



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 211/22  
C 07 D 401/06  
C 07 D 409/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

629 191

21 Gesuchsnummer: 948/81

62 Teilgesuch von: 4853/76

22 Anmeldungsdatum: 15.04.1976

30 Priorität(en): 16.04.1975 US 568439

24 Patent erteilt: 15.04.1982

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1982

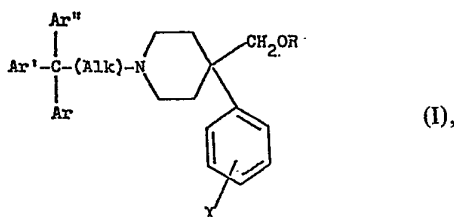
73 Inhaber:  
G.D. Searle & Co., Chicago/IL (US)

72 Erfinder:  
Gilbert William Adelstein, Evanston/IL (US)  
Esam Zafer Dajani, Buffalo Grove/IL (US)  
Chung Hwai Yen, Skokie/IL (US)

74 Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

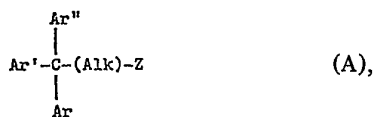
54 Verfahren zur Herstellung von 1-(Triarylalkyl)-4-phenylpiperidinderivaten.

57 Verbindungen der allgemeinen Formel I

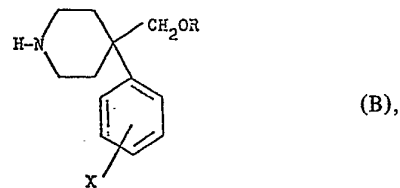


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, sowie deren Säureadditionssalze werden erhalten, indem man ein

Halogenid der allgemeinen Formel A



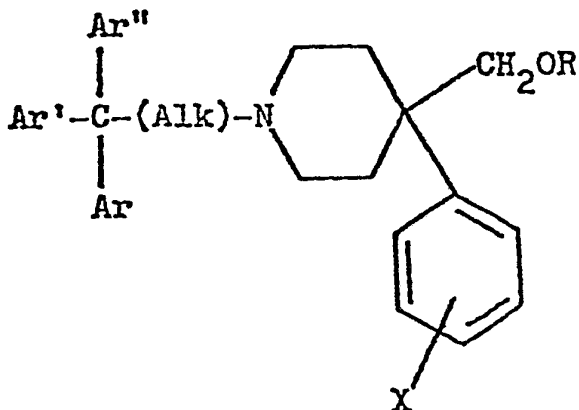
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säureakzeptors mit einem Amin der allgemeinen Formel B



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt und erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in deren Säureadditionssalze überführt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sind wirksame Mittel gegen Durchfall, die nur eine sehr geringe oder gar keine analgetische Wirkung zeigen.

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:



worin

Alk eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

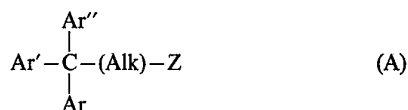
Ar und Ar' Phenylreste oder durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogenatome substituierte Phenylreste darstellen,

Ar'' einen Phenylrest, einen durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen substituierten Phenylrest, einen Pyridylrest oder einen Thienylrest darstellt,

X ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und

R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt,

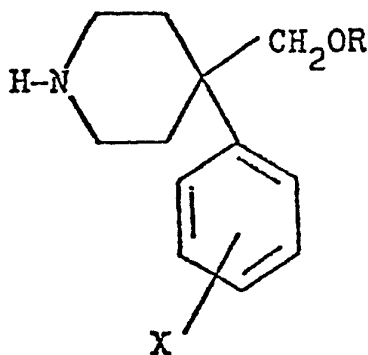
sowie deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel A:



worin

Alk, Ar, Ar' und Ar'' die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, und

Z ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säureakzeptors mit einer Verbindung der allgemeinen Formel B:



