



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3656/82

(22) Indleveringsdag: 13 aug 1982

(41) Alm. tilgængelig: 21 feb 1983

(44) Fremlagt: 10 maj 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 aug 1981 JP 130704/81

(51) Int.Cl.5

C 07 C 217/32

C 07 C 217/84

C 07 D 211/06

(71) Ansøger: *MITSUBISHI KASEI CORPORATION; 5-2, Marunouchi 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Ryoji *Kikamoto; JP, Harukazu *Fukami; JP, Hiroto *Hara; JP, Kunihiro *Ninomiya; JP, Mamoru *Sugano; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af (3-aminopropoxy)-bibenzylderivater og farmaceutisk acceptable salte deraf

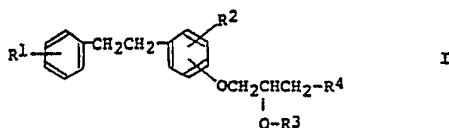
(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 152040

(57) Sammendrag:

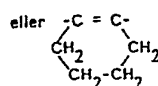
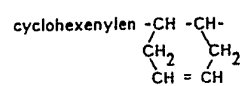
3656-82

(3-Aminopropoxy)bibenzylderivater med den almene formel I



i hvilken R¹ og R² uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-alkoxy eller C₂₋₆-dialkylamino; R³ er hydrogen, -(CH₂)_n-COOH, hvor n er et helt tal fra 1 til 5, eller

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-Y-COOH} \end{array}$, hvor Y er -(CH₂)_m- (m er et helt tal fra 1 til 3), C₄₋₆-cycloalkylen -CH-CH-, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller



og R⁴ er (1) $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{-N-} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$, hvor R⁵ og R⁶ uafhængigt af hinanden

er C₁₋₈-alkyl eller

(2) $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{-N-} \end{array}$ A, hvori A er et divalent radikal, der består af to eller flere grupper valgt blandt methylen -CH₂- og monosubstitueret methylen

$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, hvor R⁷ er C₁₋₅-alkyl eller carbamoyl -CONH₂, og nul eller én

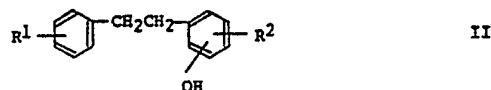
eller flere end én gruppe valgt fra klassen bestående af imino $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{-N-} \end{array}$ og substitueret imino $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{-N-} \end{array}$, hvor R⁸ er C₁₋₅-alkyl, som kombineres i en

arbitrær rækkefølge, hvorved dannes en ring, i hvilken antallet af de kombinerede grupper er op til 9,

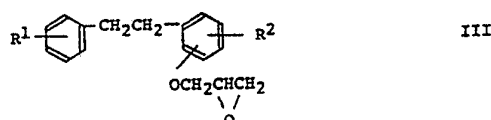
eller et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt heraf,

fremstilles ved, at

i) et hydroxybibenzyl med den almene formel II



omsættes med epichlorhydrin til dannelse af et epoxid med den almene formel III



fortsættes

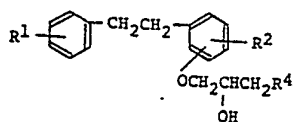
3656-82

ii) epoxidet med den almene formel III omsættes med en amin med den almene formel IV



IV

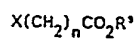
til dannelse af et (3-aminopropoxy)bibenzylderivat med den almene formel V



V

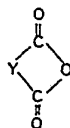
og, hvis det er nødvendigt,

iii) forbindelsen med den almene formel V omsættes med methylacrylat i nærværelse af et metalhalogenid eller en ω -halogenalkansyreester med den almene formel VIII



VIII

i hvilken X er halogen, og R^3 er lavere alkyl, efterfulgt af hydrolyse, eller at forbindelsen med den almene formel V omsættes med et syreanhydrid med den almene formel VI



