

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Dezember 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/102743 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07B 59/00**, (74) **Anwalt: SCHUBERT, Klemens**; Neue Promenade 5, C07D 211/46, A61K 31/445, A61P 13/10 10178 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02260 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Juni 2002 (17.06.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 29 832.3 17. Juni 2001 (17.06.2001) DE
- (71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BEROLINA DRUG DEVELOPMENT AB** [SE/SE]; Sjödal Gard, Sjödalavägen 85, S-23335 Svedala (SE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **ALKEN, Rudolf-Giesbert** [DE/DE]; Schillerstrasse 86, 16341 Zepernick (DE). **ROITHER, Johann** [AT/AT]; Andreas-Hofer-Gasse 38/5, A-2340 Mödling (AT). **HÜBNER, Wolf-Dietrich** [DE/DE]; Hildegardstrasse 25, 10715 Berlin (DE). **HRA-CHOWINA, Werner** [AT/AT]; Viktor-Kaplan-Strasse 5 C, A-2362 Biedermannsdorf (AT). **STABINGIS, Thomas** [DE/DE]; Schweidnitzer Strasse 2, 10709 Berlin (DE).
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** DEUTERATED N-SUBSTITUTED AND  $\alpha$ -SUBSTITUTED DIPHENYLALKOXY ACETIC ACID AMINO ALKYL ESTERS AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) **Bezeichnung:** DEUTERIERTE N- UND ALPHA-SUBSTITUIERTE DIPHENYLALKOXYESSIGSÄUREAMINOALKYLESTER SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) **Abstract:** The invention relates to deuterated N-substituted  $\alpha, \alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -alkoxy acetic acid amino alkyl esters and to their physiologically compatible salts. The invention also relates to the use of deuterated N-substituted  $\alpha, \alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -alkoxy acetic acid amino alkyl esters for treating hypertonic functional states in the area of the urinary bladder and for producing medicaments used in the treatment of hypertonic functional states in the area of the urinary bladder. The invention additionally relates to pharmaceutical preparations containing N-substituted  $\alpha, \alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -alkoxy acetic acid amino alkyl esters and to the physiologically compatible salts thereof for treating hypertonic functional states in the area of the urinary bladder in addition to pharmaceutically compatible adjuvants and/or additives.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung offenbart deuterierte N-substituierte  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl- $\alpha$ -alkoxyessigsäureaminoalkylester sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung deuterierter N-substituierter  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl- $\alpha$ -alkoxyessigsäureaminoalkylester, zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase sowie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase. Außerdem offenbart die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend deuterierte N-substituierte  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl- $\alpha$ -alkoxyessigsäureaminoalkylester sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

WO 02/102743 A2

**Deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenyl-  
alkoxyessigsäureaminoalkylester sowie diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel**

5

Die Erfindung betrifft deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

10

Ein bekannter Vertreter der N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester ist das Propiverin (DD 106643, DD 139212 und DE 2937489). Diese Verbindung wird zur Behandlung von Detrusorhyperaktivität eingesetzt.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester bereitzustellen, die gegenüber den bereits bekannten Verbindungen verbesserte pharmokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen.

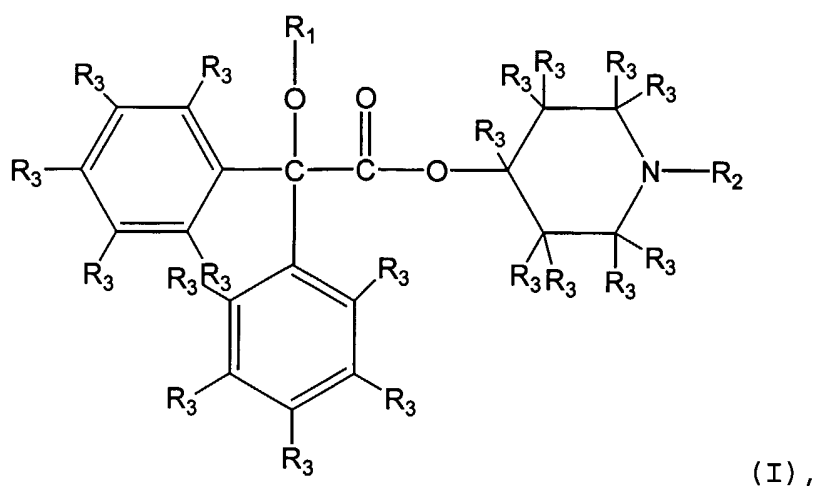
20

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester wesentlich bessere pharmokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen als die undeuterierten Verbindungen.