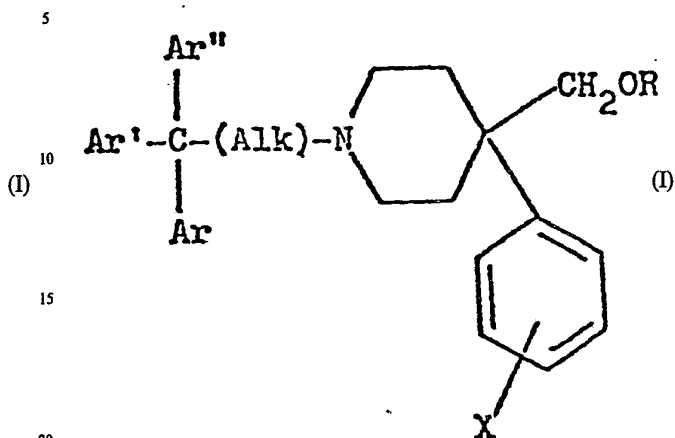
worin

R und X die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in deren Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-(3,3,3-Triphenylpropyl)-4-phenyl-4-hydroxymethylpiperidin, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,3,3-Triphenylpropylchlorid mit 4-Phenyl-4-hydroxymethylpiperidinhydrochlorid umsetzt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(Triarylalkyl)-4-phenylpiperidinderivaten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:



worin

Alk eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;

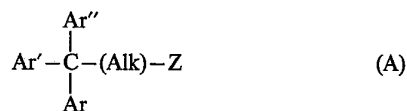
Ar und Ar' Phenylreste oder durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogenatome substituierte Phenylreste darstellen,

Ar'' einen Phenylrest, einen durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogenatomen substituierten Phenylrest, einen Pyridylrest oder einen Thienylrest darstellt,

X ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und

R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt,

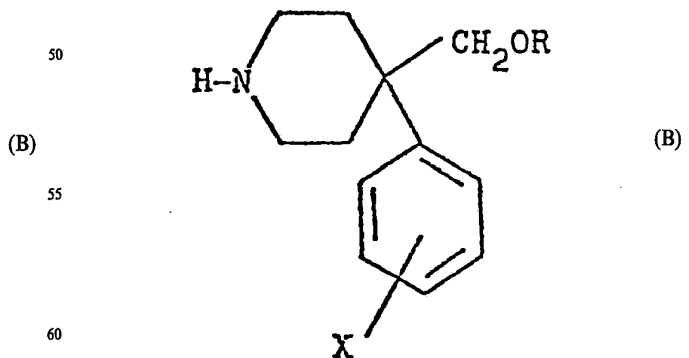
sowie deren Säureadditionssalzen, ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel A:



worin

Alk, Ar, Ar' und Ar'' die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, und

Z ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Säureakzeptors mit einer Verbindung der allgemeinen Formel B:



worin

R und X die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, umgesetzt und erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in deren Säureadditionssalze überführt.

Beispiele für die als Alk bezeichneten Alkylengruppen sind die Äthyl-, Propyl- oder Trimethylengruppe. Beispiele für die Alkylgruppen sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe. Bei-

spiele für die Alkanoylgruppen sind die Äthanoyl-, Propanoyl-, Butanoyl- oder Pentanoylgruppe. Beispiele für die Halogenatome sind das Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome.

Die erfindungsgemäss herstellbaren freien organischen Basen können nicht-toxische Säureadditionssalze mit verschiedenen organischen und anorganischen Säuren bilden. Derartige Salze werden mit Säuren, wie z.B. Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Sulfaminsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zimtsäure, Essigsäure, Benzoesäure, Glukonsäure, Ascorbinsäure und verwandten Säuren gebildet.

Beispiele von im erfindungsgemässen Verfahren verwendbaren geeigneten inerten Lösungsmitteln sind: Toluol, Benzol, Methylchlorid, 4-Methyl-2-pentanone oder Cyclohexan. Beispiele eines Säurezeptors sind: Triäthylamin oder Kaliumcarbonat.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen besitzen im allgemeinen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind beispielsweise wirksame Mittel gegen Durchfall, die nur eine sehr geringe oder gar keine analgetische Wirkung zeigen.