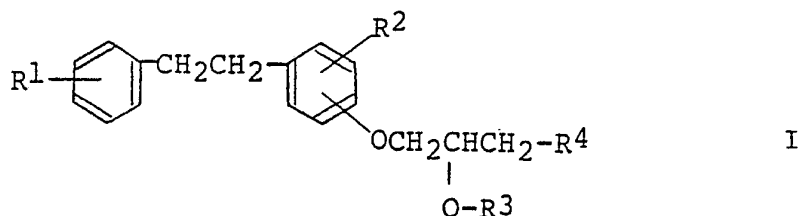
VI

De fremstillede forbindelser er nyttige som farmaceutiske midler, især som inhibitorer af blodpladeaggregation.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte (3-aminopropoxy)bibenzylderivater og farmaceutisk acceptable salte deraf, der besidder antikoagulerende virkning, især virkning mod aggregation af blodplader. De forstærker prostaglandinernes I₂-virkning og er effektive til forebyggelse og helbredelse af thrombose.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således mulighed for fremgangsmåder til inhibering af aggregation af blodplader.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har den almene formel I

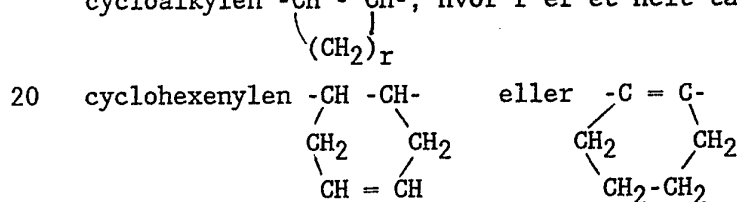


i hvilken R¹ og R² uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C₁₋₅-alkyl, C₁₋₅-alkoxy eller C₂₋₆-dialkylamino;

R³ er hydrogen, -(CH₂)_n-COOH, hvor n er et helt tal fra 1 til 5,

eller

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Y}-\text{COOH} \end{array}$, hvor Y er -(CH₂)_m- (m er et helt tal fra 1 til 3), C₄₋₆-cycloalkylen -CH-CH-, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller



og R⁴ er (1) $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$, i hvilken R⁵ og R⁶ uafhængigt af hinanden

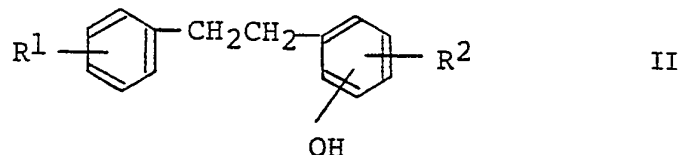
25

er C₁₋₈-alkyl, eller

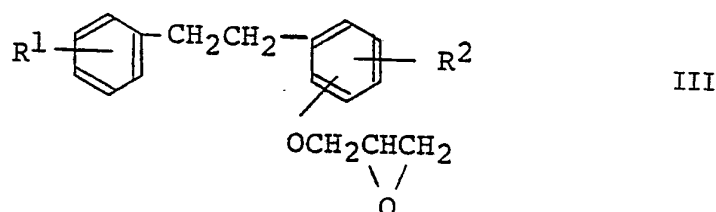
(2) R⁴ er piperidino, der eventuelt er monosubstitueret med carbamoyl,

eller et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at

i) et hydroxybibenzyl med den almene formel II



5 i hvilken R^1 og R^2 er som defineret ovenfor, omsættes med epichlorhydrin til dannelse af et epoxid med den almene formel III

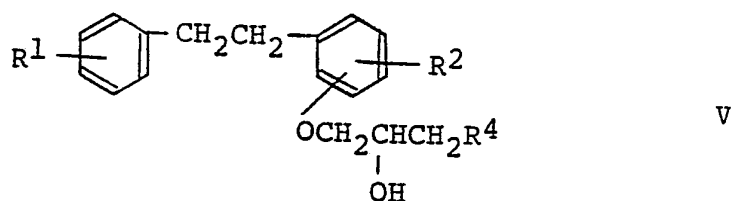


i hvilken R^1 og R^2 er som defineret ovenfor,

10 ii) epoxidet med den almene formel III omsættes med en amin med den almene formel IV

