



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149133 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4087/81

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 211/70

(22) Indleveringsdag: 14 sep 1981

(41) Alm. tilgængelig: 19 mar 1982

(44) Fremlagt: 10 feb 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 sep 1980 GB 8030194

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

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

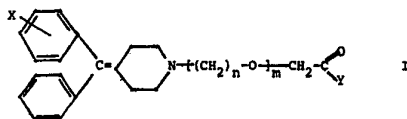
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
2-(4-(diphenylmetylen)-1-piperidinyll)-eddikesyrer eller farmaceutisk acceptable salte heraf

(57) Sammendrag:

4087-81

2-[4-(Diphenylmetylen)-1-piperidinyll]-eddikesyrer eller deres amider med formlen



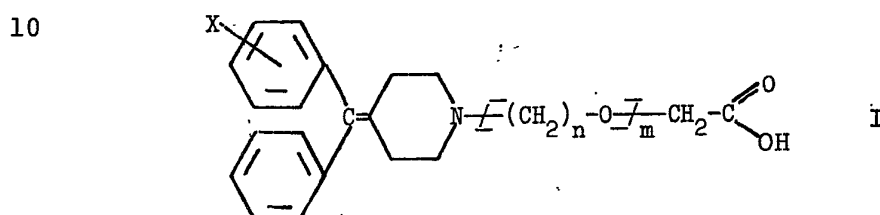
hvor Y er -OH eller -NR₁R₂, hvor R₁ og R₂ hver især er H, alkyl eller phenyl, X er H, halogen eller alkoxy, m er 0, 1 eller 2, og n er 1 eller 2, eller farmaceutisk acceptable salte heraf, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne I og deres farmaceutisk acceptable salte har navnlig antiallergisk, spasmolytisk, antihistaminisk og broncholytisk virkning.

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-eddikesyrer med den i kravet angivne almene formel I eller ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable salte heraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

De omhandlede forbindelser har den almene formel



15 hvori X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, m er 1 eller 2, og n er 1 eller 2, fortrinsvis 2.

20 De foretrukne forbindelser blandt de omhandlede er:

- 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre, smeltepunkt af hydrochloridet: 139-140°C;
- 25 2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]ethoxy]eddikesyre, smeltepunkt af hydrochloridet: 193-194°C;
- 2-[2-[4-[(4-fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyll]ethoxy]-eddikesyre, smeltepunkt: 72-74°C.

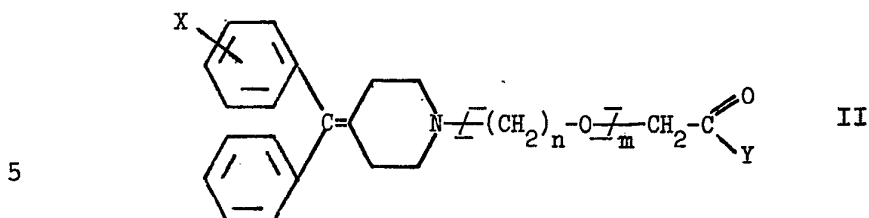
Forbindelserne med formlen I har interessante farmakologiske egenskaber; de er navnlig nyttige som antiallergiske, antihistaminiske, bronchodilatatoriske og antispasmodiske midler.

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

Fra DE-fremlæggesesskrift nr. 2.016.667 kendes med de omhandlede forbindelser nært beslægtede 4-(diphenylmethylen)-piperidiner, der er substitueret ved nitrogenatomet med en eventuelt forgrenet hydroxyalkyl-, hydroxyalkoxyalkyl- eller hydroxyalkoxyalkoxyalkylgruppe, hvor alkyl- og alkoxygrupperne indeholder 1-4 carbonatomer. En typisk repræsentant for disse forbindelser er hydrochloridet af 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]ethanol, der i nævnte fremlæggesesskrift betegnes som forbindelse X. I dette fremlæggesesskrift er der ligeledes beskrevet farmakologiske prøver, som viser disse forbindelsers bronchodilatatoriske, antihistaminiske, vasodilatatoriske og koronardilatatoriske virkninger såvel som deres virkninger på centralnervesystemet. Man har 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.