Die Brauchbarkeit der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen als Mittel gegen Durchfall wird gewöhnlich durch ihre Fähigkeit zur Hemmung der Beweglichkeit des Magen-Darm-Traktes erläutert, wie sie in den folgenden Versuchen getestet werden kann:

#### *Kohletest*

Das hier angewendete Verfahren wurde von bekannten Verfahren [(Macht und Barba-Gose (1931), Janssen und Jagenau (1957), Sanvordeher und Dajani (1975)] abgeleitet. Männliche Charles-River-Mäuse (20 bis 25 g, n = 6), die man zuvor 24 h lang fasten liess, wurden durch orale Verabreichung der Testverbindungen in Form einer wässrigen Lösung oder einer Suspension in 0,5% Methylcellulose vorbehandelt. Dabei wurde ein konstantes Volumen von 10 ml/kg angewendet. 30 min nach der Verabreichung der Testverbindungen wurde den Tieren eine einzige orale Dosis an Tierkohle (0,2 ml/Maus einer 10% igen Suspension von Tierkohle in 1,0% Methylcellulose) gegeben. 3,5 h nach Verabreichung der Tierkohle wurden die Tiere getötet, und das Zökum wurde auf Abwesenheit oder Gegenwart von Tierkohle auf Basis alles oder nichts untersucht.

Die mittlere wirksame Dosis (ED<sub>50</sub>) wurde für jede Verbindung unter Anwendung der logistischen Methode von Berkson (1953) berechnet.

#### *Durch Rizinusöl induzierte Diarrhöe in der Ratte*

Ausgewachsene männliche Charles-River-Ratten wurden 24 h vor dem Test ohne Nahrung in Gemeinschaftskäfigen gehalten, wobei sie Zugang zu Wasser hatten. 1 h vor der Verabreichung von Rizinusöl in einer Dosis von 1,0 ml/Ratte in den Magen wurde die Testverbindung suspendiert in 0,5% Methylcellulose in den Magen verabreicht. Die Ratten wurden dann in stündlichen Intervallen für eine Dauer bis zu 8 h nach der Verabreichung des Rizinusöls auf das Auftreten oder Nichtauftreten von Diarrhöe untersucht. Die mittlere wirksame Dosis für die Verbindung zu jedem stündlichen Intervall wurde unter Anwendung der Methode von Berkson (1953) berechnet. Nach Untersuchungen in den vorstehenden Verfahren erwies sich das 1-(3,3,3-Triphenylpropyl)-4-phenyl-4-hydroxymethylpiperidin in seiner Fähigkeit zur Hemmung der Motilität im Magen-Darm-Trakt als sehr wirksam.

Die Abschätzung der analgetischen Wirkung der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen wurde im Mäusetest mit heisser Platte und im Schwanz-Klemm-Test durchgeführt.

#### *Mäusetest mit heisser Platte*

Eine ausgewachsene männliche Maus mit einem Gewicht von 18 bis 25 g wird in einem eng begrenzten Zylinder auf eine heisse Platte gesetzt, deren Temperatur auf  $55 \pm 0,3^\circ\text{C}$  eingestellt und gehalten wird. Die Reaktionszeit, die die Maus benötigt, bis sie eine Pfote beleckt oder hochspringt, wird 60, 40 und 20 min vor der Verabreichung der Testverbindung und 30, 60, 90 und 120 min nach der Ver-

abreichung der Testverbindung festgestellt. Die normale Reaktionszeit wird als Mittelwert der drei Reaktionszeiten vor der Behandlung bestimmt. Eine positive Reaktion besteht aus einer Reaktionszeit, die grösser als die zweifache normale Reaktionszeit zu jedem der Zeitpunkte nach der Behandlung ist. Eine Dosis der Testverbindung wird dann als wirksam angesehen, wenn 50% oder mehr der untersuchten Tiere eine positive Reaktion zeigen.

#### *Schwanz-Klemm-Test*

Eine spezielle Klammer wird auf die Schwanzwurzel der Maus (ausgewachsene männliche Maus mit einem Gewicht von 18 bis 25 g) angewendet, und man misst die Zeit, die vergeht, bis das Tier sich umdreht und nach der Klammer beisst. Die Empfindlichkeit jeder Maus wird  $\frac{1}{2}$  h vor Verabreichung der Testverbindung bestimmt.