25

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe also gelöst durch die Bereitstellung deuterierter N- und  $\alpha$ -substituierter Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester der allgemeinen Formel I

30



worin

5  $R_1$  Wasserstoff, Deuterium, einen n-Propylrest oder einen einfach, mehrfach oder einen perdeuterierten n-Propylrest darstellt,

$R_2$  Sauerstoff, eine Methylgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trideuteromethylgruppe ist und

10  $R_3$  unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wobei mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $R_3$  unabhängig voneinander Deuterium ist oder Deuterium enthält, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15 Besonders bevorzugt sind dabei erfindungsgemäße deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester

worin

$R_1$  einen n-Propylrest oder einen einfach, mehrfach oder einen perdeuterierten n-Propylrest darstellt,

20  $R_2$  eine Methylgruppe oder eine Mono-, Di- oder Trideuteromethylgruppe ist und

$R_3$  unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wobei mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $R_3$  unabhängig voneinander Deuterium ist oder Deuterium enthält,

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiterhin sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester,

worin

- 5  $R_1$  einen n-Propylrest oder einen einfach, mehrfach oder einen perdeuterierten n-Propylrest darstellt,  
 $R_2$  Sauerstoff ist,  
 $R_3$  unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wobei  
mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $R_3$  unabhängig von-  
10 einander Deuterium ist oder Deuterium enthält,  
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind folgende erfindungsgemäß deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester:

- 15 2,2-Diphenyl-2-(d-hydroxy)essigsäure-(N-methyl-4-piperidiny)-ester,
- 20 2,2-Diphenyl-2-hydroxyessigsäure-(N-trideuteromethyl-4-piperidiny)-ester,
- 2,2-Diphenyl-2-(d-hydroxy)essigsäure-(N-oxido-4-piperidiny)-ester,
- 25 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(d-hydroxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidiny)ester,
- 30 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-hydroxyessigsäure-(N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidiny)ester,
- 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-perdeuteropiperidiny)ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-methyl-4-piperidinyl)ester,

5 2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-monodeuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

10 2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-dideuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-piperidinyl)ester,

15 2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-(N-methyl-4-piperidinyl)ester,

20 2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-(N-monodeuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

25 2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-(N-dideuteromethyl-4-piperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-piperidinyl)ester,

30 2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-methyl-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

35

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-monodeuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

5 2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-dideuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

10 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl)ester,

15 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-perdeuteropiperidinyl)-ester,

20 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-methyl-4-piperidinyl)ester und

25 2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-piperidinyl)ester.

Bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester sowie deren physiologisch verträgliche Salze, zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase.

35 Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester sowie deren physiologisch verträgliche Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur

Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase.

5 Insbesondere bevorzugt sind pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die erfindungsgemäßen deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung hypertoner Funktionszustände der Harnblase neben  
10 pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen zur percutanen und/oder transdermalen Applikation von erfindungsgemäßen deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylestern sowie deren physiologisch verträgliche Salze  
15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester ist an sich bekannt und kann wie in DD 106643 beschrieben erfolgen.  
20

Dazu wird Benzilsäuremethylester in Gegenwart einer katalytisch wirkenden starken Base mit einem N-substituierten Aminolkohol unter gleichzeitiger azeotroper Entfernung von Methanol umgeestert und durch Reaktion mit Thionylchlorid in die  $\alpha$ -Chlorverbindung überführt. Die Halogenverbindung wird mit einem Alkohol Wasser oder D<sub>2</sub>O zur Reaktion gebracht und ergibt nach einer Reaktionszeit von bis  
25 zu 10 Stunden den gewünschten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester in Form seines Säurechlorids.  
30

35 So erfolgt die Herstellung der deuterierten Verbindungen

gangsstoffe wie d-Benzilsäuremethylester, deuterierten N-substituierten Aminoalkoholen oder wie in Ausführungsbeispiel 1 beschrieben durch die Umsetzung der  $\alpha$ -Chlorverbindung mit deuteriertem Alkohol.

5  
Übliche physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, 10 Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoessäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 15 (1977) beschrieben.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen 20 in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur 25 besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden. 30

Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base überführt werden. 35 Von der freien Base lassen sich durch Umsetzung mit

chen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder

wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

5

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Tioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

10

15

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

20

25

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel zur percutanen Application ist dem Fachmann bekannt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel zur transdermalen Applikation werden die an sich bekannten Hilfs-

35

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's  
5 Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

10 Die so hergestellten Arzneimittel können zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase. Zu den Symptomen zählen hierbei unkontrollierter Urinabgang (Enuresis), krankhaft häufiges Wasserlassen (Urge-  
15 Inkontinenz) und schmerzhafte Blasenkrämpfe (Tenesmen).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen gegenüber den im Stand der Technik bekannten Verbindungen, welche kein Deuterium tragen eine Reihe von Vorteilen auf. Durch die  
20 Deuterierung wird zum einen die Metabolisierung im Organismus verändert. Insbesondere wird die Hydroxylierung am Phenylrest erschwert, was zu einem verminderten First-pass-Effekt führt. Hierdurch ist es möglich, die Dosierung zu verändern und länger wirkende Zubereitungen zu  
25 cshaffen, welche auch in Form von Depotzubereitungen die Compliance verbessern können.