Den foreliggende opfindelse har til formål at afhjælpe disse ulemper. Til opnåelse heraf tilvejebringes der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen hidtil ukendte piperidinderivater, som foruden en kraftigere antihistaminisk virkning af længere varighed har en forbedret broncholytisk virkning. 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-piperidinyl]-eddikesyrerne med formelen I ved, at man i vandigt eller vandigt-alkoholisk miljø ved hjælp af en uorganisk base hydrolyserer et funktionelt derivat af en 2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]-eddikesyre med formelen:

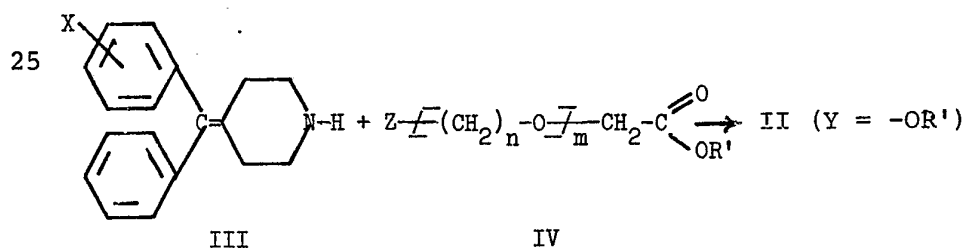


hvor i X, m og n har de ovennævnte betydninger, og Y betegner gruppen -NH_2 eller er en gruppe $\text{-OR}'$, hvor i R' betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, f.eks. en methyl- eller ethylgruppe.

Denne hydrolyse udføres med en uorganisk base, som f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid, i et vandigt eller vandigt-alkoholisk medium, idet alkohol f.eks. er methanol, ethanol eller lignende, ved en temperatur på fra 20°C til reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur.

Esterne med formlen II, hvor i Y' er $\text{-OR}'$, og som anvendes som udgangsmaterialer til fremstilling af de omhandlede syrer med formlen I ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder f.eks.

E.1 Omsætning af en 4-(diphenylmethylen)-piperidin med formlen III med et lavere-alkyl- ω -halogenacetat med formlen IV efter følgende reaktionsskema:



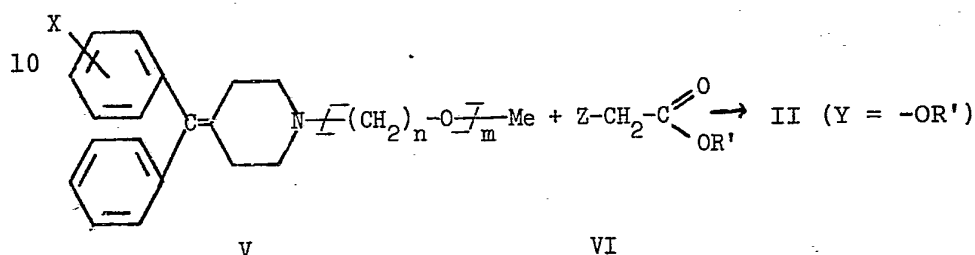
30 hvor i R', X, m og n har de ovennævnte betydninger, og Z er et halogenatom.

R' kan således f.eks. være en methyl- eller ethylgruppe, og Z kan være et chlor- eller bromatom.

35 Denne omsætning udføres almindeligvis ved opvarmning til en temperatur på fra 80 til 150°C i flere timer i et indifferent opløsningsmiddel valgt blandt alifati-

ske 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.

- 5 E.2 Omsætning af et alkalimetalsalt af en ω -[4-(diphenylmethylen)-1-piperidiny]-alkanol med formlen V med et lavere-alkyl-halogenacetat med formlen VI efter følgende reaktionsskema:



- 15 hvori R', X, m og n har de ovennævnte betydninger, Z er et halogenatom, og Me er et alkalimetal.

