritettiin kiinteällä  $NaHCO_3$ :lla 50 ml:n vesimäärän läsnäollessa. Dekantoinnin jälkeen kuivatus suoritettiin ja liuotin haihdutettiin. Näin saatiin 11,4 g tuotetta, jonka yleiskaava on  $C_{20}H_{23}NO_2$ .

30

NMR-spektri (liuotin  $\text{CDCl}_3$ , standardi TMS):

2,3 ppm (m), 4H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$  ; 2,8 ppm (m), 6H,  $\text{CH}_2\text{-N}$  ;  
3,5 ppm (t), 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$  ; 5,3 ppm (s), 1H,  $\text{CH-O}$  ; 7,1  
ppm (m), 10H,  $\emptyset$ .

5 ESIMERKKI 2 : Etyyli 1-(bentshydrioksietyyli)piperid-4-ylideeniasetaatin valmistus menetelmän C mukaan

(kaava II :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  ;  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ )

10 Reaktoriin sijoitettiin 0,6 g NaH:a, joka ensin oli pesty 2x5 ml:lla vedetöntä tetrahydrofuraania (THF). Lisättiin 50 ml THF:a, minkä jälkeen lisättiin ti-  
poittain 20°C:ssa etyyli(dietyylifosfonoasetaatti)-  
liuosta 30 ml:ssa THF:a. Sekoitusta jatkettiin tässä lämpötilassa 10 minuutin ajan.

15 Seos jäähdytettiin ja lisättiin hitaasti 0°C:ssa 1-(bentshydrioksietyyli)piperidin-4-onia, joka oli saatu esimerkin 1 mukaisesti 20 ml:ssa THF-liuosta. Reaktioliuoksen annettiin palata huoneenlämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin kahden tunnin ajan. Liuottimen haihdutuksen jälkeen öljy otettiin talteen 100 ml:lla vettä. Uutto suoritettiin 3x50 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :a ja kuivatus suoritettiin ja liuotin haihdutettiin. Näin saatiin 8,2 g keltaista öljyä, jonka yleiskaava on  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ .

25 MNR-spektri (liuotin  $\text{CDCl}_3$ , standardi TMS) :

1,2 ppm (t), 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$  ; 2,5 ppm (m), 10H,  $\text{CH}_2\text{-N}$   
ja  $\text{CH}_2\text{-C=}$  ; 3,4 ppm (t), 2H,  $\text{CH-O-CH}_2$  ; 4,0 ppm (q),  
2H,  $\text{C-CH}_2$  ; 5,1 ppm (s), 1H,  $\text{CH-O}$ ; 5,4 ppm (s), 1H,  
 $\text{CH=C}$  ; 7,0 ppm (m), 10H,  $\emptyset$ .

Infrapunaspektri

1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) ; 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-)

ESIMERKKI 3 : Etyyli 1-(bentshydryloksietyyli)-piperidino-4-asetaatin maleaatin valmistusmenetelmän B mukaan

(kaava I :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R = \text{C}_2\text{H}_5$  ja  $n = 1$ )

Autoklaaviin sijoitettiin 3,52 g Raney-nikkeliä suspendoituneena 80 ml:aan vedetöntä etanolia. Lisättiin 7,6 g etyyli 1-(bentshydryloksietyyli)piperid-4-yli-deeniasetaattia (II), joka oli valmistettu esimerkin 2 mukaan. Hydrogenointi suoritettiin huoneenlämpötilassa 100 kg:n paineessa 24 tunnin ajan. Katalyytti suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Näin saatiin 7,5 g tuotetta.

Maleaatti valmistettiin saattamalla valmistettu eeteriin liuotettu öljy reagoimaan 1,5 g:n kanssa maleiinihappoa , joka oli liuenneena 2 ml:aan absoluuttista etanoliliuosta. Lisäyksen loputtua suoritettiin jäähdytys ja suodatus. Saatiin 9 g kiinteää ainetta, jonka sulamispiste  $F = 76^\circ\text{C}$  ja bruttokaava  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ .

NMR-spektri (emäs liuotettuna  $\text{CDCl}_3$ :iin, standardi TMS):

1,2 ppm (t), 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$  ; 1,3-2,0 ppm (m), 5H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ,  $\text{CH-C}$  ; 2,2 ppm (t), 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$  ; 2,6 ppm (t), 2H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  ; 2,8 ppm (d), 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$  ; 3,5 ppm (t), 2H,  $\text{OCH}_2$  ; 4,0 ppm (q), 2H,  $\text{COOCH}_2$  ; 5,2 ppm (s), 1H, CHO ; 7,0 ppm (m), 10H,  $\emptyset$ .

Suolan IR-spektri (1% KBr:ssa)

1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (C=C),  
2500  $\text{cm}^{-1}$  (N<sup>+</sup>-H).

ESIMERKKI 4 : 4-karbetoksi-1-(bentshydrioksietyyli)-  
5 piperidiinin fumaraatin valmistus mene-  
telmän A mukaan

(kaava I :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ;  $R = \text{C}_2\text{H}_5$  ;  $n = 0$ )

Reaktoriin sijoitettiin 14 g 1-bentshydrioksi-2-klo-  
roetaania, 8 g etyyli-isonipekotaattia liuenneena 140  
10 ml:aan metyylietyyliketonia. Lisättiin 11,8 g kalium-  
karbonaattia ja 0,2 g KI:a. Kuumennus suoritettiin  
palautusjäähdytyksessä 16 tunnin ajan ja jäähdytyksen  
jälkeen liuottimet suodatettiin ja haihdutettiin.  
15 Viskoosi öljy otettiin talteen 80 ml:lla vettä ja  
uutto suoritettiin 3x40 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :a. Suodatus  
suoritettiin ja liuotin haihdutettiin. Tuotetta saa-  
tiin 18,5 g. Fumaraatti valmistettiin saattamalla  
valmistettu tuote reagoimaan 5,8 g:n kanssa fumarii-  
nihappoa liuenneena 2 ml:aan vedetöntä etanolia. Suo-  
20 datettiin ja suoritettiin kuivaus uunissa. Saatiin  
kiinteää ainetta, jonka bruttokaava on  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \times$   
 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ .

