



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57932

C Patentti myönnetty 10 11 1980

(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 211/22

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	243/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.01.74
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	29.01.74
(41) Tulut julkaisual — Blivit offentlig	31.07.74
(44) Nähtävöskäpanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.01.73
Englanti-England(GB) 4496/73	

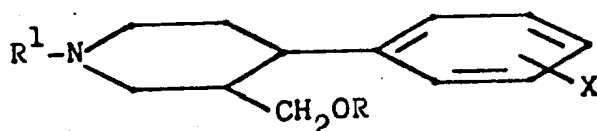
(71) A/S Ferrosan, 5, Sydmarken, Søborg, Tanska-Danmark(DK)

(72) Jørgen Anders Christensen, Virum, Richard Felt Squires, Gl. Ølstykke, Tanska-Danmark(DK)

(74) Ruska & Co

(54) Menetelmä antidepressiivisten ja antiparkinsonististen 3-substituoitujen 4-fenyyli-piperidiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 3-substituerade 4-fenylpiperidiner med antidepressiv och anti-Parkinson verkan

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä antidepressiivisten ja anti-parkinsonististen 3-substituoitujen 4-fenyyli-piperidiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa R on alkyyl- tai alkynyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai fenyyli-ryhmä, joka haluttaessa voi olla substituoitu halogeenilla tai alkyyl-, alkoksi-, alkyylitio-, nitro-, asyylamino-, metyyli-sulfonyyli-, metyleenidioksi- tai tetrahydronaftyyliryhmällä, jolloin alkyyl- ja asyyliryhmissä on 1-4 hiiliatomia, R¹ on vety, trifluorietyyli- tai alkyyl- tai alkynyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja X on vety, halogeeni tai alkyyl-, hydroksi-, alkoksi-, trifluorialkyyl-, metyyli- tai aralkoksi-ryhmä, jolloin alkyyliryhmissä kaikissa tapauksissa on 1-4 hiiliatomia, tai näiden yhdisteiden suola farmaseutisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Ellei muuta ilmoiteta, edellä mainitut alkyyl-, alkynyyli- ja asyyliryhmät ovat sopivimmin sellaisia, joissa on 4 hiiliatomia, ja aryyli-ryhmänä on sopivimmin fenyyli-ryhmä.

Alkyyyliryhminä voi olla metyyli, etyyli, propyyli, isopropyli, n-butyyli ja tertiäärinen butyyli, myöskin kun ne kuuluvat alkyyylitio- ja alkoksiryhmiin, alkynyyliryhminä voi olla etynnyli, propynnyli ja butynnyli, asyyliaminoryhminä voi olla asetyyliamino-, propionyylimino- ja butyroyliminoryhmä.

Halogeenisubstituentteina voi olla sopivimmin kloori, bromi ja fluori.

Suolan muodostavina happoina voivat olla mitkä tahansa tavalliset, farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot.

Kyseessä olevilla, näihin saakka tuntemattomilla piperidiinijohdannaisilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne hyödyllisiksi antidepressiivisiksi aineiksi ja antiparkinsonistisiksi aineiksi. Tässä tarkoituksessa ovat arvokkaita erityisesti sellaiset yhdisteet, joissa R on fenyyli-, 4-metoksifenyyli- tai 1,3-metyleenidioksofenyylyliryhmä.

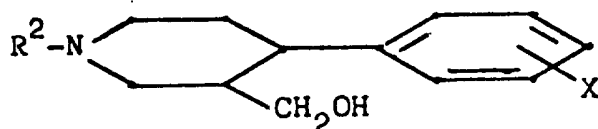
Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan vastaavista karbinoleista, jotka voidaan valmistaa pelkistämällä seuraavan yleisen kaavan mukainen yhdiste



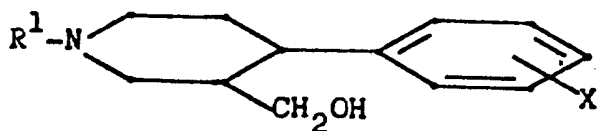
jossa R¹:llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, jolloin pelkistämiseen käytetään sopivimmin kompleksisia metallihydridejä, varsinkin litium-alumiinihydridiä.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten kuin J.T. Plati, A.K. Ingberman ja W. Wenner ovat esittäneet julkaisussa J. Org. Chem. 22 (1957) sivulla 201, jossa selitetään sellaisen yhdisteen valmistus, jossa X on vety ja R¹ on metyyli, käsittelemällä arekoliinia (metyyli-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridiini-karboksylaattia) fenyylimagnesiumbromidilla. Samalla tavalla voidaan valmistaa muita lähtöaineita haluttuja piperidiinikarbinoleja varten vastaavasta arekoliinihomologista ja X-fenyylimagnesiumbromidista. Reaktiossa saadaan kahta isomeeriä, cis-muoto (α-muoto) ja trans-muoto (β-muoto). (Hiiliatomit 3 ja 4 piperidiinirenkaassa). Molemmat nämä muodot voidaan liuottaa uudelleen (+) ja (-) muotoon.

