



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 157931**

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 211/70

(21) Patentsøknad nr. **813119**

(22) Inngivelsesdag 14.09.81

(24) Løpedag 14.09.81

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **UCB, S.A.,**
326 Avenue Louise,
B-Brussel,
Belgia.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 19.03.82

(44) Utlegningsdag 07.03.88

(72) Oppfinner **LUDOVIC RODRIGUEZ, Brussel,**
EUGÈNE BALTES, Rhode-St. Genese,
Belgia.

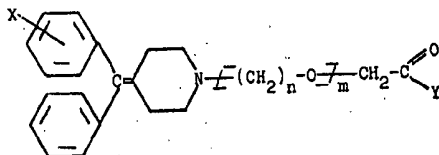
(74) Fullmektig **Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.**

(30) Prioritet begjært 18.09.80, GB, nr. 8030194.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK**
AKTIVE 2-[4-(DIFENYLMETHYLEN)-1-PIPERIDINYL]-EDDIKSYRER
SAMT DERES AMIDER OG SALTER.

(57) Sammendrag

Nye, terapeutisk aktive 2-[4-(difenylnmethylen)-1-piperidinyll]-eddiksyrer og amider derav, av den generelle formel



hvor Y er en hydroxylgruppe eller en gruppe -NR₁R₂ i hvilken R₁ og R₂ uavhengig av hverandre betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe, X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkoxygruppe, m er 0, 1 eller 2, og n er 1 eller 2, samt ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende akseptable salter derav.

Forbindelsene har spesielt antiallergisk, spasmolytisk, antihistaminisk og broncholytisk aktivitet.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

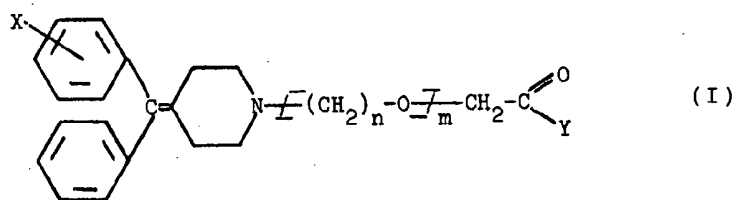
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk aktive 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidiyl]-eddiksyrer samt deres amider og ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare salter.

Fra belgisk patentskrift nr. 748568 er det kjent 4-(difenylmethylen)-piperidiner hvor nitrogenatomet er substituert med en hydroxyalkyl-, hydroxyalkoxyalkyl- eller hydroxyalkoxyalkoxyalkyl-gruppe, hvor alkyl- og alkoxygruppene er rettkjedede eller forgrenede og inneholder 1-4 carbonatomer. I dette belgiske patentskrift beskrives også farmakologiske forsøk som viser at forbindelsene har bronkieutvidende, antihistaminisk, karutvidende og koronarutvidende aktivitet foruten virkning på sentralnervesystemet. Det omtales imidlertid ingen antiallergisk aktivitet. Det har nu vist seg at disse kjente forbindelser oppviser en ikke ubetydelig toksisitet og dessuten uønskede bivirkninger, som f.eks. sedative virkninger og en vesentlig økning av hjerteraten (tachycardia) i relativt små doser. Disse ulemper har ledet innehaveren av ovennevnte belgiske patent - som er identisk med den foreliggende patentsøker - til den konklusjon at disse kjente forbindelser ikke bør benyttes i humanterapien.

Siktemålet med den foreliggende oppfinnelse er å overvinne disse vanskeligheter. Dette oppnåes ved at det nu tilveiebringes nye piperidinderivater som, ved siden av å oppvise høyere og mer langvarig antihistaminisk aktivitet, også oppviser forbedret broncholytisk aktivitet. Ganske overraskende utmerker disse nye forbindelser seg dessuten fremfor de ovenfor omtalte kjente forbindelser ved at de har lav toksisitet og ikke er beheftet med uønskede bivirkninger.

De nye 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidiny]-eddiksyrer og amider derav har den følgende formel:



hvor

Y er en hydroxylgruppe eller en gruppe $-NR_1R_2$, i hvilken R_1 og R_2 uavhengig av hverandre betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe,

5 X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkoxygruppe,

m er 0, 1 eller 2, fortrinnsvis 1 eller 2, og

n er 1 eller 2, fortrinnsvis 2.

Betegnelsen "lavere alkyl" er her ment å skulle bety
10 såvel rettkjedede som forgrenede alifatiske hydrocarbon-grupper med fra 1 til 4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl og butyl. På tilsvarende måte står betegnelsen "lavere alkoxy" for grupper såsom methoxy, ethoxy, propoxy og lignende med fra 1 til 4 carbonatomer. Halogen-
15 atomet er fortrinnsvis et kloratom eller et fluoratom.

De foretrukne av de nye forbindelser er:

2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-
eddiksyre og det tilsvarende amid,

2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-eddiksyre,

20 2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-
ethoxy]-eddiksyre og det tilsvarende amid,

2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-
eddiksyre og det tilsvarende amid, og

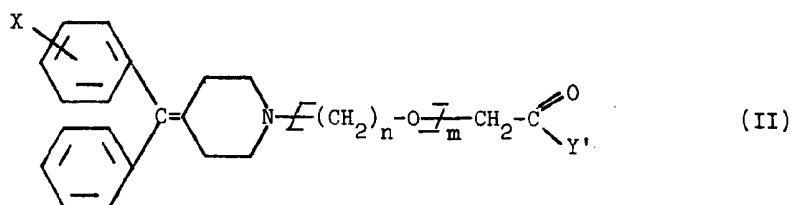
25 2-[2-[4-[(4-methoxyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-
ethoxy]-acetamid.