NMR-spektri emäksestä (liuenneena  $\text{CDCl}_3$ :iin, standar-  
di TMS):

25 1,2 ppm (t), 3H,  $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  ; 1,8 ppm (m), 4H,  $\text{CH}_2-\text{C}$  ;  
2,1 ppm (m), 1H,  $\text{CH}-\text{COO}$  ; 2,6 ppm (m), 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$  ; 3,4  
ppm (t), 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$  ; 4,0 ppm (q), 2H,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$  ; 5,2  
ppm (s), 1H,  $\text{CH}-\text{O}$  ; 7,0 ppm (m), 10H,  $\emptyset$ .

ESIMERKKI 5 : Etyyli 1-bentsyyli-piperid-4-ylideenia-  
setaatin valmistus

(kaava V :  $R = C_2H_5$  ;  $n = 1$ )

5 Reaktoriin, jonka tilavuus oli 500 ml, sijoitettiin  
7,92 g NaH:a suspendoituneena 150 ml:aan vedetöntä  
THF:a. Lisättiin tipoitain 20°C:ssa 73,9 g etyyli-  
etyylifosfonoasettaattia liuenneena 80 ml:aan THF:a.  
Seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan ja tämän jälkeen  
10 se jäähdytettiin 0°C:een. Lisättiin tipoitain 20 mi-  
nuutin aikana bentsyyli-piperidonia (56,7 g) liuennee-  
na 80 ml:aan THF:a. Sekoitettiin tunnin ajan huoneen-  
lämpötilassa (reaktioseos tuli geelimäiseksi).

15 Liuotin haihdutettiin alipaineessa ja tuote otettiin  
talteen 150 ml:ssa vettä. Uutto suoritettiin 3x80  
ml:lla  $CH_2Cl_2$ :a. Happamointi suoritettiin pH-arvoon 6  
5% HCl:lla ja suoritettiin dekantointi, kuivatus ja  
liuotin haihdutettiin. Talteen saatiin 61,5 g öljyä,  
jota käytettiin raakana seuraavassa esimerkissä.

NMR-spektri : (liuenneena  $CDCl_3$ :iin, standardi TMS)

20 1,2 ppm (t), 3H, COC- $CH_3$  ; 2,4 ppm (m), 8H,  
N-( $\underline{CH_2-CH_2}$ ) ; 3,4 ppm (s), 2H, O- $\underline{CH_2}$ , 4,0 ppm (q),  
2H, O- $\underline{CH_2-C}$  ; 5,5 ppm (s), 1H, CH=C ; 7,1 ppm (m),  
5H,  $\emptyset$ .

ESIMERKKI 6 : Etyyli piperidiino-4-asetaatin valmis-  
tus

25 (kaava IV :  $R = C_2H_5$  ;  $n = 1$ )

30 Etyyli 1-bentsyyli-piperidylideeniasetaatin (21 g)  
hydrogenointi suoritettiin absoluuttisessa etanoli-  
liuoksessa (60 ml) 1,6 g 10%:sen Pd/C:n ja 13 N kloori-  
rivetyhapon etanoliliuoksen läsnäollessa huoneenläm-  
pötilassa ja -paineessa. Katalyytti suodatettiin ja

5 liuottimet haihdutettiin. Kiinteä aine liuotettiin 40 ml:aan vettä.  $\text{NaHCO}_3$ :lla suoritettun neutralisoinnin jälkeen uutto suoritettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (4x50 ml). Kuivaus suoritettiin ja liuotin haihdutettiin. Näin saatiin 9,6 g tuotetta, jonka yleiskaava on  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ .

NMR-spektri (liuotin  $\text{CDCl}_3$ , standardi TMS) :

1,2 ppm (t), 3H,  $\text{CH}_3$  ; 1,3-3,2 ppm (m), 10H, NH,  $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$  ; 2,1 ppm (d), 2H,  $\text{CH}_2\text{C}$  ; 4,1 ppm (q),  
 2H,  $\text{OCH}_2$  O

10 ESIMERKKI 7 : Etyyli 1-(bentshydrioksietyyli)-piperidiino-4-asetaatin valmistus

(kaava I :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  ;  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  ;  $n = 1$ )

15 Saattamalla kaavan (III) 1-(bentshydrioksi)-2-kloroetaani reagoimaan edellisen esimerkin 6 mukaisesti saadun etyyli piperidiino-4-asetaatin kanssa tolueenissa kaliumkarbonaatin ja NaI:n läsnäollessa voidaan saada menetelmän A mukaisesti esimerkin 3 yhdiste.

ESIMERKIT 8-13 :

20 Toimien edellisissä esimerkeissä 2 ja 3 kuvattujen työmenetelmien mukaan saatiin kaavojen I ja II yhdisteet, jotka on merkitty seuraavaan taulukkoon:

TAULUKKO I

Esim. n:o	Johdannai- sen kaava	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	R	T°C	valmistus- esimerkki
8	I	H	4-CH <sub>3</sub>	H	H	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85° (a)	3
9	I	H	4-Cl	H	H	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(a)	3
10	I	H	4-CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(a)	3
11	II	H	4-Cl	H	H	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(b)	2
12	II	H	4-CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(b)	2
13	II	H	4-CH <sub>3</sub>	H	H	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(a)	2

- 10 (a) maleaatti  
(b) fumaraatti

Näiden yhdisteiden NMR-spektrit on esitetty seuraavassa: (liuotin CDCl<sub>3</sub> ; standardi TMS)

15 Johdannainen 8 1,2 ppm (t), 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$  ; 1,3-2,0 ppm (m), 5H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ,  $\text{CH-C}$  ; 2,2 ppm (t), 4H,  $\text{N-CH}_2\text{-C}$  ; 2,3 ppm (s), 1H,  $\text{CH}_3\text{O}$  ; 2,6 ppm (t), 2H,  $\text{C-CH}_2\text{-N}$  ; 2,8 ppm (d), 2H,  $\text{CH}_2\text{C-O}$  ; 3,5 ppm (t), 2H,  $\text{O-CH}_2$  ;  
4,0 ppm (q), 2H,  $\text{C-OCH}_2$  ;  
5,2 ppm (s), 1H,  $\text{CH-O}$  ; 7,0 ppm (m), 9H,  $\emptyset$ .