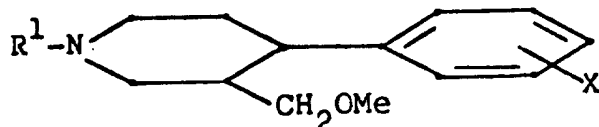
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista pääasiallisesti se, että a) seuraavan yleisen kaavan mukainen karbinoli



jossa X:llä on edellä mainittu merkitys ja jossa R^2 on vety, asyyli-ryhmä tai edellä määritelty R^1 -ryhmä, tai tällaisen karbinolin alkalimetallisuola saatetaan reagoimaan eetteröimisaineen kanssa, joka sisältää edellä määritellyn substituentin R, minkä jälkeen tuloksena oleva yhdiste, jos R^2 on asyyli-ryhmä, hydrolysoidaan vapaaksi amiiniksi, ja vapaa amiini alkyloidaan R^1 -ryhmien vastaanottamiseksi ja lopuksi kaavan I mukainen saatu yhdiste eristetään sellaisenaan tai suolana:, tai b) että seuraavan kaavan mukainen yhdiste

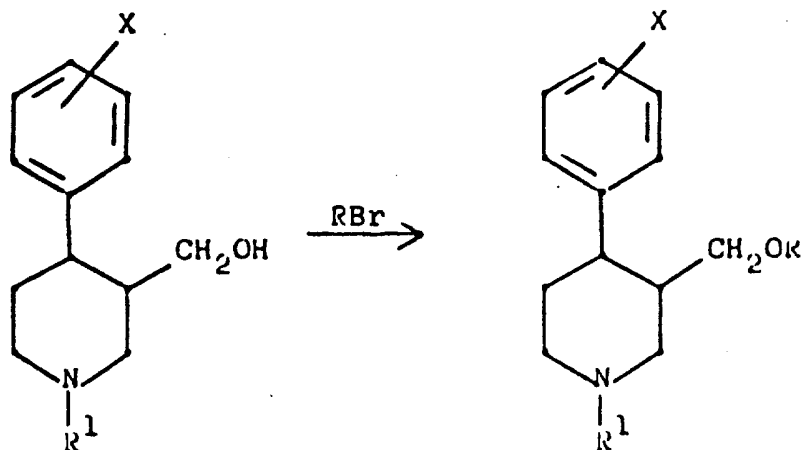


jossa R^1 :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, esteröidään ja esterit saatetaan reagoimaan RONa:n kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys; tai c) että seuraavan kaavan mukainen yhdiste



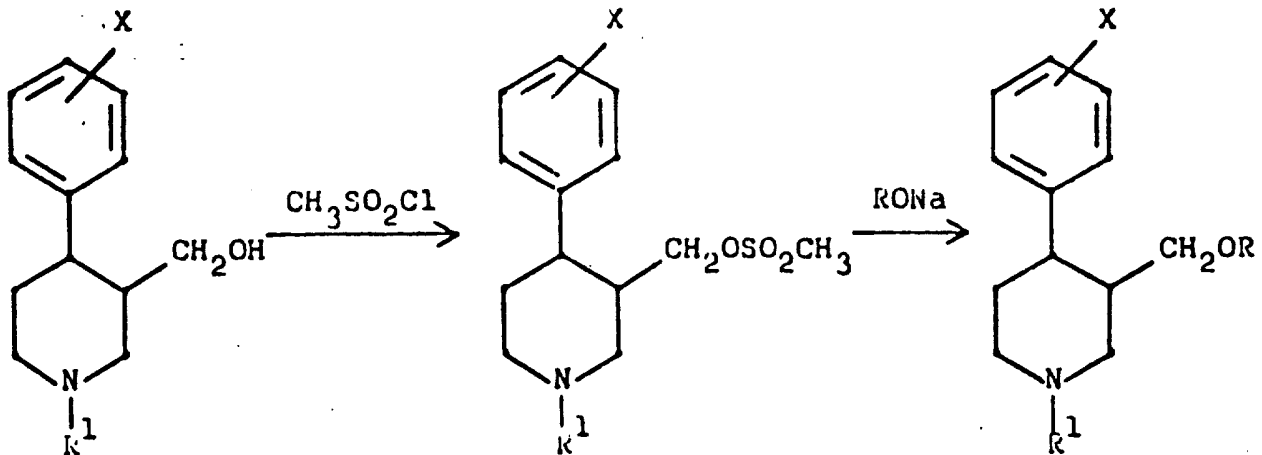
jossa R^1 :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys ja Me on alkalimetalli, saatetaan reagoimaan R-Halin kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys ja Hal on halogeeni; tai d) että aikaisemmin määritelty karbinoli kondensoidaan disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa ROH:n kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys.

