

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149844 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0434/85

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 211/70

(22) Indleveringsdag: 31 jan 1985

(24) Løbedag: 14 sep 1981

(41) Alm. tilgængelig: 31 jan 1985

(44) Fremlagt: 13 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4087/81

(30) Prioritet: 18 sep 1980 GB 8030194

(71) Ansøger: \*UCB S.A.; Bruxelles, BE.

(72) Opfinder: Ludovic \*Rodriguez; BE, Eugene \*Baltes; BE.

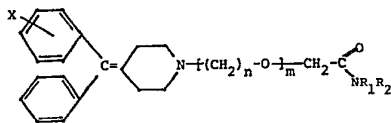
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af  
2-(4-(diphenyl-methylen)-1-piperidiny)-aceta-  
mider eller farmaceutisk acceptable syreaddi-  
tionssalte heraf

(57) Sammendrag:

434-85

2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidiny]-acetamider med  
formlen



hvor  $R_1$  og  $R_2$  hver især er H, alkyl eller phenyl, X er  
H, halogen eller alkoxy, m er 0, 1 eller 2, og n er 1  
eller 2, eller syreadditionssalte heraf, fremstilles  
ved, at man i et indifferent opløsningsmiddel og i  
nærværelse af en syreacceptor omsætter en 4-(diphenyl-  
methylen)-piperidin med et  $\omega$ -halogenacetamid.  
Forbindelserne har navnlig antiallergisk, spasmolytisk  
og antihistaminisk virkning.

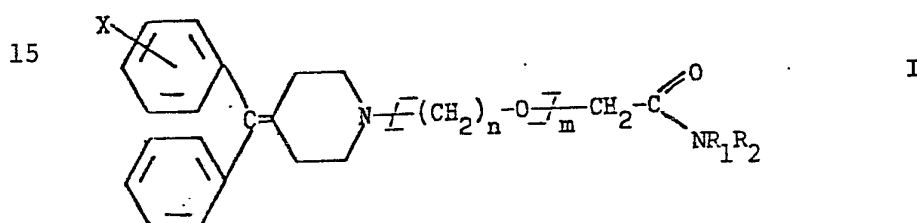
LN 149844 D

## 1

Den foreliggende opfindelse angår en analogi-  
fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-[4-  
diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-acetamider med den i  
kravet angivne almene formel I eller syreadditions-  
5 salte heraf med ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable  
syrer, hvilke forbindelser finder terapeutisk anvendel-  
se som antiallergiske, antihistaminiske og anti-  
spasmodiske midler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig  
10 ved det i kravets kendetegnende del angivne.

De omhandlede hidtil ukendte 2-[4-diphenyl-  
methylen)-1-piperidinyll]-acetamider har den almene  
formel



20 hvori  $R_1$  og  $R_2$  hver især betegner et hydrogenatom  
eller en phenylgruppe,  
X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en  
alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer,  
25 m er 1 eller 2, og  
n er 1 eller 2, fortrinsvis 2.

De foretrukne forbindelser blandt de omhandlede  
er:

2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]ethoxy]-  
30 ethoxy]-acetamid, smeltepunkt af hydrochloridet:  
145-146°C;  
2-[2-[4-[(4-fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]-  
ethoxy]-acetamid, smeltepunkt 118-119°C;  
2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]ethoxy]-  
35 ethoxy]-N-phenylacetamid, smeltepunkt af hydro-  
chloridet: 133-134°C, og  
2-[2-[4-[(4-methoxyphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]-  
ethoxy]-acetamid, smeltepunkt af hydrochloridet:  
196-198°C.

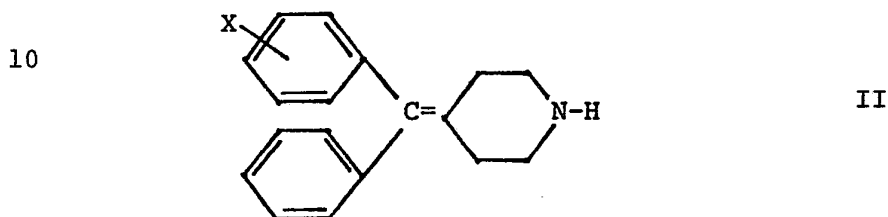
Forbindelserne med formelen I har interessante farmakologiske egenskaber; de er navnlig nyttige som antiallergiske, antihistaminiske, bronchodilatatoriske og antispasmodiske midler.