20  
25 Johdannainen 9 1,2 ppm (t), 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$  ; 1,3-2,0 ppm (m), 5H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ,  $\text{CH-C}$  ; 2,2 ppm (t), 4H,  $\text{NCH}_2\text{C}$  ; 2,6 ppm (t), 2H,  $\text{OCH}_2\text{-N}$  ; 2,8 ppm (d), 2H,  $\text{CH}_2\text{C-O}$  ;  
3,5 ppm (t), 2H,  $\text{OCH}_2$  ; 4,0 ppm (q), 2H,  $\text{C-OCH}_2$  ; 5,2 ppm (s), 1H,  $\text{CH-O}$  ; 7,1 ppm (m),  
9H,  $\emptyset$ .

- 5      Johdannainen 10 1,2 ppm (t), 3H, CH<sub>3</sub>C ; 1,3-2,0 ppm, 5H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}$ ,  $\underline{\text{CH}}\text{-C}$  ; 2,2 ppm (s), 6H, CH<sub>3</sub> ∅ ; 2,2 ppm (t), 4H, N-CH<sub>2</sub>-C ; 2,6 ppm (t), 2H, C-CH<sub>2</sub>-N ; 2,8 ppm (d), 2H, CH<sub>2</sub>-C-O ; 3,5 ppm (t), 2H,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- OCH<sub>2</sub> ; 4,0 ppm (q), 2H, C-OCH<sub>2</sub> ; 5,2 ppm (s),  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- 1H, CH-O ; 7,0 ppm (m), 8H, ∅.
- 10      Johdannainen 11 1,2 ppm (t), 3H, CH<sub>3</sub>-C ; 2,0-3,0 ppm (m), 10H, N- $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-C}$ ,  $\underline{\text{CH}_2}$  N ; 3,5 ppm (t), 2H, O-CH<sub>2</sub> ; 4,0 ppm (q), 2H, COOCH<sub>2</sub> ; 5,2 ppm (s), 1H, CH-O ; 5,5 ppm (s), 1H, C = CH ; 7,1 ppm (m), 9H, ∅.
- 15      Johdannainen 12 1,2 ppm (t), 3H, CH<sub>3</sub>C ; 2,1-3,1 ppm (m), 10H, C- $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{-NCH}_2$  ; 2,2 ppm (s), 6H, CH<sub>3</sub>∅ ; 3,5 ppm (t), 2H, OCH<sub>2</sub> ; 4,0 ppm (q), 2H, C-OCH<sub>2</sub> ;  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- 20      5,1 ppm (s), 1H, CHO ; 5,4 ppm (s), 1H, C=CH-C-O ; 7,0 ppm (m), 8H, ∅.  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- 25      Johdannainen 13 1,2 ppm (t), 3H, CH<sub>3</sub>-C ; 2,0-3,2 ppm, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> ; 2,2 ppm (s), 3H, CH<sub>3</sub>-∅ ; 3,5 ppm (t), 2H, OCH<sub>2</sub> ; 4,0 ppm (q), 2H, C-OCH<sub>2</sub> ;  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- 5,5 ppm (s), 1H, C=CH-C-O ; 7,1 ppm (m), 9H, ∅.  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$



ESIMERKIT 14-16:

Kaavan I mukaisten bentshydriyloksietyylipiperidiini-  
johdannaisten valmistus, joissa

5

$$R_1, R_2, R_3, R_4 = H$$

$$n = 0 \text{ tai } 1$$

$$R = H, \text{ sykloheksyyliammonium-} \\ \text{kationi tai kalsiumkationi}$$

10

ESIMERKKI 14: 1-(bentshydriyloksietyyli)-piperidino-4-  
etikahapon valmistus ( $n = 1, R = H$ )

Yhdiste valmistetaan hydrolysoimalla vastaavaa yhdis-  
tettä, jossa  $R = C_2H_5$  (esimerkin 3 yhdiste).

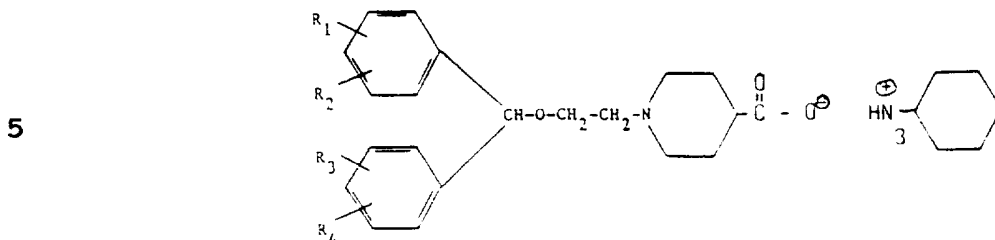
Reaktoriin sijoitettiin 5,36 g (0,014 mol) etyyli 1-  
(bentshydriyloksietyyli)-piperidinoasettaattia (kaava I;  
 $R_1, R_2, R_3, R_4 = H, n = 1, R = C_2H_5$ ). Lisättiin 50 ml  
kaliumhydroksidin alkoholiliuosta (10 %). Sekoitettiin  
48 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuottimen haihdut-  
tamisen jälkeen jäännösöljy otettiin talteen 50 ml:aan  
vettä. Jäännösesteri uutettiin 20 ml:lla etyyliet-  
teriä. Kun vesiliuoksen pH oli saatettu arvoon 6  
lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa, uutettiin 2 kertaa  
50 ml:lla metyleenikloridia.