Menetelmä voidaan toteuttaa siis monella erilaisella tavalla. Niinpä menetelmää A havainnollistetaan seuraavalla reaktiokaavalla:



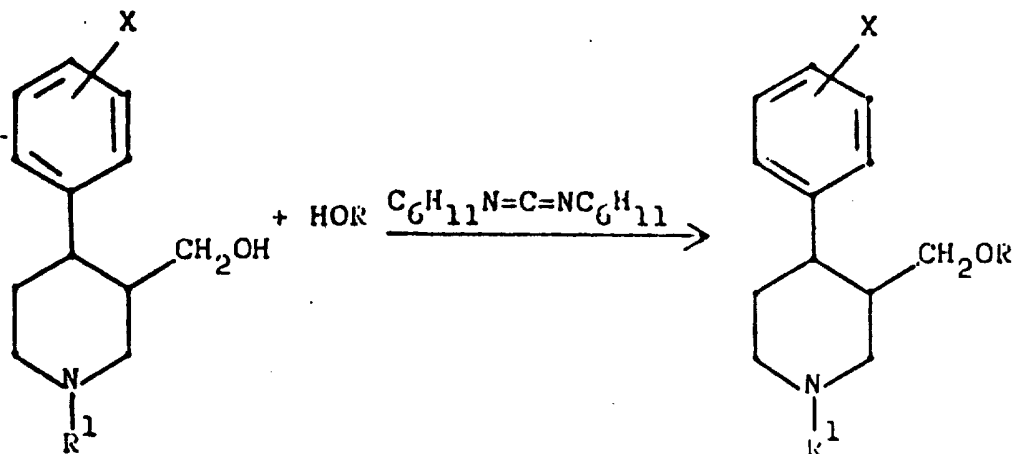
Kaavassa R:llä, R¹:llä ja X:llä on edellä mainitut merkitykset ja Alk tarkoittaa alkalimetalliatomia. Bromidin sijasta yhdisteeseen RBr voi kuulua mikä tahansa muu aktiivinen esteriryhmä.

Seuraava reaktiokaava havainnollistaa menetelmää B:



Piperidiinikarbinoli muutetaan esteriksi, esimerkiksi metaanisulfoni-happoesteriksi reaktiolla metaanisulfokloridin kanssa pyridiinissä ja saatetaan reagoimaan alkoholaatin kanssa, jossa on substituentti R, jolloin R:llä, R¹:llä ja X:llä on aikaisemmin mainitut merkitykset.

Menetelmän C mukaan kondensoidaan seuraavan kaavan mukaan kaksi hydroksiyhdistettä keskenään käyttäen kondensaatioaineena disykloheksyylikarbodi-imidiä



jossa R:llä, R¹:llä ja X:llä jälleen on aikaisemmin mainitut merkitykset. Tällöin α-karbinolit antavat α-eetteriä, kun taas β-karbinolit antavat α- ja β-eettereiden seosta.

Edelleen erään menetelmän mukaan lähdetään yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa I, mutta jossa R¹ on vety tai asyyliiryhmä. Kun R¹ on vety, se alkyloidaan, mutta kun R¹ on asyyliiryhmä, suoritetaan sen pel-

kistys vastaavaksi alkyyliryhmäksi tai hydrolysoidaan se vapaaksi amiiniksi, joka sen jälkeen alkyloidaan halutuksi yhdisteeksi.

Yleensä kyseessä olevien yhdisteiden toinen optisesti aktiivinen muoto on aktiivisempi kuin toinen, jolloin näiden kahden muodon välinen erottaminen voidaan suorittaa tämän selityksen esimerkin 3 mukaan tai erottaminen voi tapahtua aikaisemmassa vaiheessa ennen lähtöaineen karbinoliryhmän eetteröimistä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat kyseessä olevien yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

3-4((4-metoksifenoksi)-metyyli)-1-metyyli-4-fenyylipiperidiini hydrokloridi

- a. Metaanisulfokloridia (55,5 g) lisätään tipoittain liuokseen, joka sisältää 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä (88,8 g) kuivassa pyridiinissä (300 ml), jolloin lämpötila pidetään 10-15 °C:ssa, ja seosta sekoitetaan yksi tunti. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan seokseen, joka sisältää natriumhydroksidia (15 g), vettä (500 ml), jätää (500 g) ja eetteriä (400 ml). Eetterikerros erotetaan, ja vesipitoinen kerros uutetaan eetterillä. Eetteriuute yhdistetään eetterikerroksen kanssa, pestään vedellä ja kuivataan káliumkarbonaatin päällä. Tyhjössä (lämpötilassa korkeintaan 25 °C) suoritettun liuottimen poistamisen jälkeen saadaan metaanisulfonihap-poesteriä öljynä, saannon ollessa 120 g.
- b. Liuokseen, joka sisältää natriumia (17,5 g) kuivassa metanolissa (210 ml), lisätään liuosta, joka sisältää 4-metoksifenolia (87,5 g) metanolissa (140 ml) ja 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiinin metaanisulfonihap-poesterin (105 g) liuosta metanolissa (200 ml). Seosta sekoitetaan ja keitetään palautusjäähdyttären 16 tuntia. Tyhjössä suoritettun liuottimen poistamisen jälkeen kaadetaan haihdutusjäänös seokseen, joka sisältää jätää (150 g), vettä (150 ml) ja eetteriä (200 ml). Eetterikerros erotetaan, ja vesipitoinen kerros uutetaan eetterillä. Yhdistetyt eetteriliuokset pestään vedellä ja ravistellaan 2N suolahapon (200 ml) kanssa, jolloin muodostuu kiteinen sakka, joka erotetaan ja kuivataan. Saanto on 56,8 g ja sulamispiste 236-239 °C.