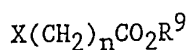


i hvilken R^4 er som defineret ovenfor, til dannelse af et (3-amino-propoxy)bibenzylderivat med den almene formel V



15 i hvilken R^1 , R^2 og R^4 er som defineret ovenfor, og, hvis det er nødvendigt,

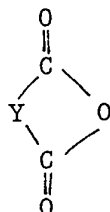
iii) forbindelsen med den almene formel V omsættes med methylacrylat i nærværelse af et metalhydrid eller en ω -halogenalkansyreester med den almene formel VIII



VIII

i hvilken n er som defineret ovenfor, X er halogen, og R^9 er lavere alkyl, efterfulgt af hydrolyse, eller at forbindelsen med den almene formel V omsættes med et syreanhydrid med den almene formel VI

5



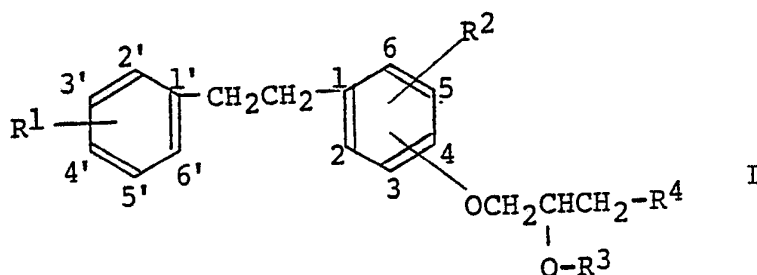
VI

10 i hvilken Y er som defineret ovenfor.

Fra dansk fremlæggelsesskrift nr. 152.040 kendes beslægtede forbindelser, der udviser nyttig virkning mod aggregation af blodplader. Det har imidlertid overraskende vist sig, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser bedre serotonin-
 15 nantagonistaktivitet end de kendte forbindelser, idet forbindelserne binder stærkere til serotoninreceptorer og i højere grad inhiberer vasokonstriktion og derfor er bedre egnede til afhjælpning af mikrobloodkredsløbsforstyrrelser, der forårsages af thrombose og konstriktion af blodkar.

20 Som sammenfattet ovenfor angår den foreliggende opfindelse fremgangsmåde til fremstilling af en gruppe forbindelser, der er nyttige som farmaceutiske midler, og hvis struktur og nummeringssystem er som følger:

25



I den ovennævnte formel I, R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er hydrogen; halogen såsom fluor, chlor og brom (fortrinsvis fluor og chlor); C_{1-5} (fortrinsvis C_{1-3}) alkyl såsom methyl, ethyl, propyl, butyl eller lignende; C_{1-5} (fortrinsvis C_{1-3}) alkoxy såsom methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy eller lignende; eller C_{2-6} (fortrinsvis C_{2-4}) dialkylamino såsom dimethylamino, diethylamino eller lignende; R^3 er hydrogen; $-(CH_2)_nCOOH$, hvor n er et helt tal fra 1 til 5, (fortrinsvis fra 1 til 3); eller

10 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-Y-COOH \end{array}$, hvor Y er $-(CH_2)_m-$ (m er et helt tal fra 1 til 3), C_{4-6} -cycloalkylen $\begin{array}{c} -CH-CH- \\ | \quad | \\ (CH_2)_r \end{array}$, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller

15 cyclohexenylen $\begin{array}{c} -CH-CH- \\ | \quad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \quad | \\ CH=CH \end{array}$ eller $\begin{array}{c} -C=C- \\ | \quad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \quad | \\ CH_2-CH_2 \end{array}$

og R^4 er (1) $\begin{array}{c} R^5 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^6 \end{array}$ hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden

20 er C_{1-8} (fortrinsvis C_{1-5}) alkyl såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl eller lignende eller

(2) R^4 er piperidino, der eventuelt er monosubstitueret med carbamoyl.