Forbindelsene av formel I har interessante farmakologiske egenskaper. Spesielt er de nyttige som antiallergiske, antihistaminiske, bronchodilatoriske og antispasmodiske midler.

30 Dessuten er sekundæreffekter med hensyn til stimulering eller deprimering av sentralnervesystemet, som ofte iakttas med konvensjonelle antihistaminer, minimale. I tillegg er de av interesse som anaesthetika og som antiinflammatoriske midler, og de oppviser aktivitet i tilfeller av
35 cerebral og cardiovasculær utilstrekkelighet.

Fremstillingen av de nye forbindelser med den generelle formel (I) og deres ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende akseptable salter utføres som angitt i krav 1's karakteristik og som mer utfyllende beskrevet nedenfor.

I. Syrene av formel I, i hvilke Y er en hydroxylgruppe, fremstilles ved hydrolyse, i et basisk medium, av et funksjonelt derivat av en 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-eddiksyre, nemlig et amid eller en lavere alkylester av den generelle formel:

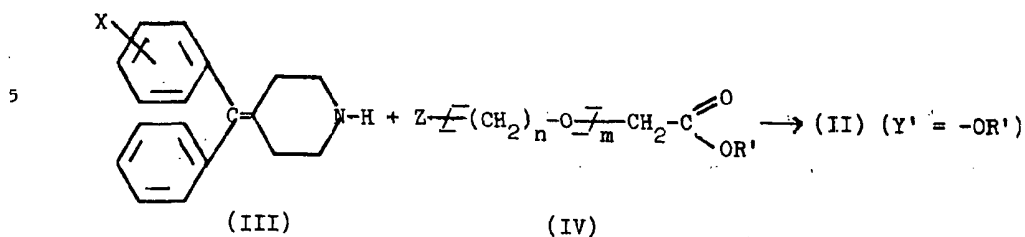


hvor X, m og n har de ovenfor angitte betydninger, og Y' er en gruppe $-NR_1R_2$ hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller er en gruppe $-OR'$ hvor R' er en lavere alkylgruppe, f.eks. en methyl- eller ethylgruppe.

Denne hydrolyse utføres med en uorganisk base, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxyd, i et vandig medium eller et vandig alkoholisk medium, idet alkoholen f.eks. er metanol, ethanol eller lignende, ved en temperatur av fra 20°C og opp til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Esterne av formel II, hvor Y' er $-OR'$, som anvendes som utgangsmaterialer ved fremstilling av syrene av formel I ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, kan fremstilles etter flere forskjellige metoder, f.eks. som følger:

E.1 Ved omsetning av et 4-(difenylmethylen)-piperidin av formel III med et lavere-alkyl-omega-halogenacetat av formel IV i henhold til den følgende ligning:



10

hvor X, m og n har de ovenfor angitte betydninger, R' er en lavere alkylgruppe og Z er et halogenatom.

Således kan f.eks. R' være methyl eller ethyl og Z være klor eller brom.

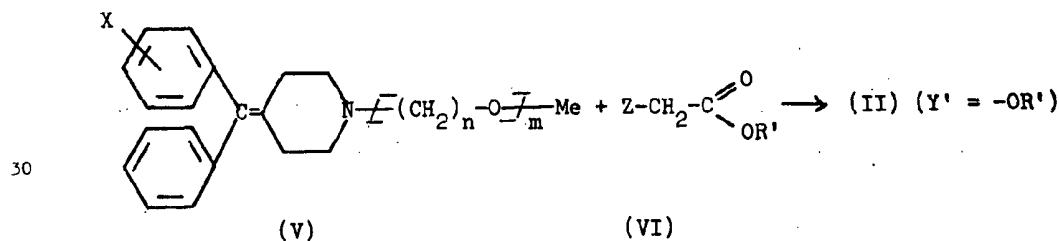
15

Denne reaksjon utføres vanligvis ved oppvarmning til en temperatur i området fra 80 til 150°C i flere timer, i et inert oppløsningsmiddel valgt blant alifatiske alkoholer, benzen, toluen og xylen, i nærvær av en syreakseptor, såsom en tertiær organisk base, f.eks. triethylamin, eller en uorganisk base, såsom natriumcarbonat.

20

E.2 Når m er 1 eller 2 i formel II, ved omsetning av et alkalimetallsalt av en omega-[4-(difenylmetylen)-1-piperidiny]-alkanol av formel V med et lavere-alkyl-halogenacetat av formel VI i henhold til ligningen:

25



30

hvor R', X og n har de ovenfor angitte betydninger, m er 1 eller 2, Z er et halogenatom og Me er et alkalimetall.

35

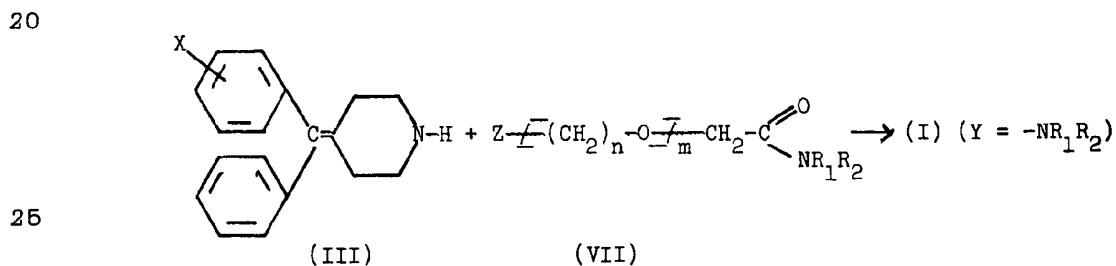
Reaksjonen mellom metallsaltet av formel V og halogenacetatet av formel VI utføres i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur av fra 0°C og opp til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Alkalimetallsaltet som anvendes ved denne reaksjon, kan fremstilles in situ ved omsetning av en dertil egnet omega-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-alkanol med et alkali-metallhydrid, vanligvis natriumhydrid, i et inert oppløsningsmiddel, såsom f.eks. toluen, xylen eller dimethylformamid.