MgSO<sub>4</sub>:lla suoritettua kuivauksen ja liuottimen haih-  
dituksen jälkeen saatiin 4,12 g kiinteää ainetta,  
jonka sulamispiste F oli 43...49°C ja bruttokaava  
C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>.

NMR-spektri (emäs liuotettuna CDCl<sub>3</sub>:iin, standardi  
TMS): 1,7-4,2 ppm (m), 15H, CH<sub>2</sub>-C, CH<sub>2</sub>N; 5,4 ppm (s),  
1H, CH-O; 7,3 ppm (s), 10H, O; 11,8 ppm (s), 1H, COOH.

IR-spektri: 1710 cm<sup>-1</sup> (C = O), 1770 cm<sup>-1</sup> (C = C),  
3300 cm<sup>-1</sup> (OH)

**ESIMERKKI 15:** N-(bentshydrioksietyyli)isonipekoottihapon sykloheksyyliammoniumsuolan valmistus



N-(bentshydrioksietyyli)isonipekoottihappo

( $R_1, R_2, R_3, R_4 = H, n = 0, R = H$ )

10 valmistetaan menetelmällä, joka on kuvattu edellä 1-(bentshydrioksietyyli)-piperidino-4-etikkahapon valmistuksen yhteydessä. Tämän jälkeen liuotetaan 2,63 g happoa reaktorissa 50 ml:aan asetoni-eetteri-seosta (50 %/50 %). Seos saatetaan haaleaksi (30°C) ja

15 lisätään sykloheksyyliamiinin (0,44 g) liuosta 10 ml:ssa eetteriä. Seos sentrifugoidaan ja saatu kiinteä aine kuivataan. Saadaan 1,8 g suolaa, jonka bruttokaava on  $C_{27}H_{38}N_2O_3$ .

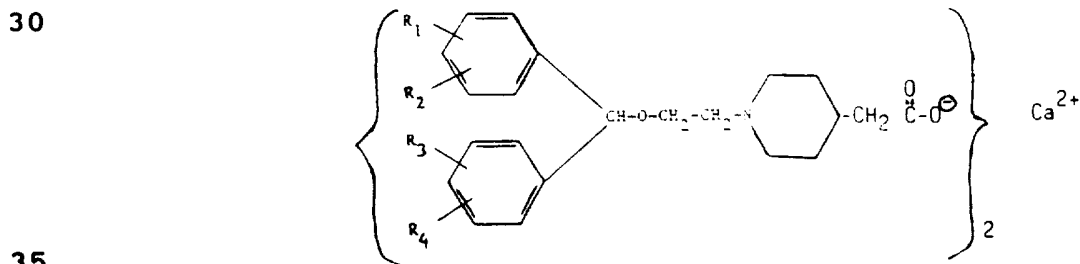
20 NMR-spektri (liuotin  $CDCl_3$ , standardi TMS)

1,3-2,5 ppm (m), 5H,  $CH_2-C$ ,  $CH-C$ ; 2,5-3,0 ppm (m), 6H,  $CH_2N$ ; 3,5 ppm (m), 3H + NH,  $CH_2O$ ; 5,3 ppm (s), 1H,  $CH-O$ ; 7,2 ppm (m), 10 H, 0

25 Suolan IR-spektri

$1550\text{ cm}^{-1}$  C = O

**ESIMERKKI 16:** 1-(bentshydrioksietyyli)-piperidino-4-etikkahapon kalsiumsuolan valmistus



3,1 g:aan 1-(bentshydrioksietyyli)-piperidino-4-etikkahappoa (kaava I:  $R_1, R_2, R_3, R_4 = H, n = 1, R = H$ ), joka on valmistettu edellä kuvatun menetelmän C

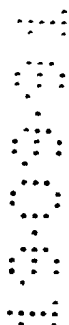
- avulla ja liuotettu 50 ml:aan vettä, lisätään 0.44 g kalsiumkarbonattia. Seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuos suodatetaan ja pestään 2 x 20 ml:lla tolueenia. Liuos haihdutetaan kuivaksi osittaisessa tyhjiössä. Näin saadaan 3,5 g kalsiumsuolaa, jonka bruttokaava on  $C_{44}H_{52}N_2O_6Ca$  ja joka muodostaa tahnan  $100^\circ C$ :ssa.

Emäksen RMN spektri (liuotin  $CDCl_2$ , standardi TMS)

- 10 Sama kuin edellä olevassa esimerkissä 14.

Suolan IR spektri

$1570\text{ cm}^{-1}$ ,  $C = O$ ,  $2940\text{ cm}^{-1}$  - CH



I - TOKSISUUSTESTIT

Keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys määritettiin seuraavien testien avulla:

5

A. Tappavan annoksen 50 (LD<sub>50</sub>) määrittäminen hiirillä

Tutkitut johdannaiset annettiin vatsakalvonsisäisesti ja suun kautta ryhmille, jotka koostuivat viidestä uroshiirestä ja viidestä naarashiirestä, suhteessa  
10 0,1 ml kymmentä ruumiinpainogrammaa kohti.

Käytettiin seuraavia annoksia:

- vatsakalvonsisäisesti: 100, 150, 200, 300 ja 400 mg/kg
- 15 - suun kautta: 400, 500, 600, 700, 750 ja 800 mg/kg.