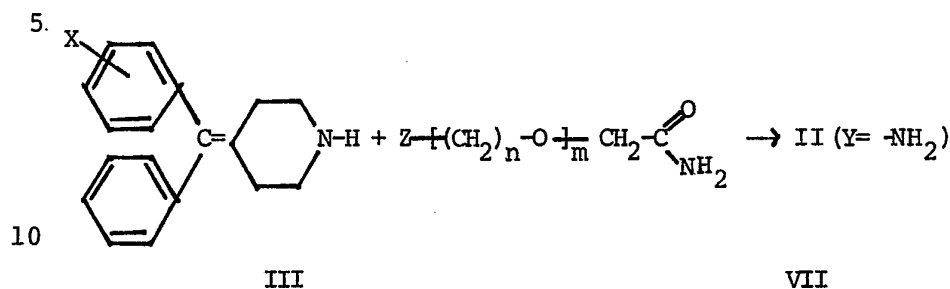
Omsætningen mellem metalsaltet med formlen V og halogenacetatet med formlen VI udføres i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur på fra 0°C op til reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur.

- 20 Det ved denne omsætning anvendte alkalimetalsalt kan fremstilles in situ ved omsætning af en passende ω -[4-(diphenylmethylen)-1-piperidiny]-alkanol med et alkalimetallhydrid, sædvanligvis natriumhydrid, i et indifferent opløsningsmiddel, f. eks. toluen, xylene eller dimethylformamid.

Fremstillingen af alkanolerne med formlen V, hvori Me er et hydrogenatom, er beskrevet i DE-fremlæggelses-skrift nr. 2.016.667.

Amiderne med formlen II, hvori Y er gruppen -NH₂, og som anvendes som udgangsmaterialer til fremstilling af syrerne med formlen I ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, f. eks.:

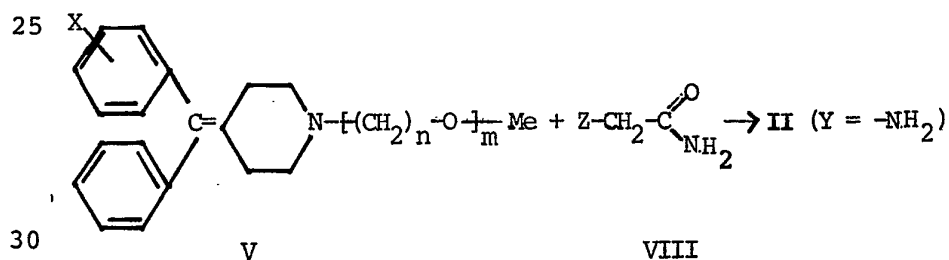
A.1. Omsætning af en 4-(diphenylmethylen)-piperidin med formelen III med et ω -halogenacetamid med formelen VII efter følgende reaktionsskema:



hvor X , m og n har de ovennævnte betydninger, og Z er et halogenatom.

Denne omsætning udføres almindeligvis ved opvarmning af reaktionsblandingen 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.

A.2. Omsætning af et alkalimetalsalt af en ω -[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyll]-alkanol med formelen V med et 2-halogenacetamid med formelen VIII efter følgende reaktionsskema:



hvor X , m og n har de ovennævnte betydninger, Z er et halogenatom, og Me er et alkalimetal.

Omsætningen mellem metalsaltet med formelen V og halogenacetamidet med formelen VIII udføres i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur på fra 0°C op til reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Udtrykket "ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable salte" som anvendt heri betyder ikke blot syreadditionssaltene af syrerne med formlen I med farmaceutisk acceptable syrer, såsom eddikesyre, citronsyre, 5 ravsyre, ascorbinsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre og phosphorsyre, men også de farmaceutisk acceptable salte af syrerne med formlen I, såsom metal-salte, f.eks. natrium- og kaliumsaltene, ammoniumsaltene, aminsaltene og aminosyresaltene.

10 Disse farmaceutisk acceptable salte kan fremstilles ud fra forbindelser med formlen I ved kendte fremgangsmåder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen og fremstillingen af udgangsmaterialerne belyses nærmere ved hjælp af 15 de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling af estere med formlen II.

1.1. Ethyl-2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl)-ethoxy]ethoxy]-acetat fremgangsmåde E.2).

20 En opløsning af 207,6 g (0,616 mol) 2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]-ethanol i 1,2 liter vandfrit toluen afkøles til ca. 10°C. Hertil sættes der portionsvis 17,5 g (0,729 mol) natriumhydrid (opnået 25 ud fra 35 g af en 50% suspension af natriumhydrid i paraffin, og som er blevet vasket 3 gange med vandfrit toluen).