- 5        Sekundære virkninger med hensyn til at stimulere eller depressere centralnervesystemet, som de ofte iagttages hos konventionelle antihistaminer, er desuden minimale.

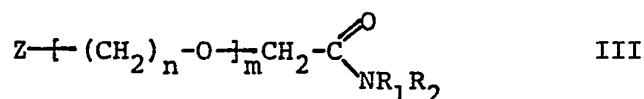
- Fra DE-fremlæggelsesskrift nr. 2.016.667 kendes  
10 med de omhandlede forbindelser nært beslægtede 4-(diphenylmethylen)-piperidiner, der er substitueret ved nitrogenatomet med en eventuelt forgrenet hydroxyalkyl-, hydroxyalkoxyalkyl- eller hydroxyalkoxyalkoxyalkyl-gruppe, hvor alkyl- og alkoxygrupperne indeholder 1-4  
15 carbonatomer. En typisk repræsentant for disse forbindelser er hydrochloridet af 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]ethanol, der i nævnte fremlæggelsesskrift betegnes som forbindelse X. I dette fremlæggelsesskrift er der ligeledes beskrevet  
20 farmakologiske prøver, som viser disse forbindelsers bronchodilatatoriske, antihistaminiske, vasodilatatoriske og koronardilatatoriske virkninger såvel som deres virkninger på centralnervesystemet. Der er imidlertid ikke nævnt en anti-allergisk virkning i fremlæggelsesskriftet. Man har  
25 konstateret, at disse kendte forbindelser har en ikke ubetydelig toksicitet samt uønskede sekundære virkninger, bl.a. sedative virkninger, i forholdsvis lave doser. Disse ulemper har ført til, at man ikke vil anvende disse forbindelser i almindelig human terapi.  
30        Den foreliggende opfindelse har til formål at afhjælpe disse ulemper. Til opnåelse heraf tilvejebringes der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen hidtil ukendte piperidinderivater, som har antiallergiske og antihistaminiske virkninger, der er tydeligt større  
35 end for forbindelse X fra DE-fremlæggelsesskrift nr. 2.016.667. Overraskende adskiller de omhandlede forbindelser sig desuden fordelagtigt fra de ovenfor beskrevne kendte forbindelser ved deres ringe toksicitet

og ved fraværelsen af uønskede sekundære virkninger.  
Alt dette vil fremgå af de nedenstående forsøgsdata.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles 2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-acet-  
5 amiderne med den almene formel I ved, at man i et indifferent opløsningsmiddel og i nærværelse af en syreacceptor omsætter en 4-(diphenylmethylen)-piperidin med formlen



15 hvori X har den ovennævnte betydning, med et  $\omega$ -halogenacetamid med formlen



20 hvori  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $m$  og  $n$  har de ovennævnte betydninger, og Z betegner et halogenatom.

Denne omsætning udføres almindeligvis ved opvarmning til en temperatur på fra 80 til 150°C i flere timer i et indifferent opløsningsmiddel valgt blandt alifatiske alkoholer, benzen, toluen og xylene og i nærværelse af en syreacceptor, såsom en tertiær organisk base, f.eks. triethylamin, eller en uorganisk base, f.eks. natriumcarbonat.

Når 2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-acet-  
30 amiderne opnås i form af den frie base, kan de eventuelt omdannes til deres syreadditionssalte med ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable syrer efter i og for sig kendte fremgangsmåder.