Havaitun kuolleisuuden perusteella arvioitu LD<sub>50</sub> on ilmoitettu seuraavassa taulukossa II:

20

TAULUKKO II

Johdannainen	LD <sub>50</sub> (I.P.)	LD <sub>50</sub> (P.O.)
Esimerkki 3 (BM 113)	160 mg/kg	585 mg/kg
25 Esimerkki 2 (BM 138)	300 mg/kg	
Esimerkki 4 (BM 159)	456 mg/kg	
Esimerkki 14	410 mg/kg	
Esimerkki 15	>400 mg/kg	
Esimerkki 16	>400 mg/kg	

30

B. Tappavan minimiannoksen MLD määrittäminen rotilla

Tutkitut johdannaiset annettiin vatsakalvonsisäisesti  
35 rotille kahdessa ryhmässä, jotka kukin koostuivat viidestä uroksesta. Seuraavia annoksia käytettiin:

75 ja 150 mg/kg. Havaitun kuolleisuuden perusteella arvioitu MLD on ilmoitettu seuraavassa taulukossa III:

TAULUKKO III

5	Johdannainen	MLD mg/kg I.P.
	Esimerkki 3 (BM 113)	75 mg/kg

II - FARMAKOLOGISET TESTIT

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet määritettiin käyttämällä seuraavia testejä:

10

Koepöytäkirjat

A - Spontaanin liikuntakyvyn tutkimus

15

Hierren liikeaktiivisuus määritettiin Boissier'in ja Simon'in valosähköisen aktimetrin avulla. Hiiret sijoitettiin viiden ryhmissä kannella suljettuun laatikkoon, jonka läpäisi kaksi kohtisuoraa valonsädettä, joita hiiret leikkasivat liikkueaan. Nämä liikumiset mitattiin laskurilla, joka luettiin 30 minuutin ja tunnin jälkeen.

B - Tutkimuskäyttäytyminen

20

30 minuuttia keksinnön mukaisten johdannaisten vatsakalvonsisäisen antamisen jälkeen jokainen hiiri sijoitettiin automatisoidulle reikäpöydälle viiden

minuutin ajaksi ja tutkittujen reikien lukumäärä merkittiin muistiin minuutin välein. Saatujen tulosten perusteella voidaan laskea tehollinen annos 50.

5 C - Vaikutus deksamfetamiinin aikaansaamaan liikaliikkuvuuteen

10 Tutkitaan mahdollista vastavaikutusta liikaliikkuvuuteen, joka on aiheutettu 3,5 mg/kg suuruisena annoksena vatsakalvonsisäisesti annetun deksamfetamiinin avulla. Hiiret sijoitettiin viiden ryhmässä Boisier'in ja Simon'in valosähköiseen aktimetriin, joka koostui kuudesta kannella suljetusta laatikosta, joita kutakin lävisti kaksi kohtisuoraa valonsädettä, joita hiiret leikkasivat liikkueessaan. Nämä liikkumiset mitattiin laskurilla, joka luettiin 30 ja 60 minuutin jälkeen.

15

D - Lihaksia rentouttava vaikutus (vetovoimakoe)

20 Tämä testi kuvaa suoristusten ilmenemistä tai puutetta hiiressä, joka on etukäpäliensä avulla vaakasuoralla metallilangalla. Muistiin merkittiin niiden hiirten lukumäärä, jotka eivät voineet tarttua langaan toisella takakäpäällä ennen viiden sekunnin kulumista umpeen. Tehollinen annos 50 voitiin laskea saatujen tulosten perusteella.

E - Vaikutus pentobarbitaalin kanssa

25 Mahdollista barbituraattiunen lisääntymistä tutkittiin antamalla vatsakalvonsisäisesti testattavaa tuotetta viisi minuuttia ennen pentobarbitaalin vatsakalvonsisäistä ruisketta (37,5 mg/kg). Tehollinen annos 50 voitiin laskea saatujen tulosten perusteella.

F- Periferaalinen kivuntuntoa turruttava vaikutus

5 Vatsakalvon kipu aiheutettiin hiirelle antamalla vatsakalvonsisäisenä ruiskeena fenylibentsokinonia (PBQ). Vatsan vääntöliikkeen ilmaisevan kipuoireen vähenemistä tutkitaan antamalla ruiskeena tutkittavaa tuotetta 30 minuuttia ennen PBQ:n antoa. Tehollinen annos 50 on laskettu prosentuaalisesti kipuoireen vähentymisen perusteella vertailueläimien suhteen.

G - Keskushermoston kivuntuntoa turruttava vaikutus

10 Tutkittiin sen ajan lisääntymistä, jonka hiiret viettivät 60°C:een kuumennetulla levyllä hiirten ollessa käsiteltyjä tutkittavalla tuotteella 30 minuuttia ennen kokeen alkamista. Tehollinen annos 50 laskettiin prosentuaalisesti sen ajan lisääntymisen perusteella, joka vietettiin kuumentavalla levyllä (kämpälien nuoleminen tai mahdolliset hyppyt).

15

H - Vaikutus oksotremoriinin kanssa

20 Koska oksotremoriini on koliinivaikutuksen aiheuttavien (kolinergisten) reseptorien vaikuttaja, voidaan ajatella, että ne aineet, joilla on vastavaikutusta tämän tuotteen aiheuttamiin väristyksiin, hypotermiaan ja periferaalisiin merkkeihin (syljen erityys, karvojen kohoaminen), ovat antikolinergisia. Tutkittava tuote annettiin 30 minuuttia ennen oksotremoriinin vatsakalvonsisäistä ruisketta.

25

I - Eristetyn elimen tutkiminen (marsun sykkyräsuoli)

Tutkimus vastavaikutuksesta histamiinihydrokloridin aiheuttamiin supistuksiin eristetyssä marsun sykkyräsuolella (ileum), jota pidetään 35°C:ssa Tyroden liuoksessa.