Reaktionsblandingen opvarmes langsomt til ca. 40°C og holdes ved denne temperatur i 2 timer. Den afkøles 30 derefter til 0°C under en nitrogenatmosfære, og under opretholdelse af denne temperatur indføres der 122 g (0,73 mol) ethylbromacetat. Den indledende reaktion er voldsom. Efter endt tilsætning holdes reaktionsblandingen ved 40°C i 4 timer og afkøles derefter igen til stue- 35 temperatur. Reaktionsblandingen filtreres, og bundfaldet vaskes med en lille mængde toluen. Efter inddampning af filtratet opnås 345,6 g remanens, der er ethyl-2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-ace-

tat. Dette anvendes derefter som sådant i eksempel 3.1 uden yderligere rensning.

1.2. Produktet ifølge eksempel 1.1 kan også opnås under følgende betingelser (fremgangsmåde E.1):

En blanding af 24,93 g 4-(diphenylmethylen)-piperidin, 32 g ethyl-[2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetat og 18 g vandfrit natriumcarbonat i 80 ml xylen opvarmes i 20 timer til en temperatur på fra 90 til 110°C. Det opnåede bundfald frafiltreres. Filtratet ekstraheres med fortyndet vandig saltsyre, og den vandige fase gøres alkalisk med en koncentreret vandig opløsning af natriumhydroxid og ekstraheres med benzen. Benzenfasen inddampes i vakuum, og den opnåede esterremanens anvendes som sådan i eksempel 3.2 uden yderligere rensning.

Det ved denne syntese anvendte ethyl-[2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetat fremstilles på følgende måde: En kold opløsning af 100 g [2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetonitril i 500 ml ethanol mættes med gasformigt hydrogenchlorid. Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer, efterfulgt af destillation. Udbyttet er 81,2% af det teoretiske, og produktet har et kogepunkt på 146-148°C/20 mbar.

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

Denne ester fremstilles ved den i eksempel 1.2 beskrevne fremgangsmåde, idet man går ud fra ethyl-(2-chlorethoxy)-acetat og 4-(diphenylmethylen)-piperidin. Den isoleres ikke, men anvendes som sådan, uden yderligere rensning, til fremstilling af den tilsvarende syre (se eksempel 3.3).

Eksempel 2

Fremstilling af amider med formel II.

2.1. 2-[2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-acetamid (fremgangsmåde A.1).

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 frafiltreres, 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 over vandfrit kaliumcarbonat, og benzenet afdampes i vakuum. Det opnåede 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyloxy]ethoxy]-acetamid anvendes som sådant til fremstillingen af den tilsvarende syre (se eksempel 3.4).

Det ved denne syntese anvendte 2-[2-(2-chlorethoxy)ethoxy]-acetamid fremstilles ved den i britisk patentskrift nr. 1.357.547 beskrevne fremgangsmåde. Udbyttet er 77% af det teoretiske, smp. 51-53°C.

2.2. De følgende forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2.1:

20 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyloxy]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Udbytte 65% af det teoretiske, smp. 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,

25 total Cl 16,83

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

total Cl 16,51

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

30 Udbytte 93% af det teoretiske.

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

beregnet: N 6,53, Cl 8,63

fundet : 5,59, 8,74

Massespektrum: molekular ion M^+ ved 428 m/e.

35 2-[2-[4-[(2-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyloxy]ethoxy]-acetamid-hydrochlorid.

Udbytte 86% af det teoretiske, smp. 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,
total Cl 16,82

5 fundet : C 62,56, H 6,29, N 6,52, Cl^- 8,17,
total Cl 16,79

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

Udbytte 65% af det teoretiske, smp. 118-119°C.

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

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

fundet : 71,66, 6,93, 7,53

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

15 Udbytte 47% af det teoretiske, smp. 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

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

20 Eksempel 3

Fremstilling af syrer med formlen I.