Udtrykket "syreadditionssalte med ikke-toksiske,  
35 farmaceutisk acceptable syrer" som anvendt heri betyder syreadditionssaltene af amiderne med formlen I med farmaceutisk acceptable syrer, såsom eddikesyre, citronsyre, ravsyre, ascorbinsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

1.1. 2-[2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

5 En blanding af 29,9 g 4-(diphenylmethylen)-piperidin, 36,3 g 2-[2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetamid og 18 g natriumcarbonat i 80 ml xylen opvarmes i 20 timer til en temperatur på fra 90 til 110°C. Derefter sættes der 80 ml benzen dertil. Det opnåede bundfald frafiltre-  
10 res, og den organiske fase ekstraheres med en fortyndet opløsning af saltsyre (20 ml koncentreret saltsyre og 80 ml vand). Efter tilsætning af 30 ml af en koncentreret opløsning af natriumhydroxid og ekstraktion med benzen vaskes den opnåede benzenopløsning og tørres  
15 over kaliumcarbonat, og benzenet afdampes i vakuum. Det opnåede 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]-ethoxy]ethoxy]-acetamid opløses i ethylether, hvortil der sættes den støkiometriske mængde af en etherisk opløsning af saltsyre til omdannelse af basen til hydro-  
20 chloridet. Dette omkrystalliseres efter hinanden af acetone og acetonitril. Til sidst opnår man 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Smp. 145-146°C.

25 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

fundet : 66,5 7,21 6,17 8,08

Det ved denne syntese anvendte 2-[2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetamid fremstilles ved den i britisk  
30 patentskrift nr. 1.357.547 beskrevne fremgangsmåde. Udbytte: 77%; smp.: 51-53°C.

1.2. De følgende forbindelser fremstilles ligeledes ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1.1:

2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Udbytte: 65%. Smp.: 166-169°C.

5 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,

total Cl 16,83

fundet : C 61,22, H 6,40, N 6,47,  $Cl^-$  8,71,

total Cl 16,51

10 2-[2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]ethoxy]ethoxy]-acetamid.

Udbytte: 93%.

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

beregnet: N 6,53, Cl 8,63

15 fundet : 5,59 8,74

Massespektrum: molekular ion  $M^+$  med  $m/e = 428$ .

2-[2-[4-[(2-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Udbytte: 86%. Smp.: 240-241°C.

20 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

total Cl 16,82

fundet : C 62,56, H 6,29, N 6,52,  $Cl^-$  8,17

total Cl 16,79

25 2-[2-[4-[(4-Fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]-ethoxy]-acetamid.

Udbytte: 65%. Smp.: 118-119°C.

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

30 beregnet: C 71,71, H 6,84, N 7,60

fundet : 71,66 6,93 7,53

2-[2-[4-[(4-Methoxyphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Udbytte: 47%. Smp.: 196-198°C.

35 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

fundet : 65,71 7,29 6,70 8,40

2-[2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-N-phenylacetamid-hydrochlorid.

Smp.: 133-134°C.

Analyse for  $C_{30}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl$  i %:

5 beregnet: C 71,07, H 6,91, N 5,53  
fundet : 70,90, 7,03, 5,29

#### Farmakologi.

De efterfølgende forbindelser blandt de omhandlede underkastedes farmakologisk afprøvning og gav de  
10 nedenfor anførte resultater:

2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid (forbindelse A, fremstillet i eksempel 1.1);

15 2-[2-[4-[(4-fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyl]ethoxy]-acetamid (forbindelse B, fremstillet i eksempel 1.2)

2-[2-[4-[(4-methoxyphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyl]ethoxy]acetamid-hydrochlorid (forbindelse C, fremstillet i eksempel 1.2);

20 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-N-phenylacetamid-hydrochlorid (forbindelse D, fremstillet i eksempel 1.2).

Til sammenligning er der desuden angivet resultater opnået med forbindelse X fra DE-fremlæggelses-  
25 skrift nr. 2.016.667, dvs. hydrochloridet af 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-ethanol.

#### 30 1. Antiallergisk virkning.

Denne virkning bestemmes på rotter ved hjælp af den passive cutane anafylaksi-prøve (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),  
35 (1978), 770-782).