5

J - Histamiiniliuoksen sisäänhengityksen aiheuttama keuhkoputken kouristus

Marsut sijoitettiin suljettuun kammioon, johon sumutettiin histamiinia ja vain ne otettiin mukaan, jotka osoittivat hyvin selviä merkkejä tukehtumisesta neljän minuutin aikana. Tutkittava aine annetaan marsujen ryhmille 30 minuuttia ennen uutta jaksoa kammiossa histamiinin vastustuskyvyn tutkimiseksi. Marsua pidettiin suojattuna, jos se pysyi 10 minuuttia histamiiniaaerosolissa ilman, että siinä oli havaittavissa tukehtumisen merkkejä. Saatujen tulosten perusteella laskettiin tehollinen annos 50.

10

15

K - Antihistamiiniaktiivisuus

- Tutkimus suojaavasta annoksesta, joka suojaasi 50% marsuista histamiinin tappavaa annosta vastaan.
- Tuotteen anto 30 minuuttia ennen histamiinihydrokloridin laskimonsisäistä ruisketta (1 mg/kg). Tehollinen annos 50 laskettiin saatujen tulosten perusteella.

20

25



L - Tutkimus 50 % marsuista herkistymä-  
järkytystä vastaan suojaavasta annoksesta

Tämä koe toteutettiin seuraavan pöytäkirjan mukaan:

- 5
- Marsuille annettiin vatsakalvonsisäisesti 2 ml hevosseerumia fysiologisessa liuoksessa kolmena päivänä: päivä 1, päivä 3 ja päivä 5.
- 10
- Laukaiseva vaikutus: Päivänä 15 tutkittavan tuotteen anto suun kautta 45 minuuttia ennen 0,5 ml puhtaan hevosseerumin antoa ruiskeena laskimonsisäisesti. Esimerkin 3
- 15
- yhdisteellä (Bm 113) saatiin aikaan DE<sub>50</sub>, jonka arvo on 0,829 mg/kg (P.O.).

Tulokset

- 20 Saadut tulokset on koottu seuraaviin taulukoihin IV ja V. Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on antihistamiininen aktiivisuus ja kouristuksia vastustava vaikutus.

25 Vertailukokeet

Vertailun vuoksi edelliset testit suoritettiin Terfenadiinilla, joka on tekniikan tasoon kuuluva yhdiste. Tämä yhdiste antoi seuraavat tulokset edellä määritellyissä eri testeissä:

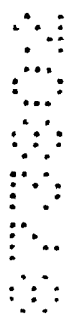
30

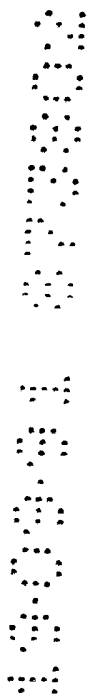
HIIRI

	Toksisuus vatsakalvon- sisäisesti annettuna	$LD_{50} = 100 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.
5	Liikeaktiivisuus merkittävä vähentyminen arvolla	$25 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.
	Tutkimuskäyttäytyminen	$ED_{50} = 37 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.
	Lihaksia rentouttava vaikutus - Vetovoimakoe	$ED_{50} = 31 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.
10	Vaikutus pentobarbi- taalin kanssa	$ED_{50} = 25 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.
	Periferaalinen kivun- tuntoa turruttava vaikutus	$ED_{50} = 3.1 \text{ mg kg}^{-1}$ I.P.

MARSU

15	Keuhkoputken kouristus suun kautta annettuna	$ED_{50} = 1,60 \text{ mg kg}^{-1}$ P.O.
	Histamiinishokki suun kautta annettuna	$ED_{50} = 2,58 \text{ mg kg}^{-1}$ P.O.





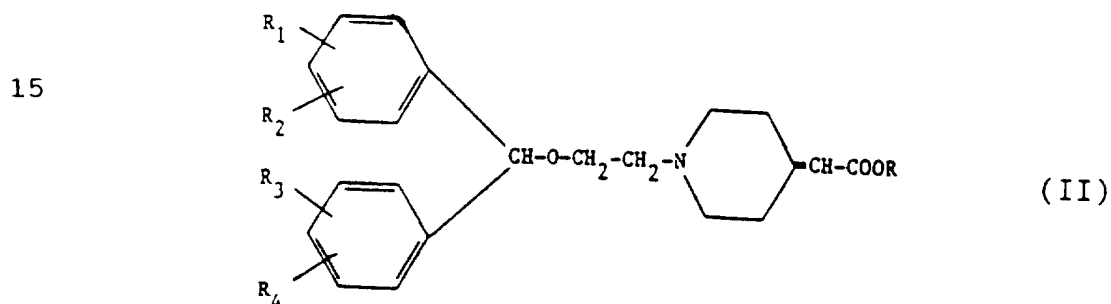
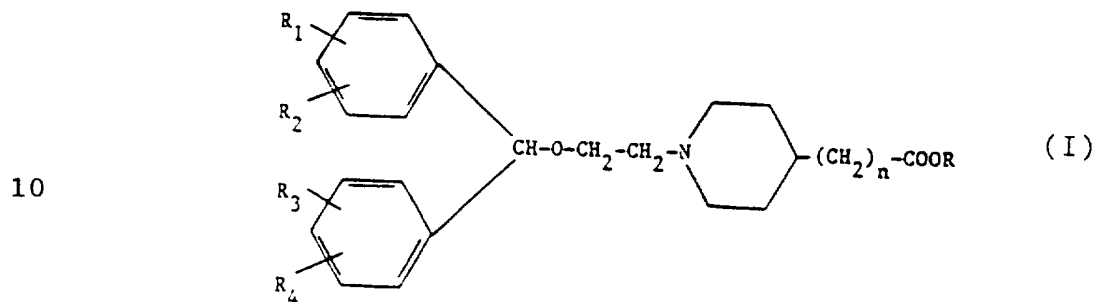
TULIHO IV