97-%:sessa etanolista suoritettujen toistokiteyttämisen jälkeen saadaan 52,3 g 3-((4-metoksi-fenoksi)-metyyli)-1-metyyli-4-fenyylipiperidiini hydrokloridia, jonka sulamispiste on 237-239°C.

Esimerkki_2

3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiini

Liuokseen, joka sisältää natriumia (15,2 g) metanolissa (270 ml), lisätään liuosta, joka sisältää 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiinin metaanisulfonihappesterin (121 g) ja metanolin (270 ml) liuosta. Seosta sekoitetaan ja keitetään palautusjäähdyttämällä 16 tuntia. Sen jälkeen liuotin poistetaan tyhjöissä, ja haihdutusjäähdytys kaadetaan jääveteen. Seos uutetaan eetterillä, eetteriuute kuivataan kaliumkarbonaatin päällä, ja eetteri haihdutetaan pois. Haihdutusjäähdytys tislataan tyhjöissä, jolloin saadaan 66 g 3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä, jonka kiehumispiste (0,05 mm) on 78-81°C. Tämän yhdisteen hydrokloridi sulaa 151-154°C:ssa ja hydrobromidi 158°C:ssa.

Esimerkki_3

Raseemisen 3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiinin lohkominen

a. Liuokseen, joka sisältää (-)dibentsoyyliviinihappoa (7,1 g) 99-%:sessa etanolissa (75 ml), lisätään (+)-3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä (8,8 g). Liuottimen haihduttamisen jälkeen haihdutusjäähdytys kiteytetään bentseenistä (80 ml), jolloin saadaan 5 g dimentsoyylitartraattia, jonka sulamispiste on 152-154°C. Tämä liuotetaan seokseen, joka sisältää 4N natriumhydroksidia (10 ml) ja eetteriä (20 ml). Eetterikerros erotetaan, kuivataan kaliumkarbonaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäähdytystä käsitellään vesipitoisella bromivedyllä, vesi haihdutetaan tyhjöissä ja haihdutusjäähdytys kiteytetään etanolista ja eetteristä, jolloin saadaan hydrobromidia, jonka sulamispiste on 178-180°C. $[\alpha]_{25}^D = + 36^\circ$ (c = 7 % 99-%:sessa etanolissa).

b. Kohdassa a) mainitusta toistokiteytyksestä peräisin oleva bentseeni haihdutetaan pois, ja haihdutusjäähdytys liuotetaan seokseen, joka sisältää 4N natriumhydroksidia (20 ml) ja eetteriä (20 ml). Eetterikerros erotetaan, kuivataan kaliumkarbonaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäähdytys (4,6 g) lisätään liuokseen, joka sisältää (+)-dibentsoyyliviinihappoa (3,7 g) 99-%:sessa etanolissa (40 ml),

minkä jälkeen menetellään kohdan a) mukaisesti. Hydrobromidin sulamispiste on 179-180°C ja $[\alpha]_{25}^D = -37^\circ\text{C}$ (c = 7 % 99-%:ssa etanolissa).

Esimerkki 4

(α)-3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiini

(α)-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä (6,15 g) lisätään suspensioon, joka sisältää natriumhydridiä (1,6 g), (50 % öljyssä) kuivassa dimetyyliformamidissa. Seosta sekoitetaan ja se lisätään hitaasti liuokseen, joka sisältää metyylibromidia (2,85 g) dimetyyliformamidissa (10 ml), minkä jälkeen sekoitusta jatketaan 16 tuntia 25°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään vettä (40 ml) ja reaktioseos uutetaan 5 kertaa meteenikloridilla (25 ml). Yhdistetyt meteenikloridiuutteet uutetaan 0,5N suolahapolla ja uute tehdään emäksiseksi 4N natriumhydroksidilla (10 ml) sekä uutetaan eetterillä. Eetteriuute kuivataan kaliumkarbonaatin päällä, eetteri tislataan pois ja haihdutusjäännös tislataan tyhjössä, jolloin saadaan 4 g (α)-3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä, jonka kiehumispiste on 72-74°C (0,05 mm). Näin valmistetun hydrobromidin sulamispiste on 158-160°C.

Esimerkki 5

(β)-3-metoksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiini hydrobromidi

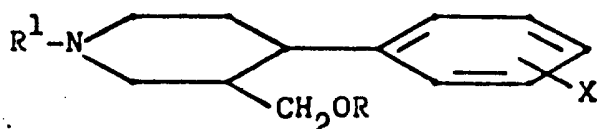
Seurataan samaa menettelytapaa kuin esimerkissä 4, jolloin (β)-3-hydroksimetyyliyhdistettä käytetään (α)-yhdisteen sijasta. Valmistetun hydrobromidin sulamispiste on 201-204°C.