Nur solche Mäuse, die versuchen, die Klammer zu beissen, werden in den Versuch einbezogen. Die Testverbindung wird dann intraperitoneal verabreicht, und die Reaktion auf die Anbringung der Klammer wird nach 30, 60, 90 und 120 min nach der Behandlung bestimmt. Eine Reaktion wird als positiv angesehen, wenn das Tier zu jedem der Versuchszeitpunkte eine längere als die zweifache Zeit wie vor der Verabreichung der Testverbindung benötigt, bis es die Klammer beisst. Eine Testverbindung wird als wirksam angesehen, wenn 50% oder mehr der Tiere, die untersucht wurden, eine positive Reaktion zeigen. Nach einer Untersuchung in dem vorstehenden Verfahren erwies sich das 1-(3,3,3-Triphenylpropyl)-4-phenyl-4-hydroxymethylpiperidin als sehr wenig analgetisch wirksam.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, wobei die Temperaturen in  $^\circ\text{C}$  und die Mengen in Gewichtsteilen angegeben sind.

#### *Beispiel:*

Ein Gemisch aus 1,7 Teilen 3,3,3-Triphenylpropylchlorid, 0,49 Teilen 4-Phenyl-4-hydroxymethylpiperidinhydrochlorid, 0,46 Teilen Kaliumcarbonat, 0,17 Teilen Kaliumjodid, 1 Teil Wasser und 3,2 Teilen 4-Methyl-2-pentanone wurde 2 h am Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylchlorid und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein halbester Rückstand zurück, der in Äther aufgeschlämmt und anschliessend filtriert wurde, um den Feststoff zu entfernen. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel verdampft, wobei ein öliges Rückstand zurückblieb, der in Hexan unter Rückfluss aufgenommen wurde. Die Hexanlösung wurde anschliessend dekantiert und abgekühlt, und der sich bildende ölige Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Durch Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Filtrat erhielt man das 1-(3,3,3-Triphenylpropyl)-4-phenyl-4-hydroxymethylpiperidin.

Bei der Herstellung der Tabletten und Kapseln mit Hilfe der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können verschiedene Exzipienten verwendet werden. Beispiele für derartige Exzipienten sind Zucker, wie z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit; Stärken, wie z.B. Maisstärke, Tapiokastärke oder Kartoffelstärke; Cellulosederivate, wie z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Äthylcellulose oder Methylcellulose; Gelatine; Calciumphosphate, wie z.B. Dicalciumphosphat oder Tricalciumphosphat; Natriumsulfat; Calciumsulfat; Polyvinylpyrrolidon; Polyvinylalkohol; Stearinsäure; Erdalkalimetallstearate, wie z.B. Magnesiumstearat; stearinsäure pflanzliche Öle, wie z.B. Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl; oberflächenaktive Mittel (nicht-ionische, kationische und anionische oberflächenaktive Mittel); Äthylenglykopolymerisate;  $\beta$ -Cyclodextrin; Fettalkohole; hydrolysierte Getreidefeststoffe sowie andere nicht-toxische verträgliche Füllstoffe, Bindemittel, den Zerfall begünstigende Mittel (disintegrants) und Gleitmittel, wie sie üblicherweise in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Bei der Herstellung von parenteralen Anwendungsformen mit Hilfe der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können verschiedene Trägerstoffe und löslich machende Mittel eingesetzt wer-

den. Beispiele für derartige Trägerstoffe und löslich machende Mittel sind pflanzliche Öle, wie z.B. Erdnussöl, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Kochsalzlösung, Phosphatpuffer, Wasser, Äthylenglykopolymerisate, Harnstoff, Dimethylacetamid, Triton, Dioxolane, Äthylcarbonat, Äthyllactat, Glycerin formal, Isopropylmyristat, oberflächenaktive Mittel (nicht-ionische, kationische und anionische oberflächenaktive Mittel), Polyalkohole und Äthanol.

Bei der Herstellung von Suppositorien mit Hilfe der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können verschiedene Trägerstoffe und Suppositoriengrundlagen Anwendung finden. Beispiele

für diese Trägerstoffe und Suppositoriengrundlagen sind Triglyceride von Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure (Kakaobutter), teilweise hydriertes Baumwollsaamenöl, verzweigte gesättigte Fettalkohole, wie z.B. Suppositoriengrundlage G, hydrierte Kokosnussöltriglyceride von Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, in Wasser dispergierbare Trägerstoffe, wie z.B. die Polyäthylenglykole, Glycerin, Gelatine, Polyoxyl-40-Stearate und Polyäthylensorbitanmonosterate sowie Stoffe, die den Schmelzpunkt der Suppositoriengrundlage erhöhen können, wie z.B. Bienenwachs, Spermaceti usw.