3.1. 2-[2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

345,6 g af den i eksempel 1.1 opnåede ester opløses i 0,9 liter ethanol. Denne opløsning sættes ved 20°C til en opløsning indeholdende 288 g kaliumhydroxid i 1,5 liter vand. Alkoholen afdestilleres op til en temperatur på 98°C (kolonnetemperatur). Reaktionsblandingen inddampes derefter til tørhed, og remanensen omrøres i vandfrit toluen. Der opnås to faser og en lille mængde fast stof. Toluenefasen isoleres og inddampes. Der opnås 291,5 g remanens. Denne opløses i 1,5 liter isopropylalkohol, hvortil der ved 20°C sættes 137 ml af en 4,91 N alkoholisk opløsning af saltsyre. Opløsningen inddampes til tørhed, og remanensen omkrystalliseres af acetonitril og derefter af isopropylalkohol. På denne måde opnås der 104 g 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

10

Udbytte 39% af det teoretiske, smp. 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

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

- 5 3.2. Den i eksempel 3.1 opnåede syre kan også fremstilles ud fra den i eksempel 1.2 fremstillede tilsvarende ester.

Den i eksempel 1.2 opnåede esterremanens opløses, efter inddampning i vakuum, i 100 ml ethanol og 23 ml
10 3,95 N natriumhydroxidopløsning. Efter kogning under tilbagesvaling i 1,5 timer neutraliseres reaktionsblandingen med 20,7 ml 4,38 N saltsyre, og ethanolet afdampes i vakuum. Remanensen ekstraheres med dichlormethan, og efter tørring over vandfrit natriumsulfat inddampes
15 den organiske fase til tørhed. Remanensen omrøres i 1 time i 100 ml ethylacetat og henstilles derefter til krystallisation. Der opnås 13,4 g 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre. Udbytte 67,5% af det teoretiske, smp. 120-123°C.

- 20 3.3. Den følgende forbindelse fremstilles ved den i eksempel 3.2 beskrevne fremgangsmåde.
2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

- 25 Denne forbindelse fremstilles ud fra den i eksempel 1.3 opnåede ester.

Udbytte 71% af det teoretiske, smp. 193-194°C.

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

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

- 30 fundet : 67,37, 6,78, 3,56, 8,93

3.4. 2-[2-[2-[4-(Diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre.

- Den i eksempel 2.1 opnåede amidremanens opløses i 120 ml ethanol. Dertil sættes 60 ml 3,95 N vandig natriumhydroxidopløsning, og reaktionsblandingen koges i
35 1,5 timer. Efter afkøling neutraliseres den ved tilsætning af 54 ml 4,38 N saltsyre, hvorefter ethanolet afdampes i vakuum. Den opnåede opløsning ekstraheres med

dichlormethan, tørres over vandfrit natriumsulfat og indampes til tørhed. Remanensen omrøres med 150 ml ethylacetat og henstilles til krystallisation. Der opnås 38 g 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyloxy]ethoxy]-eddikesyre. Det opnåede produkt er identisk med det i eksempel 3.2 fremstillede.

Udbytte 80% af det teoretiske, smp. 121-123°C.

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

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

3.5. De følgende forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge eksempel 3.4 ved hydrolyse af det i eksempel 2.2 fremstillede tilsvarende amid:

15 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyloxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

Udbytte 70% af det teoretiske, smp. 166-168°C.

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

beregnet: C 62,56, H 5,96, N 3,31 Cl^- 8,39, total Cl 16,78
 20 fundet : 62,51, 6,09, 3,43, 8,39, 16,54

2-[2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyloxy]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre.

Udbytte 80% af det teoretiske, smp. 112-115°C.

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

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

Massespektrum: molekular ion M^+ ved 429 m/e.

Det tilsvarende hydrochlorid smelter ved 105-108°C (dekomponering).

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

beregnet: Cl^- 7,60, total Cl 15,20
 fundet : 6,99, 15,20

2-[2-[4-[(2-Chlorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyloxy]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

35 Udbytte 94% af det teoretiske, smp. 198-200°C.

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

beregnet: C 62,56, H 5,96, N 3,31 Cl^- 8,39, total Cl 16,78
 fundet : 62,51, 5,80, 3,30, 8,35, 17,36

2-[2-[4-[(4-Fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddikesyre.