Esimerkki 6

Seosta, joka sisältää 16,5 g (α)-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä, 12,5 g 4-metoksifenolia ja 16,5 g disykloheksyylikarbodiimidiä, kuumennetaan 24 tuntia lämpötilassa 160-180°C. Jäähdyttämisen jälkeen reaktiotuotteen liuokseen lisätään 200 ml eetteriä. Saostunut disykloheksyyliuriiniaine suodatetaan pois ja liuos uutetaan 200 ml:lla 0,5N suolahappoa. Uutteesta eristetään (α)-yhdisteen hydrokloridi tavalliseen tapaan.

Esimerkit 7-67

Käyttäen jotakin esimerkeissä 1-6 selitettyä menetelmää valmistetaan seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet.



(I)

Koodi	R	R ¹ = metyyli	
		α-muoto	Sul.p. (°C)
		X	Suola
GF 01	Metyyli	H	HCl
			151-154
			160-166
		raseeminen muoto	HBr
			179-180
GF 02	Etyyli	H	HCl
GF 03	Metyyli	2-metyyli	HBr
GF 04	Metyyli	4-fluori	HBr
GF 05	Metyyli	2-metoksi	HBr
GF 06	Metyyli	3-trifluorimetyyli,	92-94
		raseeminen muoto	129-131
GF 07	Metyyli	4-tert.butyyli	maleaatti
			143-145
GF 08	Metyyli	3-metoksi	maleaatti
			100-102
GF 09	Metyyli	4-kloori	maleaatti
			104-105
GF 10	2-propyyli	H	HCl
			179-181
GF 11	Metyyli	3-hydroksi	HCl
			222-223
GF 12	Metyyli	4-metoksi	maleaatti
			103-104
GF 13	Metyyli	4-hydroksi	HCl
			230-233
GF 14	t.-butyyli	H	HBr
			195-197
GF 15	Fenyli	H	HBr
			220-223
GF 16	4-kloorifenyli	H	HBr
			199-202
GF 17	4-metoksifenyli	H	HBr
			234-235
GF 18	2-metoksifenyli	H	HBr
			164-166
GF 19	3-metoksifenyli	H	HBr
			176-179
GF 20	4-etoksifenyli	H	HBr
			185-187
GF 21	3,5-dimetoksifenyli	H	HBr
			166-169
GF 22	Metyyli	4-bromi	HBr
			249-250
GF 23	4-metoksifenyli	4-metoksi	HCl
			211-212
GF 24	Fenyli	4-fluori	HCl
			203-206
GF 25	Fenyli	4-metoksi	HCl
			213-215
GF 26	4-metoksifenyli	4-fluori	HCl
			227-230
GF 27	Fenyli	4-kloori	HCl
			201-203
GF 28	4-metoksifenyli	4-kloori	HCl
			217-219
GF 29	4-metyylisulfonyli-fenyli	H	HCl
			146-148
GF 30	4-metyylitiofenyyli	H	HCl
			210-212
GF 31	4-metoksifenyli	H (-)muoto	HCl
			190-192

Koodi	R	α -muoto	$R^1 = \text{metyyli}$	
		X	Sul.p. ($^{\circ}\text{C}$)	Suola
GF 32	4-metoksifenyyli	H (+)muoto	191-193	HCl
GF 33	Fenyyli	4-metyylitio	222-226	HCl
GF 34	4-metoksifenyyli	4-metyylitio	240-242	HCl
GF 35	4-asetyyliaminofenyyli	H	243-247	HCl
GF 36	4-metoksifenyyli	H	110-111	($-\text{CH}_2\text{COOH}$) ₂
GF 37	2-propynyyli	H	121-131	($=\text{CHCOOH}$) ₂
GF 38	3,4-metyleenidioksife- nyyli	H	244-246	HCl
GF 39	2-t.butyylifenyyli	H	185-188	HCl
GF 40	3,4-dimetoksifenyyli	H	230-233	HCl
GF 48	Fenyyli	H (-)muoto	173-174	HBr
GF 49	Fenyyli	H (+)muoto	173-174	HBr
GF 50	4-metoksifenyyli	4-hydroksi	113-115	HCl
GF 51	3,4-metyleenidioksife- nyyli	H (+)muoto	217	HCl
GF 52	3,4-metyleenidioksife- nyyli	H (-)muoto	219	HCl
GF 53	(1,2,3,4-tetrahydro- naftyyli-(3))	H	214-217	HCl
GF 54	4-metoksifenyyli	4-bentsyylioksi	201-204	HCl
$R^1 = \text{propynyyli}$				
GF 41	Metyyli	H	190-191	HBr
GF 42	4-metoksifenyyli	H	170-172	HCl
$R^1 = \text{H}$				
GF 55	4-metoksifenyyli	H (+)muoto	141-142	HCl
GF 56	4-metoksifenyyli	H (-)muoto	142-143	HCl
GF 57	3,4-metyleenidioksife- nyyli	H (-)muoto	181-182	HCl
GF 58	3,4-metyleenidioksife- nyyli	H (+)muoto	182-183	HCl
$R^1 = -\text{CH}_2\text{CF}_3$				
GF 59	4-metoksifenyyli	H (-)muoto	123-128	Haj. HCl
GF 60	4-metoksifenyyli	H (+)muoto	116-120	Haj. HCl
GF 61	4-metoksifenyyli	H raseeminen muoto	142-143	HBr