Fremstillingen av alkanolene av formel V, i hvilke Me er et hydrogenatom, er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 748 568.

II. Amidene av formel I, i hvilken Y er en gruppe -NR₁R₂, lar seg fremstille ved flere forskjellige metoder, nemlig som følger:

II.1. Ved omsetning av et 4-(difenylmethylen)-piperidin av formel III med et omega-halogenacetamid av formel VII i i henhold til ligningen:



hvor R₁, R₂, X, m og n har de ovenfor angitte betydninger og Z er et halogenatom.

Denne reaksjon utføres vanligvis ved oppvarming av reaksjonsblandingen ved en temperatur i området fra 80 til 150°C i flere timer, i et inert oppløsningsmiddel valgt blant alifatiske alkoholer, benzen, toluen og xylen, i nærvær av en syreakseptor, såsom en tertiær organisk base, f.eks. triethylamin, eller en uorganisk base, f.eks. natriumcarbonat.

Når W er et halogenatom, fremstilles først en syre av formel I etter den ovenfor beskrevne metode I, hvilken så overføres til et tilsvarende halogenid på i og for seg kjent måte. Det erholdte halogenid omsettes så med et egnet amin, i et inert oppløsningsmiddel, i nærvær av en syreakseptor, såsom en organisk eller uorganisk base.

Når W er en gruppe -OR', fremstilles først en ester av formel II etter en av de ovenfor beskrevne metoder E.1 og E.2. Deretter omsettes denne ester med et egnet amin, i et inert oppløsningsmiddel, hvilket amin kan utgjøres av et overskudd av det anvendte amin, ved en temperatur fra omgivelsenes temperatur og opp til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur. Denne reaksjon kan eventuelt utføres i nærvær av en katalysator, såsom natriummethoxyd. Fremstillingsbetingelsene kan varieres etter arten og reaktiviteten av det benyttede amin.

Med uttrykket "ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare salter" som her anvendes, menes ikke bare addisjonssaltene av syrene og amidene av formel I med i farmasøytisk henseende akseptable syrer, såsom eddiksyre, sitronsyre, ravsyre, ascorbinsyre, saltsyre, bromsyre, svovelsyre og fosforsyre, men også de i farmasøytisk henseende akseptable salter av syrene av formel I, såsom metallsaltene, f.eks. natrium- og kaliumsaltene, ammoniumsaltene, aminsaltene og aminosyresaltene.

Disse i farmasøytisk aksepterbare salter kan fremstilles ut fra forbindelser av formel I etter i og for seg kjente metoder.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av de nye forbindelser.

157931

8

Eksempel 1 - Fremstilling av estere av formel II

1.1. Ethyl-2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-acetat (metode E.2)

En oppløsning av 207,6 g (0,616 mol) 2-[2-[4-(difenyl-
5 metylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethanol i 1,2 liter vann-
fritt toluen kjøles til ca. 10°C. Til denne oppløsning til-
settes der porsjonsvis 17,5 g (0,729 mol) natriumhydrid
(erholdt fra 35 g av en 50%-ig suspensjon av natriumhydrid i
paraffin, og som var blitt vasket tre ganger med vannfritt
10 toluen).

Reaksjonsblandingen oppvarmes langsomt til ca. 40°C og
holdes ved denne temperatur i 2 timer. Den kjøles så til
0°C under nitrogenatmosfære, og mens denne temperatur opp-
rettholdes, tilsettes 122 g (0,73 mol) ethylbromacetat.
15 Den første reaksjon er kraftig. Etter fullført tilsetning
holdes reaksjonsblandingen ved 40°C i 4 timer, hvorefter den
på ny kjøles til romtemperatur. Reaksjonsblandingen fil-
trereres, og utfelningen vaskes med litt toluen. Filtratet gir
etter inndampning 345,6 g residuum bestående av ethyl-2-
20 [2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-
acetat. Dette anvendes som sådant i eksempel 3.1, uten ytter-
ligere rensning.

1.2. Produktet ifølge eksempel 1.1 kan også fremstilles
25 under de følgende betingelser (metode E.1):

En blanding av 24,93 g 4-(difenylmethylen)-piperidin,
32 g ethyl-[2-(2-klorethoxy)-ethoxy]-acetat og 18 g vannfritt
natriumcarbonat i 80 ml xylene oppvarmes i 20 timer ved en
temperatur av fra 90 til 110°C. Den erholdte utfelning fra-
30 filtreres. Filtratet ekstraheres med fortynnet vandig salt-
syre, og den vandige fase gjøres alkalisk med en konsentrert
vandig oppløsning av natriumhydroxyd og ekstraheres med
benzen. Benzenfasen inndampes i vakuum, og det erholdte
esterresiduum anvendes som sådant i eksempel 3.2, uten ytter-
35 ligere rensning.

Det ved denne syntese anvendte ethyl-[2-(2-klorethoxy)-
ethoxy]-acetat fremstilles på følgende måte: en kald oppløs-
ning av 100 g [2-(2-klorethoxy)-ethoxy]-acetonitril i 500 ml

- ethanol mettes med gassformig hydrogenklorid. Reaksjonsblanding oppvarmes ved tilbakeløpskjøling i 5 timer, hvorefter den destilleres. Utbyttet er 81,2% av det teoretiske, og produktet har et kokepunkt på 146-148°C/20 mbar.