Udbytte 96% af det teoretiske, smp. 72-74°C.

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

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

fundet : C 71,05, H 6,05, N 3,90

Massespektrum: molekular ion M^+ ved 369 m/e.

2-[2-[4-[(4-methoxyphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyl]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid.

10 Udbytte 65% af det teoretiske, smp. 184-187°C (dekomponering).

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

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

15 fundet : 66,27, 6,79, 3,51, 8,44.

B. Farmakologi.

De følgende forbindelser blandt de omhandlede underkastedes farmakologisk afprøvning og gav de nedenfor beskrevne resultater:

20 2-[2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid (forbindelse A, fremstillet i eksempel 3.1);

2-[2-[4-(diphenylmethylen)-1-piperidinyl]ethoxy]-eddikesyre-hydrochlorid (forbindelse B, fremstillet i eksempel 3.3);

25 2-[2-[4-[(4-fluorphenyl)phenylmethylen]-1-piperidinyl]-ethoxy]-eddikesyre (forbindelse C, fremstillet i eksempel 3.5).

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

1. Antihistaminisk virkning.

35 Denne virkning målt på marsvin ved den metode, der er angivet af H. Konzett og R. Roessler (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 195, (1940), 71-74), og sammenlignedes med virkningen af theophyllin

samt af forbindelse X fra DE-fremlæggeskrift nr. 2.016.667.

Anæstetiserede og kurariserede marsvin underkastes kunstig ventilering. Det endotracheale tryk registreres. 5 Gentagne bronchiale spasmer fremkaldes ved successive og progressive intravenøse injektioner af histamin.

Prøveforbindelserne administreres også intravenøst.

Nedenstående tabel viser de doser af forbindelser- 10 ne (i $\mu\text{g/kg}$), der i gennemsnit for det totale antal dyr hindrer 50% af de fremkaldte bronchospasmer:

Tabel

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>Dosis i $\mu\text{g/kg}$</u>
15 Theophyllin	2650
X	70
A	47
B	37
C	58

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

Denne prøve har desuden vist, at nogle af forbindelserne administreret i en enkelt dosis har en antihistaminisk virkning af lang varighed. Således har forbindelse A, administreret intravenøst til marsvin i en dosis på 0,1 mg/kg, endnu en antihistaminisk virkning på 61% efter 60 minutter. I modsætning hertil har forbindelse 25 se X, administreret i den samme dosis, ikke mere nogen antihistaminisk virkning (0%) allerede efter 30 minutter.

Den antihistaminiske virkning af forbindelse A er således af længere varighed end virkningen af forbindelse X.

35

2. Broncholytisk virkning.

Denne virkning bestemmes på hunde ved hjælp af "pilocarpinhund"-prøven (se J. Mead og J.L. Whittenber-

ger, J. appl. Physiol. 5, (1953), 779-796) og J. Lulling et al., Med. Pharmacol. Exp., 16 (1967), 481-495).

Anæstetiserede og kurariserede hunde underkastes kunstig ventilering. Det endotracheale tryk registreres.
5 En konstant respirationsspasme fremkaldes ved kontinuerlig intravenøs perfusion af pilocarpin. Prøveforbindelserne administreres også intravenøst.

I en dosis på 320 µg/kg bevirker forbindelse A, i gennemsnit for det totale antal dyr, der underkastes prø-
10 ven, en formindskelse på 57% af intensiteten af den fremkaldte spasme.

Til sammenligning bevirker theophyllin injiceret i den tidobbelte dosis på 3200 µg/kg kun en formindskelse af intensiteten af den fremkaldte spasme på 35%.
15 Forbindelse X, i en dosis på 320 µg/kg, formindsker kun den fremkaldte spasme med 45%.

Det fremgår således, at forbindelse A har en broncholytisk virkning, der er virkningen af theophyllin og af forbindelse X klart overlegen.