Koodi	R	β -muoto	R_1 = metyyli	
			Sul.p. ($^{\circ}$ C)	Suola
		X		
GF 43	4-nitrofenyyli	H	219-224	HBr
GF 44	3-metyyli	4-kloori	225-228	HBr
GF 45	3-metyyli	H	201-203	HBr
GF 46	4-asetyyliaminofenyyli	H	258-262	HCl
GF 47	4-metoksifenyyli	H	186	HCl

Esimerkki 684-(4-fluorifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenoksi)-metyylipiperidiini

100 g:aan (0,22 mooliin) 1-fenokskarboxyyli-4-(fluorifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenoksi)-metyylipiperidiiniä, joka oli liuotettu 250 ml:aan metyyliselloliuotinta lisättiin 50 g 88-%:sta kaliumhydroksidia (0,78 moolia). Seosta sekoitettiin 2 tuntia 140° :isessä lämpimässä öljyhauteessa. Sen jälkeen se jäähdytettiin, ja siihen lisättiin 500 ml vettä ja 1000 ml tolueenia ja seosta ravistettiin. Ravistuksen jälkeen kaksi faasia erosivat, ja tolueenifaasi pestiin 500 ml:lla vettä ja kuivattiin kaliumkarbonaatilla. Sitä haihdutettiin sen jälkeen pyörivässä haihduttajassa, ja saatiin 66 g 4-(4-fluorifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenoksi)-metyylipiperidiiniä väritömänä viskoosina öljynä, joka 200 ml 1-normaalisen suolahapon lisäämisen jälkeen antoi hydrokloridia, jonka sulamispiste oli $125-130^{\circ}$ C.

Esimerkki 69

30 g 3-(4-metoksifenoksi)-metyyli-4-fenyyli-piperidiiniä (muunnos) liuotettiin 300 ml:aan metanolia, ja siihen lisättiin 11 g metyyli-bromidia. Sen jälkeen, kun seosta oli seisotettu 8 tuntia huoneen lämpötilassa, keitettiin sitä palautusjäähdyttären 3 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla. Haihdutusjäännökset liuotettiin 100 ml:aan lämmintä vettä, ja liuokseen lisättiin 5 g natriumhydroksidia liuotettuna 10 ml:aan vettä. Näin valmistettu trans-3-(4-metoksifenoksi)-metyyli-1-metyyli-4-fenyyli-piperidiini uutettiin 50 ml:lla tolueenia, minkä jälkeen se muutettiin tavanomaisella tavalla hydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli 229° C. Saanto oli 25 g.

Esimerkki 70

60 g (+)trans-3-(4-metoksifenoksi)-metyyli-4-fenyylipiperidiiniä liuotettiin 50 ml:aan muurahaishappoa. Seos kuumennettiin 60°C:seen, ja siihen lisättiin tunnin aikana 25 g 30-%:sta formaliinia, minkä jälkeen sitä keitettiin 2 tuntia. Sen jälkeen lisättiin 250 ml 1-normaalista suolahappoa ja haihdutettiin tyhjiössä. Haihdutusjäännös kiteytettiin 200 ml:sta 2-propanolia, ja saatiin 55 g (+)trans-3-(4-metoksi)metyyli-4-fenyylipiperidiini hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 188-189°C.

Kuten aikaisemmin on mainittu, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä antidepressiivisiä ja antiparkinsonistisia lääkeaineita, mikä johtuu niiden biokemiallisista ja farmakologisista ominaisuuksista.

Nykyään klinikoilla useimmiten käytetyt antidepressiiviset aineet ovat trisyklisiä tymoleptikoita (esimerkiksi imipramiini ja amitriptyliini). Nämä aineet vaikuttavat serotoniinin (5HT) ja noradrenaliinin (NA) vaikutukseen estäessään hermosoluja vastaanottamasta viime mainittuja aineita.

Kyseessä olevien aineiden vastaava vaikutus on todettu määrämällä 5HT:n ja NA:n vastaanoton esto in vitro käyttämällä rotan aivojen eri kohdista valmistettuja koenäytteitä. Eräät yhdisteet, esimerkiksi GF 32, GF 52 ja GF 57 estävät erittäin tehokkaasti 5 HT:n vastaanottoa, kun taas toiset yhdisteet, esimerkiksi GF 48 ja GF 49, estävät enemmän NA:n vastaanottoa.

Tunnetut trisykliset tymoleptikat vaikuttavat sydänverisuoniin ja autonomiseen ääreishermostoon sekä aikaansaavat monia sivuvaikutuksia. Sydänhäiriöitä ja eriasteisia hypotensioita esiintyy verraten usein ja ne voivat olla hyvin vaarallisia.

Tässä mainituista yhdisteistä esimerkiksi GF 32 vaikuttaa tehokkaammin 5 HT:n vaikutukseen kuin imipramiini, mutta vaikuttaa sydänverisuonijärjestelmään vähemmän kuin yleisemmin käytetyt trisykliset tymoleptikat ja siksi niillä ei ole mainittuja vakavampia vaikutuksia.