Der anvendes hunrotter, hvis sider er blevet delvis barberede. I den således barberede zone injiceres der intradermalt, til passiv sensibilisering af dyrene,

0,05 ml IGE antiovalbuminserum i et sådan fortynding, at der på tidspunktet for PCA-prøven fremkommer en distinkt plet med et overfladeareal på ca.  $100 \text{ mm}^2$  på injektionsstedet.

- 5            72 Timer efter injektionen administreres der intravenøst 0,25 ml af en opløsning af allergen indeholdende et farvningsmiddel (5 mg ovalbumin og 6 mg Evans Blue i 0,25 ml af en 0,9% natriumchloridopløsning). På det intradermale injektionssted fremkommer der en distinkt blå plet, hvis overflade måles.

Til afprøvning af virkningen af de omhandlede forbindelser går man frem på samme måde, idet dog:

- prøveforbindelsen administreres oralt 72 timer efter injektion af serummet,
- 15 - 0,25 ml af opløsningen af allergenet injiceres intravenøst 15 minutter efter denne administrering,
- overfladen af den blå plet måles 30 minutter efter administreringen af allergenet.

- 20            Nedenstående tabel giver de immunologiske doser (ID 50 i  $\mu\text{mol/kg}$ ), som medfører i gennemsnit for det totale antal dyr, der underkastes prøven, en formindskelse på 50% af overfladearealet af den farvede plet.

- 25            Af denne tabel kan det ses, at de omhandlede forbindelser er aktive, når de administreres per os, medens natriumcromoglycat er inaktivt ved denne administreringsmåde, selv om det er velkendt for dets antiastmatiske virkning, når det administreres intravenøst. Det ses desuden, at de omhandlede forbindelser ved oral
- 30            administrering har en antiallergisk virkning, der er tydeligt større end for forbindelse X.

Tabel

|    | <u>Prøveforbindelse</u> | <u>ID 50 per os i <math>\mu\text{mol/kg}</math></u> |
|----|-------------------------|-----------------------------------------------------|
| 35 | Natriumcromoglycat      | inaktivt                                            |
|    | X                       | 32                                                  |
|    | B                       | 5,5                                                 |
|    | D                       | 15,2                                                |



## 2. Antihistaminisk virkning.

Denne virkning målttes på marsvin ved den metode, der er angivet af H. Konzett og R. Roessler (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 5 195, (1940), 71-74), og sammenlignedes med virkningen af theophyllin samt af forbindelse X fra DE-fremlægelsesskrift nr. 2.016.667.

Anæstetiserede og kurariserede marsvin underkastes kunstig ventilering. Det endotracheale tryk 10 registreres. Gentagne bronchiale spasmer fremkaldes ved successive og progressive intravenøse injektioner af histamin.

Prøveforbindelserne administreres også intravenøst.

15 Nedenstående tabel viser de doser af forbindelserne (i  $\mu\text{g/kg}$ ), der i gennemsnit for det totale antal dyr hindrer 50% af de fremkaldte bronchospasmer:

| 20 | Tabel | <u>Prøveforbindelse</u> | <u>Histamin <math>\mu\text{g/kg}</math></u> |
|----|-------|-------------------------|---------------------------------------------|
|    |       | Theophyllin             | 2650                                        |
|    |       | X                       | 70                                          |
|    |       | A                       | 31                                          |
| 25 |       | C                       | 26                                          |

Det fremgår af denne tabel, at de omhandlede forbindelser i sammenligning med theophyllin og i sammenligning med forbindelse X har en bemærkelsesværdig 30 virkning over for bronchospasmer fremkaldt af histamin.

## 3. Generel adfærd hos mus (Irwin's prøve).

Adfærden studeres ved hjælp af Irwin's prøve (se S. Irwin, "General philosophy and methodology of 35 screening: a multidimensional approach"; Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, August 3-7, 1959, på Colby Junior College, New London).

Progressive doser af prøveforbindelsen administreres intraperitonealt til grupper på 3 hanmus (legemsvægt 18 til 22 g), og dyrenes generelle adfærd observeres efter kendte kriterier. Som sammenligningsforbindelser anvendes oxazepam (7-chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) og forbindelse X.