Daneben ist auch die Pharmakodynamik verändert, weil die deuterierten Verbindungen völlig andere Hydrathüllen aus-  
30 bilden, so dass die Verteilung im Organismus sich von der der undeuterierten Verbindungen deutlich unterscheidet.

Damit ist es möglich, völlig neuartige Zubereitungsformen zu entwickeln.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung:

5

#### Beispiel 1

Herstellung von  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Diphenyl-d7-propyl-oxyessigsäure-1-methylpiperidyl-4-esterhydrochlorid

- 10 24,2 g Benzilsäuremethylester, 0,05 g Natrium (in 3 ml Methanol gelöst) und 11,75 g N-Methyl-4-Piperidinol werden in einem Lösemittelgemisch aus 80 ml Toluol und 200 ml Benzol unter Rühren für 4 Stunden auf 110 °C erhitzt. Während dieser Zeit werden ca. 32 ml Methanol-Azeotrop
- 15 abdestilliert. Nachfolgend werden weitere 65 bis 70 ml Methanol-Azeotrop abdestilliert und das abgetrennte Lösemittel durch reines Toluol. Es werden 0,1 ml Dimethylformamid zugesetzt und nach Aufheizen der Lösung auf 100 bis 105 °C werden unter Rühren 13,2 g Thionylchlorid innerhalb von einer Stunde hinzugefügt. Es setzt eine SO<sub>2</sub>- / HCl-Entwicklung ein und die Reaktionstemperatur sinkt auf 90 bis 85 °C ab. Sobald die Auskristallisation von  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Diphenyl- $\alpha$ -chloroessigsäure-1-methyl-piperidyl-4-
- 20 esterhydrochlorid beginnt, wird vorsichtig, der Gasentwicklung angepasst, bis auf 110 °C aufgeheizt und mit ansteigendem Wasserstrahlvakuum überschüssiges Thionylchlorid und Lösemittel so weit wie möglich entfernt. Unter Rühren werden 15 ml d9-n-Propanol hinzugefügt und das restliche Toluol azeotrop abdestilliert, bis die Innentemperatur 100 °C erreicht. Der Reaktionsansatz wird für 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei ein Temperaturabfall auf ca. 93 °C eintritt. Nach Entfernen von 50 bis 60 ml Chlorwasserstoff und wasserhaltigen n-Propanol wird Aktivkohle hinzugegeben und die Lösung heiß filtriert.
- 35 Anschließend wird die Lösung abgekühlt, das Produkt ab-

filtriert und mit wenig n-Propanol gewaschen und getrocknet.

Aus der Mutterlauge wird durch Zugabe von n-Hexan weiteres Produkt erhalten, das mit wenig Aktivkohle aus einer  
5 geringen Menge n-Propanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 34,52 g; 84 %

Schmelzpunkt: 212 - 217 °C

10 berechnet

C: 67,22 %, H: 9,07 %, N: 3,41 %

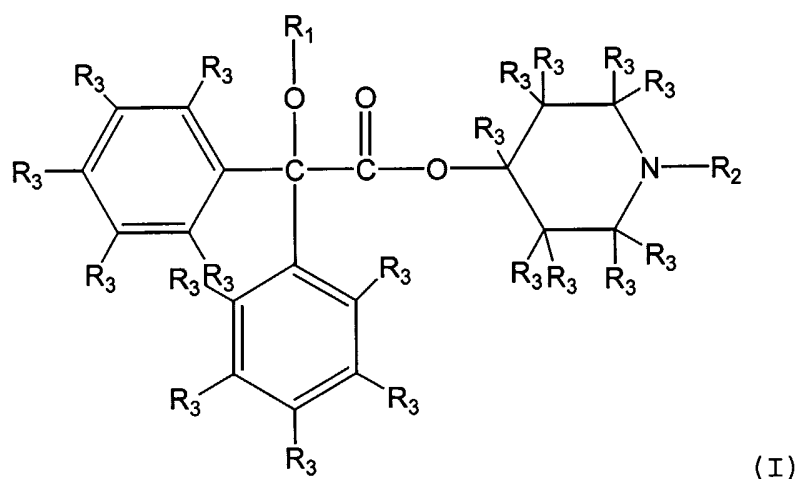
gefunden

C: 67,24 %, H: 9,04 %, N: 3,42 %

15

## Patentansprüche

- 5     1. Deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyes-  
sigsäureaminoalkylester der allgemeinen Formel I