5

1.3. Ethyl-2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetat

- Denne ester fremstilles etter metoden beskrevet i eksempel 1.2, idet det startes med ethyl-(2-klorethoxy)-acetat og 4-(difenylmethylen)-piperidin. Den isoleres ikke, men brukes som sådan, uten ytterligere rensning, for fremstilling av den tilsvarende syre (se eksempel 3.3).

Eksempel 2 - Fremstilling av amider av formel I

- 15 2.1. 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid (metode II.1)

- En blanding av 29,9 g 4-(difenylmethylen)-piperidin, 36,3 g 2-[2-(2-klorethoxy)-ethoxy]-acetamid og 18 g natriumcarbonat i 80 ml xylene oppvarmes i 20 timer ved en temperatur av fra 90 til 110°C. Til blandingen settes så 80 ml benzen. Den erholdte utfelning frafiltrereres, og den organiske fase ekstraheres med en fortynnet oppløsning av saltsyre (20 ml konsentrert saltsyre og 80 ml vann). Etter tilsetning av 30 ml av en konsentrert oppløsning av natriumhydroxyd og ekstraksjon med benzen blir den erholdte benzenoppløsning vasket og tørket over vannfritt kaliumcarbonat og benzenet inndampet i vakuum. Det erholdte 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid anvendes som sådant for fremstilling av den tilsvarende syre (se eksempel 3.4).

- 25 2-[2-(2-klorethoxy)]-ethoxy]-acetamidet som anvendes ved denne syntese, fremstilles etter fremgangsmåten beskrevet i britisk patentskrift nr. 1 357 547. Utbyttet er 77% av det teoretiske. Smeltepunkt: 51-53°C.

- 35 2.2. 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid (metode II.3)

40 g av den i eksempel 1.1 erholdte ester oppløses i 400 ml metanol. Deretter ledes der inn ammoniakk natten over

157931

10

- ved romtemperatur. Oppløsningen inndampes til tørrhet, og residuet oppløses på ny i ethylacetat. Oppløsningen filtreres over "Norite" og inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i diethylether, til hvilken den støkiometriske mengde av en etheroppløsning av saltsyre tilsettes for å overføre basen til hydrokloridet. Dette blir så omkrystallisert fra aceton og acetonitril. Sluttelig erholdes 11,5 g 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid. Smeltepunkt: 145-146°C. Utbyttet er 28% av det teoretiske.

Analyse for $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl$ i %:

beregnet:	C 66,9	H 7,20	N 6,50	Cl ⁻ 8,25
funnet:	66,5	7,21	6,17	8,08

- 2.3. De følgende forbindelser fremstilles etter metoden ifølge eksempel 2.1:

2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-acetamid

Utbyttet er 40% av det teoretiske. Smeltepunkt: 220°C.

Analyse for $C_{20}H_{22}N_2O$ i %:

beregnet:	C 78,40	H 7,24	N 9,14
funnet:	77,64	7,36	8,90

2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-acetamid-hydroklorid

- Utbyttet er 77% av det teoretiske. Smeltepunkt: 221-223°C.

Analyse for $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot HCl$ i %:

beregnet:	C 63,66	H 5,87	N 7,42	Totalt Cl 18,79
funnet:	63,38	6,13	7,63	18,76

- 2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid

Utbyttet er 65% av det teoretiske. Smeltepunkt: 166-169°C.

Analyse for $C_{22}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$ i %:

beregnet:	C 62,74	H 6,22	N 6,65	Cl ⁻ 8,42	Totalt Cl 16,83
funnet:	61,22	6,40	6,47	8,71	16,51

2-[2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid

Utbyttet er 93% av det teoretiske.

Analyse for $C_{24}H_{29}ClN_2O_3$ i %:

5 beregnet: N 6,53 Cl 8,63
 funnet: 5,59 8,74

Massespektrum: molkylært jon M^+ ved 428 m/e

2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid

10 Utbyttet er 86% av det teoretiske. Smeltepunkt: 240,241°C.

Analyse for $C_{22}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$ i %:

 beregnet: C 62,70 H 6,21 N 6,64 Cl^- 8,41 Totalt Cl 16,82
 funnet: 62,56 6,29 6,52 8,17 16,79

15

2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid

Utbyttet er 65% av det teoretiske. Smeltepunkt: 118-119°C.

Analyse for $C_{22}H_{25}FN_2O_2$ i %:

20 beregnet: C 71,71 H 6,84 N 7,60
 funnet: 71,66 6,93 7,53

2-[2-[4-[(4-metoxifyenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid

25 Utbyttet er 47% av det teoretiske. Smeltepunkt: 196-198°C.

Analyse for $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ i %:

 beregnet: C 66,25 H 7,01 N 6,71 Cl^- 8,50
 funnet: 65,71 7,29 6,70 8,40

30 2.4. 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-N-fenylacetamid-hydroklorid (metode II.3)

En oppløsning av 0,85 ml thionylklorid i 10 ml benzen settes til en suspensjon av 4,4 g av det i eksempel 3.1 erholdte syrehydroklorid i 100 ml vannfritt benzen. Reaksjons-
35 blandingen oppvarmes ved 80°C i 5 timer. Deretter inndampes den til tørrhet, hvorved det erholdes 5,4 g residuum. Residuet tas opp i 100 ml kloroform, og det tilsettes deretter suksessivt en oppløsning av 1,01 g triethylamin i 10 ml kloroform og en oppløsning av 0,93 g anilin i 10 ml kloroform, med