5 HT:n vastaanoton estävä vaikutus

Vastavaikutus p-klooriamfetamiinin (PCA) avulla aikaansaadaan rotan aivoissa olevan 5HT-määrän alenemista vastaan.

Aine	1) ED ₅₀ mg/kg	2) ED ₅₀ mg/kg
GF 32	1,5	20
GF 61	1,4	
GF 32	2,8	3,2
GF 57	0,5	2,0
Imipramiini	8,0	44
Kloori-imipramiini	1,0	42
Amitriptyliini	12	
Protriptyliini	> 50	

- 1) Kokeisiin käytetyt lääkeaineet ruiskutettiin ihonalaisesti yhdessä PCA:n kanssa.
- 2) Lääkeaineet annettiin suun kautta 2 tuntia ennen PCA:ta. Menetelmää on selitetty Squires (Acta pharmacol et toxicol 1972, 31 osa 1, 35).

Kaikissa kokeissa aiheutui sepelvaltimon tulppa huomattavasti suuremmalla annoksella kuin trisyklisellä tymoleptikalla.

Koirissa infuusio aiheutti positiivisen inotrooppisen alkuvaikutuksen. GF 32 osoitti tämän vaikutuksen annostusalueella 1-25 mg/kg, imipramiini ja amitriptyliini annostuksella 1-6 mg/kg. Suuremmat annokset aikaansaivat negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen. Mitään elektrokardiograafisia muutoksia ei voitu havaita koirissa käytettäessä 4 viikon aikana päivittäin GF 32:n annoksia 5 ja 10 mg/kg.

Eräät kyseessä olevista uusista yhdisteistä, esimerkiksi GF 15, GF 48 ja GF 49, ovat osoittaneet dopamiinin (DA) uudelleenkäytön voimakasta selektiivistä estämistä merkinä antiparkinsonistisesta vaikutuksesta. Bentstropiini ja eräät antiparkinsonistisille lääkeaineille sukua olevat aineet estävät DA:n uudelleenkäyttöä ja niillä on lisäksi tehokas antikolinerginen vaikutus, joka voi aiheuttaa joitakin näiden yhdisteiden yleisimpiä haitallisia vaikutuksia. Tässä mainituilla yhdisteillä ei ole oleellista antikolinergista vaikutusta.

Aktiviteetti dopamiinitehostimina

Apomorfiinilla aikaansaadun jyrksinnän tehostus hiirillä

Aine	ED ₅₀ mg/kg (ihonalaisesti)	Suurin vaste
GF 14	7	139
GF 15	28	224
GF 48	43	126
GF 49	27	221
Bentstropiini	> 5	52

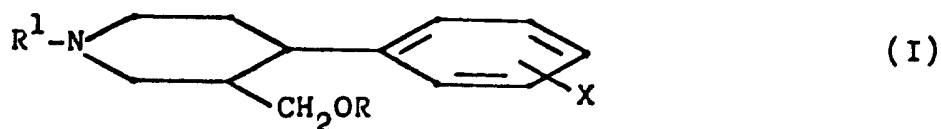
Mainittujen yhdisteiden toksisuus on jokseenkin sama kuin trisyklisillä tymoleptikoilla, mutta eräät yhdisteet, esimerkiksi GF 32, ovat vähemmän toksisia.

Akuuttinen toksisuus hiirillä

Aine	LD ₅₀ mg/kg (ihonalaisesti)	LD ₅₀ mg/kg (suun kautta)
GF 53	941	1408
GF 61	250	600
GF 48	70	200
GF 49	400	400
GF 52	80	200
GF 57	250	300
Imipramiini	385	412
Amitriptyliini	126	280
Bentstropiini	70	75

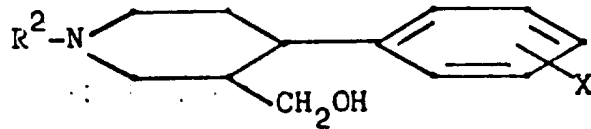
Patenttivaatimus

Menetelmä antidepressiivisten ja antiparkinsonististen 3-substituoitujen 4-fenyylipiperidiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

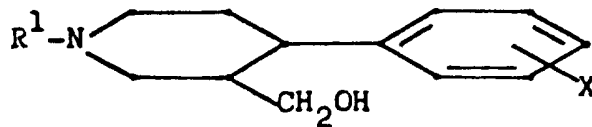


jossa R on alkyyl- tai alkynyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai fenyyliryhmä, joka haluttaessa voi olla substituoitu halogeenilla tai alkyyl-, alkoksi-, alkylitio-, nitro-, asyylamino-, metyyli-sulfonyyli-, metyleenidioksi- tai tetrahydraftyyliryhmillä, jolloin