10     worin  
        $R_1$  Wasserstoff, Deuterium, einen n-Propylrest oder  
       einen einfach, mehrfach oder einen perdeuterierten n-  
       Propylrest darstellt,

15      $R_2$  Sauerstoff, eine Methylgruppe oder eine Mono-, Di-  
       oder Trideuteromethylgruppe ist und

$R_3$  unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wo-  
       bei mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$  oder  $R_3$  unabhän-  
       gig voneinander Deuterium ist oder Deuterium enthält,

20

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyes-

maß Anspruch 1,

worin

5 R<sub>1</sub> einen n-Propylrest oder einen einfach, mehrfach  
oder einen perdeuterierten n-Propylrest darstellt,

R<sub>2</sub> eine Methylgruppe oder eine Mono-, Di- oder Tri-  
deuteromethylgruppe ist und

10 R<sub>3</sub> unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wo-  
bei mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> unabhän-  
gig voneinander Deuterium ist oder Deuterium enthält,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

3. Deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyes-  
sigsäureaminoalkylester der allgemeinen Formel I ge-  
mäß Anspruch 1,

20

R<sub>1</sub> einen n-Propylrest oder einen einfach, mehrfach  
oder einen perdeuterierten n-Propylrest darstellt,

R<sub>2</sub> Sauerstoff ist,

25

R<sub>3</sub> unabhängig voneinander H oder Deuterium sind, wo-  
bei mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> unabhän-  
gig voneinander Deuterium ist oder Deuterium enthält,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

4. Deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyes-  
sigsäureaminoalkylester gemäß Anspruch 1, nämlich:

2,2-Diphenyl-2-(d-hydroxy)essigsäure-(N-methyl-4-  
35 piperidiny1)-ester,

2,2-Diphenyl-2-hydroxyessigsäure- (N-trideuteromethyl-4-piperidinyl) -ester,

5 2,2-Diphenyl-2- (d-hydroxy) essigsäure- (N-oxido-4-piperidinyl) -ester,

2,2-Bis (pentadeuterophenyl) -2- (d-hydroxy) essigsäure- (N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl) ester,

10 2,2-Bis (pentadeuterophenyl) -2-hydroxyessigsäure- (N-trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidinyl) ester,

15 2,2-Bis (pentadeuterophenyl) -2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-oxido-4-perdeuteropiperidinyl) ester,

2,2-Diphenyl-2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-methyl-4-piperidinyl) ester,

20 2,2-Diphenyl-2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-trideuteromethyl-4-piperidinyl) ester,

2,2-Diphenyl-2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-monodeuteromethyl-4-piperidinyl) ester,

25 2,2-Diphenyl-2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-dideuteromethyl-4-piperidinyl) ester,

30 2,2-Diphenyl-2- (perdeuteropropyloxy) essigsäure- (N-oxido-4-piperidinyl) ester,

2,2-Diphenyl-2- (3,3,3-trideuteropropyloxy) essigsäure- (N-methyl-4-piperidinyl) ester,

35 2,2-Diphenyl-2- (3,3,3-trideuteropropyloxy) essigsäure-

2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-  
(N-monodeuteromethyl-4-piperidiny) ester,

5 2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-  
(N-dideuteromethyl-4-piperidiny) ester,

2,2-Diphenyl-2-(3,3,3-trideuteropropoxy)essigsäure-  
(N-oxido-4-piperidiny) ester,

10

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-  
methyl-4-perdeuteropiperidiny) ester,

15

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-  
trideuteromethyl-4-perdeuteropiperidiny) ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-  
monodeuteromethyl-4-perdeuteropiperidiny) ester,

20

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-  
dideuteromethyl-4-perdeuteropiperidiny) ester,

2,2-Diphenyl-2-(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-  
oxido-4-perdeuteropiperidiny) ester,

25

2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-  
(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-trideuteromethyl-  
4-perdeuteropiperidiny) ester,

30

2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-  
(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-  
perdeuteropiperidiny)-ester,

35

2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-  
(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-methyl-4-

2,2-Bis(pentadeuterophenyl)-2-  
(perdeuteropropoxy)essigsäure-(N-oxido-4-  
piperidiny)ester.

5

5. Verwendung der deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase.

10

6. Verwendung der deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase.

15

7. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend deuterierte N- und  $\alpha$ -substituierte Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylester gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung hypertoner Funktionszustände der Harnblase neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

20

25

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur percutanen und/oder transdermalen Applikation von deuterierten N- und  $\alpha$ -substituierten Diphenylalkoxyessigsäureaminoalkylestern gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30