- påfølgende dråpevis tilsetning av en oppløsning av 1,01 triethylamin i 25 ml kloroform. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved romtemperatur, hvorefter den vaskes to ganger med vann.
- 5 Den organiske fase tørkes over vannfritt natriumsulfat, avfarges ved filtrering gjennom "Norite" og inndampes så til tørrhet. Residuet overføres til hydrokloridet ved omkrystallisering fra en blanding av aceton og diethylether til hvilken den støkiometriske mengde av en ethanolisk oppløsning
- 10 av saltsyre er tilsatt. Det erholdes således 1,95 g 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-N-fenylacetamid-hydroklorid. Utbyttet er 38% av det teoretiske. Smeltepunkt: 133-134°C.
- Analyse for $C_{30}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl$ i %:
- 15 beregnet: C 71,07 H 6,91 N 5,53
funnet: 70,90 7,03 5,29

Eksempel 3 - Fremstilling av syrer av formel I (metode I)

- 3.1. 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-
- 20 ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid
- 345,6 g av esteren erholdt i eksempel 1.1 oppløses i 0,9 liter ethanol. Denne oppløsning settes ved 20°C til en oppløsning inneholdende 288 g kaliumhydroxyd i 1,5 liter vann. Alkoholen avdestilleres ved en temperatur opp til 98°C
- 25 (kolonnetemperatur). Reaksjonsblandingen inndampes så til tørrhet, og residuet omrøres i vannfritt toluen. Det erholdes to faser og en liten mengde fast stoff. Toluenefasen isoleres og inndampes. Det fås 291,5 g residuum. Dette residuum oppløses i 1,5 liter isopropylalkohol, til hvilken
- 30 det ved 20°C tilsettes 137 ml av en 4,91 N alkoholisk oppløsning av saltsyre. Oppløsningen inndampes til tørrhet, og residuet omkrystalliseres fra acetonitril og deretter fra isopropylalkohol. Det fås derved 104 g 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-eddiksyre-hydro-
- 35 klorid.
- Utbyttet er 39% av det teoretiske. Smeltepunkt: 139-140°C.

Analyse for $C_{24}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ i %:

beregnet: C 66,7 N 6,95 N 3,24 Cl^- 8,40

funnet: 66,62 6,95 3,27 8,21

- 5 3.2. Den i eksempel 3.1 erholdte syre kan også fremstilles ut fra den tilsvarende ester fremstilt i eksempel 1.2.

Esterresiduet erholdt i eksempel 1.2, blir etter inn-
dampning i vakuum oppløst i 100 ml ethanol og 23 ml 3,95 N
natriumhydroxydoppløsning. Etter kokning med tilbakesløps-
10 kjøling i 1,5 timer nøytraliseres reaksjonsblandingen med
20,7 ml 4,38 N saltsyre, og ethanolen avdrives i vakuum.
Residuet ekstraheres med diklormethan, og den organiske fase
blir etter tørkning over vannfritt natriumsulfat inndampet
til tørrhet. Residuet omrøres i 1 time i 100 ethylacetat og
15 tillates deretter å stå og krystallisere. Det erholdes
13,4 g 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-
ethoxy]-eddiksyre.
Utbyttet er 67,5% av det teoretiske. Smeltepunkt $120-123^{\circ}C$.

- 20 3.3. Den følgende forbindelse fremstilles etter metoden beskrevet i eksempel 3.2:

2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-eddiksyre-
hydroklorid

- 25 Denne forbindelse fremstilles ut fra esteren erholdt i
eksempel 1.3. Utbyttet er 71% av det teoretiske. Smelte-
punkt: $193-194^{\circ}C$.

Analyse for $C_{22}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ i %:

beregnet: C 68,12 H 6,75 N 3,61 Cl^- 9,14

funnet: 67,38 6,78 3,56 8,93

30

3.4. 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-
ethoxy]-eddiksyre

- Amidresiduet erholdt i eksempel 2.1 oppløses i 120 ml
ethanol. 60 ml 3,95 N vandig natriumhydroxydoppløsning settes
35 til oppløsningen, og reaksjonsblandingen kokes i 1,5 timer.
Etter avkjøling nøytraliseres den ved tilsetning av 54 ml
4,38 N saltsyre, hvorefter ethanolen avdrives i vakuum. Den
erholdte oppløsning ekstraheres med diklormethan, tørkes over
vannfritt natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Residuet

157931

14

- omrøres med 150 ml ethylacetat og tillates å stå for å krystallisere. Det erholdes 38 g 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-eddijsyre. Det erholdte produkt er identisk med produktet fremstilt i eksempel 3.2. Utbyttet er 80% av det teoretiske. Smeltepunkt: 121-123°C.

Analyse for $C_{24}H_{29}NO_4$ i %:

beregnet:	C 72,88	H 7,39	N 3,54
funnet:	71,42	7,45	3,57

- 3.5. De følgende forbindelser fremstilles etter metoden ifølge eksempel 3.4 ved hydrolyse av det tilsvarende amid fremstilt i eksempel 2.3:

2-[-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-eddijsyre

Utbyttet er 71% av det teoretiske. Smeltepunkt: 190-192°C.

- 15 Analyse for $C_{20}H_{20}ClNO_2$ i %:

beregnet:	C 70,27	H 5,90	N 4,09	Cl 10,37
funnet:	69,42	5,98	4,08	10,99

2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-

- 20 eddijsyre-hydroklorid

Utbyttet er 70% av det teoretiske. Smeltepunkt: 166-168°C.

Analyse for $C_{22}H_{24}ClNO_3 \cdot HCl$ i %:

beregnet:	C 62,56	H 5,69	N 3,31	Cl ⁻ 8,39	Totalt Cl 16,78
funnet:	62,51	6,09	3,43	8,39	16,54

25

2-[2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-ethoxy]-eddijsyre

Utbyttet er 80% av det teoretiske. Smeltepunkt: 112-115°C.