20

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

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

Progressive doser af prøveforbindelserne administreres intraperitonealt til grupper på 3 hanmus (legemsvægt 18 til 22 g), og dyrenes generelle adfærd observeres efter kendte kriterier. De anvendte referenceforbindelser er følgende:

- hydroxyzin = 1-(p-chlor-α-phenylbenzyl)-4-(2-hydroxyethoxyethyl)-piperazin,
- oxazepam = 7-chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-
35 1,4-benzodiazepin-2-on.

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

15

Tabel

<u>Prøveforbindelse</u>	<u>"Tranquilliserende" dosis (i mg/kg)</u>
Hydroxyzin	27
Oxazepam	2,6
5 X	19,5
A	130
B	105
C	110

Det fremgår af denne tabel, at de omhandlede
 10 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
 15 toksicitet, bestemt ved intraperitoneal administrering på mus (den dosis, der fremkalder døden hos to dyr ud af tre), er angivet i nedenstående tabel:

Tabel

20	<u>Prøveforbindelse</u>	<u>Toksicitet (i mg/kg)</u>
	X	83,6
	A	432
	B	233
	C	369

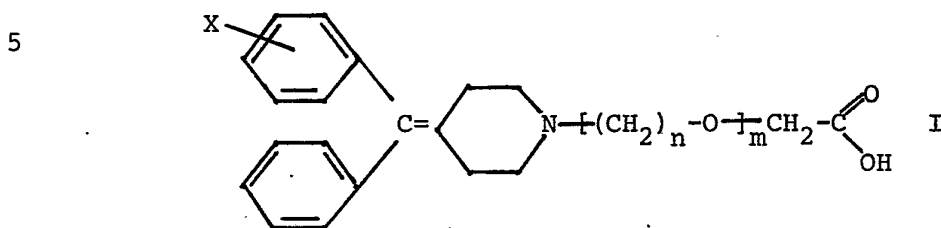
25 Det fremgår klart, at de omhandlede forbindelser ved denne prøve er langt mindre toksiske end forbindelse X.

30 4. Toksicitet.

De omhandlede forbindelser har en meget lav toksicitet. Toksiciteten LD₅₀ (i mg/kg) bestemmes ved oral administrering til rotter og mus. I tilfælde af forbindelse A er denne toksicitet således henholdsvis 1903
 35 mg/kg hos rotter og 959 mg/kg hos mus. I modsætning hertil er denne toksicitet for forbindelse X henholdsvis 431 mg/kg hos rotter og 246 mg/kg hos mus. Forbindelse X er således ca. 4 gange mere toksisk.

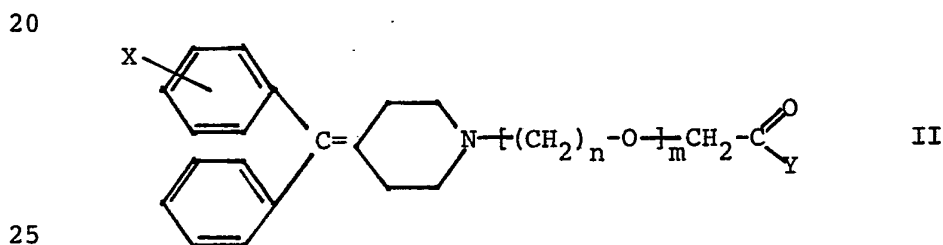
P A T E N T K R A V

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



hvor X betegner et hydrogenatom, et halogenatom eller
en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer,
m er 1 eller 2, og
n er 1 eller 2,

15 eller ikke toksiske, farmaceutisk acceptable salte heraf,
k e n d e t e g n e t ved, at man i vandigt eller
vandigt-alkoholisk miljø ved hjælp af en uorganisk base
hydrolyserer et funktionelt derivat af en 2-[4-(diphenyl-
methylen)-1-piperidinyll]-eddikesyre med formlen



hvor X, m og n har de ovennævnte betydninger, og
Y betegner gruppen -NH_2 eller en gruppe $\text{-OR}'$, hvor R'
betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, hvorefter
man om ønsket omdanner en således opnået 2-[4-(diphe-
30 nylmethylen)-1-piperidinyll]-eddikesyre med formlen I
til et ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabelt salt
heraf.

Fremdragne publikationer:

DE fremlægelsesskrift nr. 2016667.