Keskittö- johdannai- sen	Liiheak- tiivisuus (hiiri)	Tuokimus- käytäy- minen (hiiri)	Deksaferitamiinin aiheuttama liike- liikkavuus (hiiri)	Lihaksia rentouttava vaikutus vekolimekoe (hiiri)	Vaikutus pento- badiitaalin kanssa (hiiri)	Perifeeraalinen kivunluntao tur- rutava vaikutus (hiiri)	Keskushermoston kivunluntao tur- rutava vaikutus (hiiri)	Vaikutus disorienta- tionin kanssa (hiiri)	"In vitro"- testi (eristetty syökyrä- solu (ileum)) ED <sub>50</sub> µg	Kehonpöuden kouristus (morsu)	Histamiini- strokki (morsu)
	mg/kg I.P.	mg/kg I.P.	mg/kg I.P.	mg/kg I.P.	mg/kg I.P.	ED <sub>50</sub> mg/kg I.P.	ED <sub>50</sub> µg I.P.	I.P.	ED <sub>50</sub> µg I.P.	ED <sub>50</sub> mg/kg I.P.	ED <sub>50</sub> mg/kg P.O.
Balm. 3 (BM 113)	ei muutosta arvossa 6,25 asti	ei muutosta arvossa 25,0	ei muutosta arvossa 12,5	ei muutosta arvossa 25,0	ei badiitaat- tiin lisäät- tymistä	1,9	ei aktiivi- suutta	ei antago- nismia	8,0	0,097	0,223
Balm. 2 (BM 138)	vähenty- nen arvos- sa 11	ei muutosta arvossa 25,0	ei muutosta	ei muutosta arvossa 25,0	badiitaatti- unen lisäänty- minen	1,9	ei aktiivi- suutta	ei antago- nismia	> 10	0,65	0,21
Balm. 4 (BM 159)	ei muutosta	vähenty- nen arvos- sa 25,0	ei muutosta	ei muutosta	lisäätymisen arvossa 25,0	heikko kivun- luntao turru- tava vaikutus	ei aktiivi- suutta	ei antago- nismia	5	0,46	0,49
											0,334



Patenttivaatimukset:

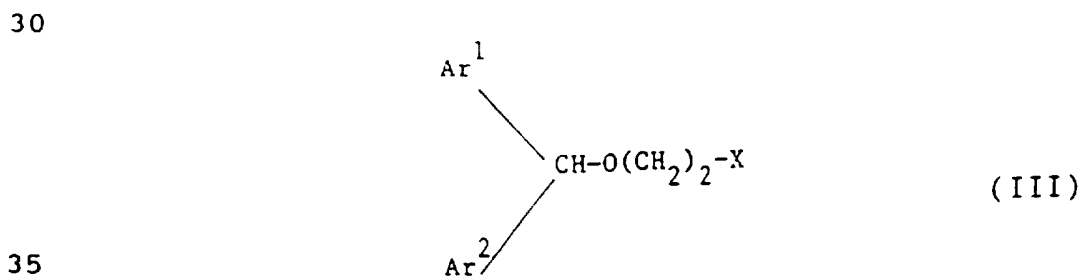
1. Menetelmä kouristustilojen ja allergioiden hoitoon  
 käytettävien bentshydrioksietyylipiperidiniini-  
 johdannaisten valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavoja:



20 joissa:

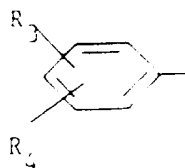
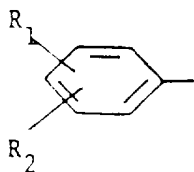
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$ , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, halogeeniatomia tai 1-4 hiiliatomin alkyyliryhmää,
- R merkitsee vetyä, kationia tai 1-4 hiiliatomin alkyyliryhmää,
- n on 0 tai 1,

25 ja johdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, tunnettu siitä, että menetelmässä kaavan III halogeenijohdannaista

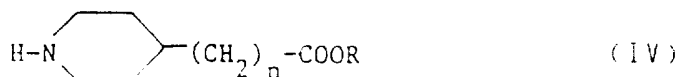


jossa  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  merkitsevät samassa järjestyksessä kaavan

5



ryhmiä, joissa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  ovat kuten edellä on  
määritelty ja  $X$  on halogeeniatomi, kuumennetaan  
10 palautusjäähdytyksessä kaavan IV amiinin kanssa



15

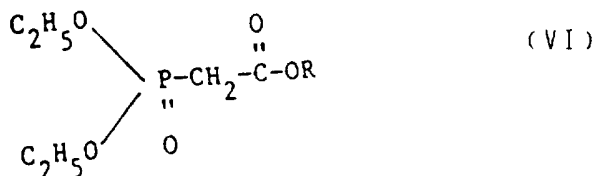
jossa  $n$  ja  $R$  ovat kuten edellä on määritelty, aromaatisessa liuottimessa hapon akseptorina toimivan aineen läsnäollessa, ja näin saatu yhdiste mahdollisesti muutetaan joksikin sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi  
20 suolaksi, tai

25

että menetelmässä saatetaan kaavaa I ( $n = 1$ ) vastaava etyleenijohdannainen primäärisessä alkoholissa katalyyttiseen hydrogenointiin Raney-nikkelin läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja vedyn paineessa, ja näin saatu yhdiste mahdollisesti muutetaan joksikin sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai

30

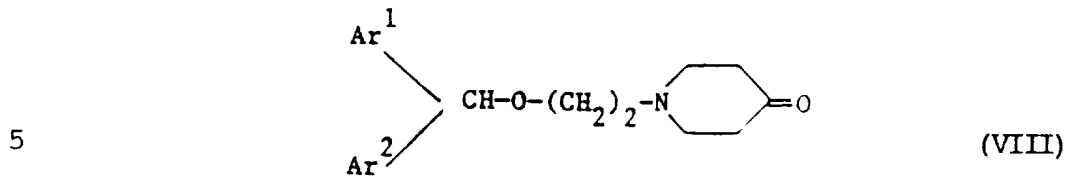
että kaavan VI



35

alkyyli-dietyylifosfonoasetaatin natriumkarbanioni, jolloin kaavassa  $R$  on kuten edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan tetrahydrofuraanissa  $0^\circ\text{C}$ :ssa

kaavan VIII bentshydryloksietyylipiperidonin kanssa



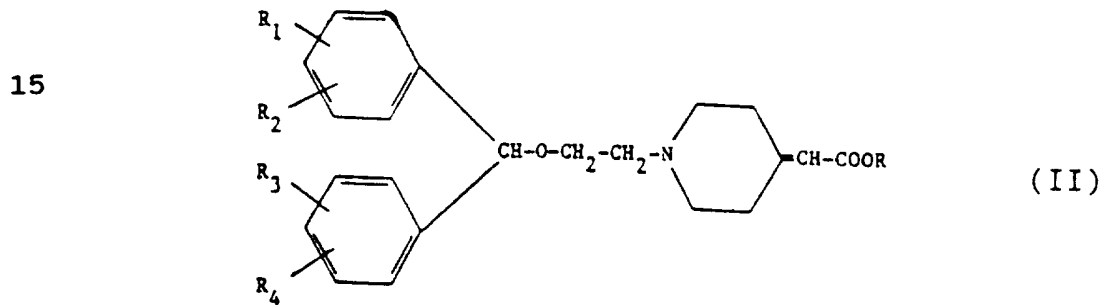
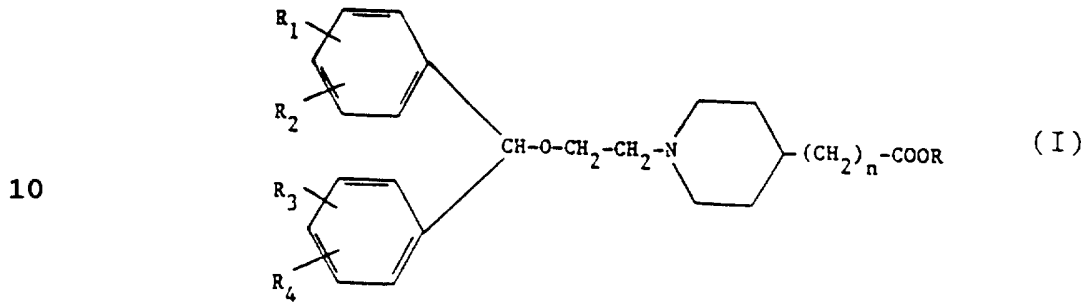
jossa Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> ovat kuten edellä on määritelty, ja  
näin saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti joksikin  
10 sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

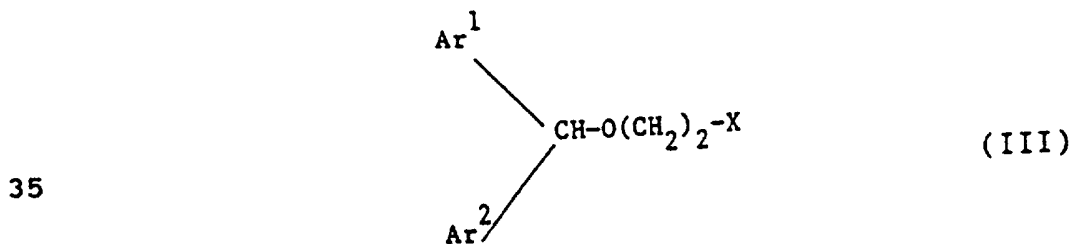
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av för behandling av spasmodiska tillstånd och allergier användbara benz-  
5 hydroxietylpiperidinderivat med formler:



i vilka:

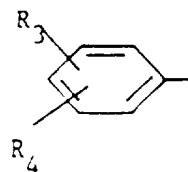
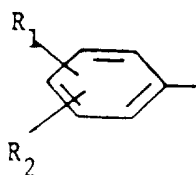
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$ , som kan vara identiska eller olika, betyder en väteatom, en halogenatom eller en alkylgrupp av 1-4 kolatomer,
  - 25 -  $R$  betyder väte, en katjon eller en alkylgrupp av 1-4 kolatomer,
  - $n$  är 0 eller 1,
- och farmaceutiskt godtagbara salter av derivaten,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att vid förfarandet
- 30 halogenderivat av formeln III



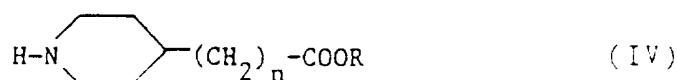
i vilken  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  betyder grupper av formeln



5

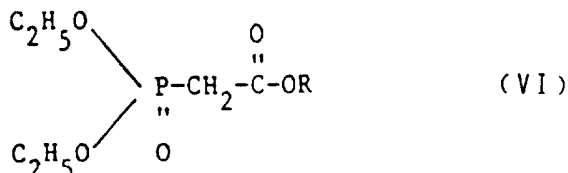


respektive, i vilka  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  är som ovan har  
 definierats och X är en halogenatom, upphettas i reflux  
 10 med en amin med formeln IV



15 i vilken n och R är som definierats ovan, i ett  
 aromatiskt lösningsmedel i närvaro av ett som syra-  
 acceptor fungerande medel och den på detta sätt  
 erhållna föreningen möjligtvis omvandlas till något  
 av dess farmaceutiskt godtagbara salter, eller vid för-  
 20 farandet bringas ett etylenderivat som motsvarar  
 formeln I ( $n = 1$ ) i en primäralkohol till katalytisk  
 hydrogenering i närvaro av Raney-nickel vid rums-  
 temperatur och under trycket av väte, och den på  
 detta sätt erhållna föreningen möjligtvis omvandlas  
 25 till något av dess farmaceutiskt godtagbara salter,  
 eller att natriumkarbanjon av alkyldietylfosfonoacetat  
 med formeln VI

30



35

i vilken R är som definierats ovan, omsätts i tetra-  
 hydrofuran vid  $0^\circ\text{C}$  med en benzhydroloxietylpiiperidon  
 med formeln VIII