Analyse for $C_{24}H_{28}ClNO_4$ i %:

- 30 beregnet: C 67,04 H 6,56 N 3,25 Cl 8,55
 funnet: 66,13 6,55 2,82 8,74

Massespektrum: molekylært jon M^{+} ved 429 m/e.

Det tilsvarende hydroklorid smelter ved 105-108°C

(spaltning).

- 35 Analyse for $C_{24}H_{28}ClNO_4 \cdot HCl$ i %:

beregnet:	Cl ⁻ 7,60	Totalt Cl 15,20
funnet:	6,99	15,20

2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid

Utbyttet er 94% av teoretiske. Smeltepunkt: 198-200°C.

Analyse for $C_{22}H_{24}ClNO_3 \cdot HCl$ i %:

5	beregnet:	C 62,56	H 5,96	N 3,31	Cl ⁻ 8,39	Totalt Cl 16,78
	funnet:	62,51	5,80	3,30	8,35	17,36

2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre

10 Utbyttet er 96% av det teoretiske. Smeltepunkt 72-74°C.

Analyse for $C_{22}H_{24}FNO_3$ i %:

beregnet: C 71,52 H 6,52 N 3,74

funnet: 71,05 6,05 3,90

Massespektrum: molekylært jon M^{+} ved 369 m/e

15

2-[2-[4-[(4-methoxyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid

Utbyttet er 65% av det teoretiske. Smeltepunkt 184-187°C (spaltning).

20 Analyse for $C_{28}H_{27}NO_4 \cdot HCl$ i %:

beregnet: C 66,17 H 6,76 N 3,35 Cl⁻ 8,49

funnet: 66,27 6,79 3,51 8,44

FARMAKOLOGI

25 De følgende nye forbindelser ble underkastet farmakologisk testing:

2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse A, fremstilt i eksempel 3.1);

30 2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse B, fremstilt i eksempel 3.3);

2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid (forbindelse C, fremstilt i eksempel 2.2);

35 2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid (forbindelse D, fremstilt i eksempel 2.3);

2-[2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid (forbindelse E, fremstilt i eks. 2.3);

- 2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid (forbindelse F, fremstilt i eks. 2.3);
- 2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid (forbindelse G, fremstilt i eks. 2.3);
- 5 2-[2-[4-[(4-metoksyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid-hydroklorid (forbindelse H, fremstilt i eks. 2.3);
- 2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse I, fremstilt i eks. 3.5);
- 10 2-[2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse J, fremstilt i eks. 3.5);
- 2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse K, fremstilt i eks. 3.5);
- 15 2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre (forbindelse L, fremstilt i eks. 3.5);
- 2-[2-[4-[(4-metoksyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre-hydroklorid (forbindelse M, fremstilt i eks. 3.5);
- 20 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-N-fenylacetamid-hydroklorid (forbindelse N, fremstilt i eks. 2.4).

1. Antiallergisk aktivitet

- 25 Denne aktivitet bestemmes på rotter ved hjelp av den passive kutan-anaphylaxis-test (PCA) (se J. Goose og A.M.J.N. Blair, Immunology 16 (1969), 749-760; og U. Martin og D. Roemer, Arzneimittel-Forschung, 28, (5), (1978), 770-782).

- Det anvendes hunrotter hvis flanker er blitt delvis
 30 barbert. I den således barberte sone injiseres intradermisk, for passiv sensitivering av dyrene, 0,05 ml IGE antiovalbumin-serum i en slik fortynning at der på tidspunktet for PCA-testen kommer til syne en klart synlig flekk med et overflateareal på ca. 100 mm² ved injeksjonspunktet.

- 35 72 timer etter injeksjonen administreres der intravenøst 0,25 ml av en oppløsning av allergen inneholdende et färgemiddel (5 mg ovalbumin og 6 mg Evans Blue i 0,25 ml av en 0,9%-ig vandig oppløsning av natriumklorid). Ved punktet for

den intradermiske injeksjon kommer der til syne en tydelig blå flekk, hvis overflate måles.

For å bestemme aktiviteten av de nye forbindelser går man frem på den samme måte, men:

- 5 - testforbindelsen administreres oralt 72 timer etter injeksjonen av serumet,
- 15 minutter etter denne administrering injiseres 0,25 ml av oppløsningen av allergenet intravenøst,
- 30 minutter etter administreringen av allergenet måles
- 10 overflaten av den blå flekk.

Den følgende tabell gir de immunologiske doser (ID 50 i $\mu\text{mol/kg}$) som, i gjennomsnitt for det totale antall dyr som underkastes testen, avstedkommer en reduksjon på 50% av den totale overflate av den farvede flekk.

- 15 Av denne tabell kan det ses at de nye forbindelser er aktive når de administreres oralt, mens natriumkromglycat er inaktivt ved slik administrering, selv om denne forbindelse er velkjent for sin antiastmatiske virkning når den administreres intravenøst.

20

TABELL

	<u>Testforbindelse</u>	<u>ID 50 pr. os i $\mu\text{mol/kg}$</u>
	natriumkromglycat	inaktivt
	A	133
	B	39
25	C	76
	D	67,4
	E	34
	F	66
	G	5,5
30	H	31,4
	I	100
	J	100
	K	100
	L	34
35	M	208
	N	15,2

2. Spasmolytisk aktivitet og antihistamin-aktivitet

Disse aktiviteter ble målt på marsvin ved hjelp av metoden ifølge H. Konzett og R. Roessler (Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmakol., 195 (1940), 71-74) og sammenlignet med de tilsvarende virkninger av theofyllin.