I nedenstående tabel er der angivet de doser (i mg/kg), der fremkalder de første manifestationer af tranquilisering hos dyrene.

Tabel

| <u>Prøveforbindelse</u> |          | <u>"Tranquiliserende"</u><br><u>dosis (i mg/kg)</u> |
|-------------------------|----------|-----------------------------------------------------|
| 15                      | Oxazepam | 2,6                                                 |
|                         | X        | 19,5                                                |
|                         | B        | 37,0                                                |

Denne prøve viser, at de omhandlede forbindelser kun har ringe sedativ virkning sammenlignet med referenceforbindelserne, og navnlig i forhold til forbindelse X.

Ved denne prøve viser toksiciteten af de omhandlede forbindelser sig endvidere at være meget lav. Denne toksicitet, bestemt ved intraperitoneal administrering på mus (den dosis, der fremkalder døden hos to dyr ud af tre), er angivet i nedenstående tabel:

Tabel

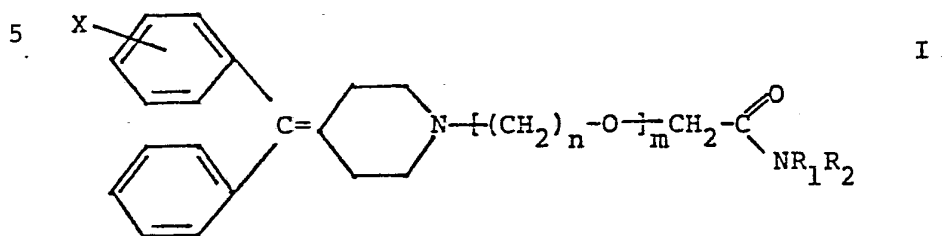
| <u>Prøveforbindelse</u> |   | <u>Toksicitet (i mg/kg)</u> |
|-------------------------|---|-----------------------------|
| 30                      | X | 83,6                        |
|                         | A | 258                         |
|                         | B | 368                         |
|                         | C | 416                         |

35

Det fremgår klart, at de omhandlede forbindelser ved denne prøve er langt mindre toksiske end forbindelse X.

10  
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-acetamider med den almene formel



hvor  $R_1$  og  $R_2$  hver især betegner et hydrogenatom eller en phenylgruppe,

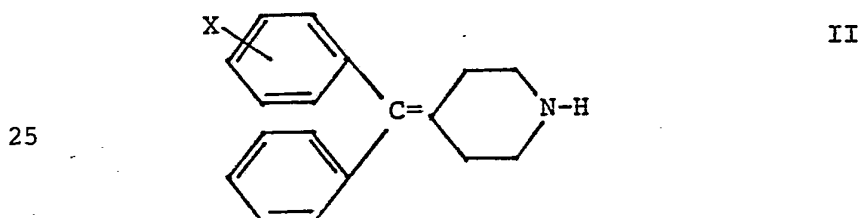
X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer,

15 m er 1 eller 2, og

n er 1 eller 2,

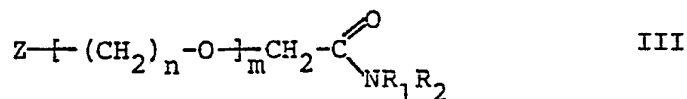
eller syreadditionssalte heraf med ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable syrer, k e n d e t e g n e t ved,

20 af en syreacceptor omsætter en 4-(diphenylmethylen)-piperidin med formlen



hvor X har den ovennævnte betydning, med et  $\omega$ -halogenacetamid med formlen

30



35 hvor  $R_1$ ,  $R_2$ , m og n har de ovennævnte betydninger, og Z betegner et halogenatom,

hvorefter man om ønsket omdanner et opnået 2-[4-(di-phenylmethylen)-1-piperidinyll]-acetamid til et syre-additionssalt heraf med en ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel syre.

Fremdragne publikationer:

DE fremlæggeskrift nr. 2016667.