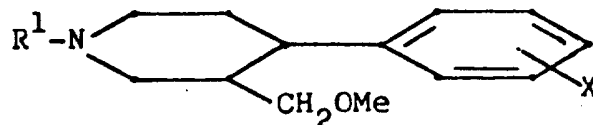
alkyyli- ja asyyli-ryhmissä on 1-4 hiiliatomia, R^1 on vety, trifluorietyyli- tai alkyyli- tai alkynyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja X on vety, halogeeni tai alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, trifluorialkyyli-, metyyli- tai aralkoksiryhmä, jolloin alkyyli-ryhmissä kaikissa tapauksissa on 1-4 hiiliatomia, tai näiden yhdisteiden suola farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että a) seuraavan yleisen kaavan mukainen karbinoli



jossa X:llä on edellä mainittu merkitys ja jossa R^2 on vety, asyyli-ryhmä tai edellä määriteltä R^1 -ryhmä tai tällaisen karbinolin alkali-metallisuo-la, saatetaan reagoimaan eetteröimisaineen kanssa, joka sisältää edellä määritellyn substituentin R, minkä jälkeen tuloksena oleva yhdiste, jos R^2 on asyyli-ryhmä, hydrolysoidaan vapaaksi amiiniksi ja vapaa amiini alkyloidaan R^1 -ryhmän vastaanottamiseksi ja lopuksi kaavan I mukainen saatu yhdiste eristetään sellaisenaan tai suolana; tai b) että seuraavan kaavan mukainen yhdiste



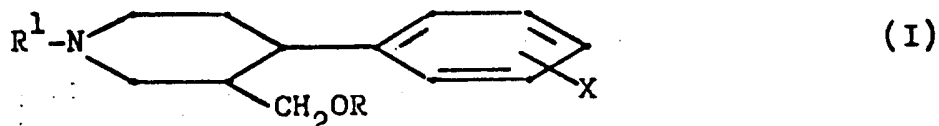
jossa R^1 :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys, esteröidään ja esteri saatetaan reagoimaan RONA:n kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys; tai c) että seuraavan kaavan mukainen yhdiste



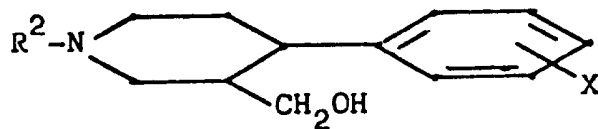
jossa R^1 :llä ja X:llä on edellä mainittu merkitys ja Me on alkalimetalli, saatetaan reagoimaan R-Halin kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys ja Hal on halogeeni; tai d) että aikaisemmin määriteltä karbinoli kondensoidaan disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa ROH:n kanssa, jossa R:llä on edellä mainittu merkitys.

Patentkrav

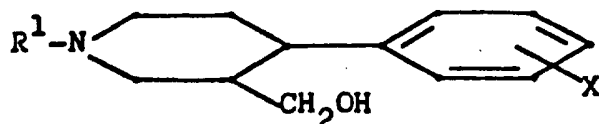
Sätt att framställa i 3-ställning substituerade 4-fenylpiperidiner med antidepressiv och anti-Parkinson-verkan och med den allmänna formeln



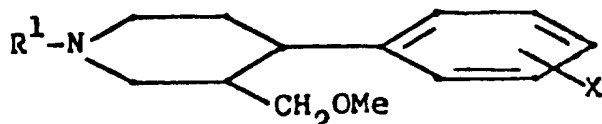
där R är en alkyl- eller alkynylgrupp med 1-4 kolatomer eller en fenylgrupp, som eventuellt kan vara substituerad med halogen eller alkyl-, alkoxi-, alkyltio-, nitro-, acylamino-, metylsulfonyl-, metylendioxi- eller tetrahydronaftyylgrupper, vari alkyl- och acylgrupperna har 1-4 kolatomer, R¹ är väte, trifluoretyl-, eller en alkyl- eller alkynylgrupp med 1-4 kolatomer, och X är väte, halogen eller en alkyl-, hydroxi-, alkoxi-, trifluoralkyl-, metyltio- eller aralkoxigrupp, varvid alkylgrupperna i samtliga fall har 1-4 kolatomer, eller salt av dessa föreningar med farmaceutiskt godtagbara syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att a) en karbinol med den allmänna formeln



där X är såsom tidigare definierats, och R² är väte, en acylgrupp eller en R¹-grupp, såsom tidigare definierats, eller ett alkalimetall-salt av en sådan karbinol omsätts med ett företringsmedel, som innehåller den ovan definierade substituenten R, varefter den erhållna föreningen, om R² är en acylgrupp, hydrolyseras till fri amin, och den fria aminen alkyleras för införandet av R¹-grupper, och att den erhållna föreningen med formeln I till slut isoleras som sådan eller i form av ett salt; eller b) att en förening med formeln



där R¹ och X är såsom tidigare definierats, förestras, och att estern omsätts med RONA, där R är såsom tidigare definierats, eller c) att en förening med formeln



där R^1 och X är såsom tidigare definierats, och Me är alkalimetall, omsätts med R-Hal, vari R är såsom tidigare definierats, och Hal är en halogen, eller d) att en karbinol som tidigare definierats i närvaro av dicyklohexylkarbodiimid kondenseras med ROH, där R är såsom tidigare definierats.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 49 298. Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 169 138, 1 294 733. USA(US) 3 458 521.