Bedøvede og curarebehandlede marsvin underkastes kunstig åndedrett. Det endotracheale trykk registreres. Gjentatte bronchiale kramper frembringes ved suksessive og progressive intravenøse injeksjoner av hhv. acetylcholin, histamin og serotonin.

Testforbindelsene administreres likeledes intravenøst.

Den følgende tabell viser de doser av forbindelsene (i $\mu\text{g/kg}$) som i gjennomsnitt for det totale antall dyr hemmer de frembrakte bronchialkramper med 50%.

15

TABELL

<u>Testforbindelse</u>	<u>Serotonin</u>	<u>Histamin</u>	<u>Acetylcholin</u>
Theofyllin	2560	2650	4130
A	41	47	1030
B	206	37	>82500
20 C	9	31	470
E	85	348	> 4285
F	55	551	> 1347
G	23	93	>11776
H	180	26	>41650
25 I	1177	413	13500
J	796	283	>46600
K	430	104	39457
L	198	58	>11810
M	893	181	>41750
30 N	86	192	1347

Det ses av denne tabell at i sammenligning med theofyllin har de nye forbindelser en moderat spasmolytisk aktivitet overfor bronchialkramper frembrakt av acetylcholin, men en bemerkelsesverdig aktivitet med hensyn til bronchialkramper frembrakt av hhv. serotonin og histamin.

Videre har denne test vist at enkelte av forbindelsene har en langvarig antihistaminaktivitet når de administreres

i en enkelt dose. Således har f.eks. forbindelse A, når den administreres intravenøst på marsvin i en dose av 1 mg/kg, en antihistaminaktivitet på 100% etter 90 minutter, og den beholder denne aktivitet i 4 timer etter injeksjonen.

5

3. Broncholytisk aktivitet

Denne aktivitet bestemmes på hunder ved hjelp av "pilocarpin-hundetesten" (se J. Mead og J.L. Whittenberger, J.appl.Physiol. 5 (1953), 779-796) og J. Lulling et al.,

10 Med.Pharmacol.Exp., 16 (1967), 481-495).

Bedøvede og curarebehandlede hunder underkastes kunstig åndedrett. Det endotracheale trykk registreres. En konstant åndedrettskrampe frembringes ved kontinuerlig intravenøs

15 perfusjon med pilocarpin. Også testforbindelsene administreres intravenøst.

I en dose av 320 μ g/kg reduserer forbindelse A, i gjennomsnitt av det totale antall dyr som underkastes testen, intensiteten av den frembrakte krampe med 50%.

Til sammenligning reduserer theofyllin injisert i den
20 ti ganger større dose av 3200 μ g/kg intensiteten av den frembrakte krampe med bare 35%.

Det fremgår derav at den nye forbindelse A har en broncholytisk aktivitet som er klart bedre enn for theofyllin.

25 4. Generell adferd hos mus (Irwin's test)

Adferden undersøkes ved hjelp av Irwin's test (se S. Irwin, "General philosophy and methodology of screening: a multidimensional approach"; Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, august 3-7, 1959, Colgy Junior College,
30 New London).

Progressive doser av testforbindelsene administreres intraperitonealt på grupper av tre hanmus (kroppsvekt 18 - 22 g), og dyrenes generelle adferd iakttas i henhold til kjente kriterier. Referanseforbindelsene er de følgende:

- 35 - hydroxyzin = 1-(p-klor- α -fenylbenzyl)-4-(2-hydroxyethoxy-ethyl)-piperazin,
- oxazepam = 7-klor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

157931

20

Den følgende tabell angir dosene (i mg/kg) som frembringer de første symptomer på beroligelse hos dyrene:

<u>TABELL</u>		
	<u>Testforbindelse</u>	<u>"Beroligende" dose (i mg/kg)</u>
5	A	130
	B	105
	F	Ingen sedativ effekt
	I	76
	J	47
10	K	126
	L	110
	M	125
	Hydroxyzin	27
	Oxazepam	2,6

15 Det ses av denne tabell at de nye forbindelser har liten sedativ effekt sammenlignet med referanseforbindelsene (dosene av de sistnevnte er klart mindre).

Ved denne test viser dessuten toksisiteten av de nye forbindelser seg å være meget lav. Denne toksisitet, som
20 bestemmes ved intraperitoneal administrering på mus (i en dose som medfører at to av tre dyr dør), er angitt i den følgende tabell:

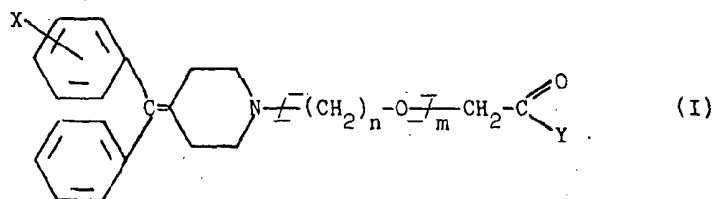
<u>TABELL</u>		
	<u>Testforbindelse</u>	<u>Toksisitet (i mg/kg)</u>
25	A	432
	B	233
	C	258
	D	126
	E	128
30	F	421
	G	368
	H	416
	I	844
	J	140
35	K	422
	L	369
	M	418

5. Toksisitet

De nye forbindelser har meget lav toksisitet. Toksisiteten LD₅₀ (1 mg/kg) bestemmes ved oral administrering på rotter og mus. Denne toksisitet er således hva forbindelse A angår, hhv. 1903 mg/kg for rotter og 959 mg/kg for mus.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyll]-eddiksyre og amider derav, av den generelle formel:



hvor

Y er en hydroxylgruppe eller en gruppe -NR₁R₂, i hvilken R₁ og R₂ uavhengig av hverandre betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe,

X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en lavere alkoxygruppe,

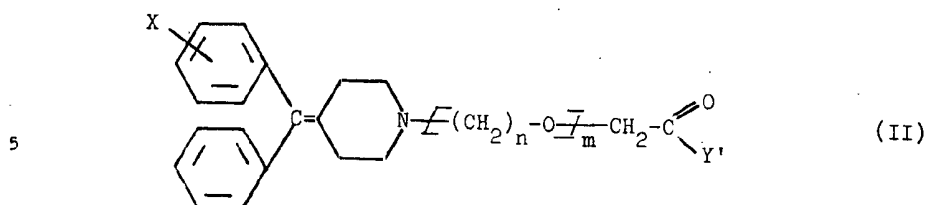
m er 0, 1 eller 2, og

n er 1 eller 2,

samt ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende akseptable salter derav,

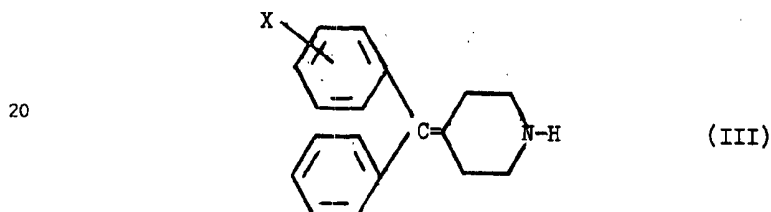
karakterisert ved at man:

(a) for fremstilling av syrene av formel I hvor Y er en hydroxylgruppe, hydrolyserer med en uorganisk base, i et vandig medium eller vandig alkoholisk medium, et funksjonelt derivat av en 2-[(4-difenylmethylen)-1-piperidinyll]-eddiksyre av den generelle formel:

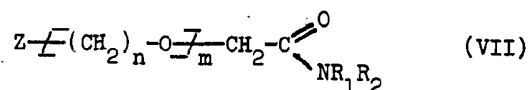


10 hvor X, m og n har de ovenfor angitte betydninger, og Y' betegner en gruppe $-NR_1R_2$ i hvilken R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller en gruppe $-OR'$, i hvilken R' er en lavere alkylgruppe,

(b) for fremstilling av amider av den generelle formel I hvor Y er $-NR_1R_2$, omsetter, i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en syreakseptor, et 4-(difenylmethylen)-piperidin av den generelle formel:



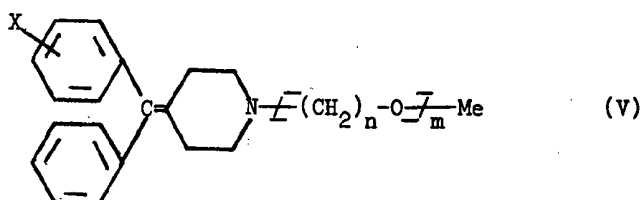
25 hvor X har den ovenfor angitte betydning, med et omega-halogenacetamid av den generelle formel:



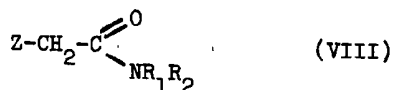
30 hvor R_1 , R_2 , m og n har de ovenfor angitte betydninger, og Z er et halogenatom,

(c) for fremstilling av amider av den generelle formel I hvor m er 1 eller 2 og Y er $-NR_1R_2$, i et inert oppløsningsmiddel omsetter et alkalimetallsalt av en omega-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-alkanol av den generelle formel:

35



10 hvor X og n har de ovenfor angitte betydninger, m er 1 eller 2 og Me er et alkalimetall, med et 2-halogenacetamid av den generelle formel:



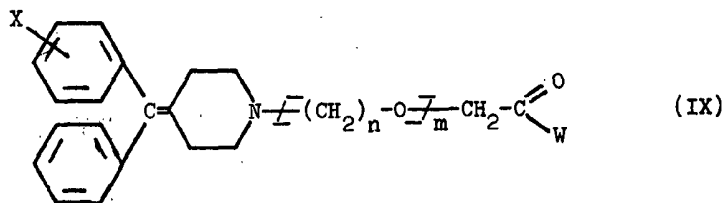
hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger og Z er et halogenatom, eller

(d) for fremstilling av amider av den generelle formel I hvor Y er $-NR_1R_2$, i et inert oppløsningsmiddel omsetter en nitrogenforbindelse av den generelle formel

20



25 hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, med et funksjonelt derivat av en 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-eddiksyre av den generelle formel:



35 hvor X, m og n har de ovenfor angitte betydninger og W er et halogenatom eller en gruppe $-OR'$ i hvilken R' er en lavere

alkylgruppe, og

(e) eventuelt overfører de således erholdte 2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-eddiksyrer og amider derav, til deres ikke-toksiske, i farmasøytisk henseende aksepterbare salter.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-eddiksyre eller dens hydroklorid,

karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddiksyre eller dens hydroklorid,

karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

4. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-[2-[2-[4-(difenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid eller dens hydroklorid,

karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

5. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid eller dens hydroklorid,

karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

6. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-acetamid,

karakterisert ved at de tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

7. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
2-[2-[4-[(4-methoxyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-
ethoxy]-acetamid eller dens hydroklorid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
5 materialer anvendes.
8. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
2-[2-[4-[(4-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-
eddiksyre eller dens hydroklorid,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.
9. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
2-[2-[4-[(2-klorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-
15 eddiksyre eller dens hydroklorid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.
10. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
20 2-[2-[4-[(4-fluorfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-
ethoxy]-eddiksyre,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.
11. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
25 2-[2-[4-[(4-methoxyfenyl)-fenylmethylen]-1-piperidinyl]-
ethoxy]-eddiksyre eller dens hydroklorid,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarende utgangs-
30 materialer anvendes.