25 Eksempler på typiske grupper defineret under (2) ovenfor er følgende: piperidino, 3-carbamoylpiperidino og 4-carbamoylpiperidino.

I den ovennævnte formel I kan 3-aminopropoxygruppen være anbragt på en hvilken som helst af 2-, 3- og 4-stillingerne på benzenkernen; den er fortrinsvis anbragt enten i 2- eller 4-stillingen, især i 2-stillingen.

30 I den ovennævnte formel I er substituentstillingerne for R^1 og R^2 på benzenkernerne ikke begrænset, R^1 og R^2 sidder fortrinsvis henholdsvis på en hvilken som helst af stillingerne 2' til 4' og en hvilken som helst af stillingerne 4 til 6.

Repræsentative forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er følgende:

- 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl,
- 2-[(3-dimethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzyl,
- 5 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(4-carboxybutyryloxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxycyclobutylcarbonyloxy)]propoxy]bi-
- 10 benzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxycyclopentylcarbonyloxy)]propoxy]bi-
- benzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxycyclohexylcarbonyloxy)]propoxy]bi-
- benzyl,
- 15 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxy-4-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
- bibenzyl,
- 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxy-1-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
- bibenzyl,
- 2-[(3-diethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl,
- 20 2-[(3-diethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(3-carboxypropoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(4-carboxybutyryloxy)]propoxy]bibenzyl,
- 25 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxycyclobutylcarbonyloxy)]propoxy]bi-
- benzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxycyclopentylcarbonyloxy)]propoxy]bi-
- benzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxyhexylcarbonyloxy)]propoxy]bibenzyl,
- 30 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxy-4-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
- bibenzyl,
- 2-[[3-diethylamino-2-(2-carboxy-1-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
- bibenzyl,
- 2-[(3-piperidino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl,
- 35 2-[(3-piperidino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-piperidino-2-(3-carboxypropoxy)]propoxy]bibenzyl,
- 2-[[3-piperidino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzyl,

- 2-[[3-piperidino-2-(4-carboxybutyryloxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxycyclobutylcarbonyloxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxycyclopentylcarbonyloxy)]propoxy]bibenzyl,
 5 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxycyclohexylcarbonyloxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxy-4-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
 bibenzyl,
 2-[[3-piperidino-2-(2-carboxy-1-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-
 bibenzyl,
 10 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-hydroxy]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-carboxymethoxy]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(3-carboxypropoxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bi-
 15 benzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(4-carboxybutyryloxy)]propoxy]bi-
 benzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxycyclobutylcarbonyloxy)]-
 propoxy]bibenzyl,
 20 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxycyclopentylcarbonyloxy)]-
 propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxycyclohexylcarbonyloxy)]-
 propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxy-4-cyclohexenylcarbonyl-
 25 oxy)]propoxy]bibenzyl,
 2-[[3-(4-carbamoylpiperidino)-2-(2-carboxy-1-cyclohexenylcarbonyl-
 oxy)]propoxy]bibenzyl.

De ovennævnte eksempler er eksempler på sådanne forbindelser med den
 almene formel I, i hvilken R^1 og R^2 er hydrogen, og R^4 er dimethyla-
 30 mino, diethylamino, piperidino eller 4-carbamoylpiperidino.

På samme måde er de tilsvarende forbindelser, i hvilke R^2 er hydro-
 gen, og R^1 er fluor, chlor, methoxy, methyl eller dimethylamino,
 eller R^1 er hydrogen, og R^2 er fluor, chlor eller methoxy, også
 illustrative for forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge
 35 opfindelsen.

De farmaceutisk tolerable syreadditionssalte af de ovennævnte forbindelser er selvfølgelig også omfattet af den foreliggende opfindelse.

Udtrykket "farmaceutisk tolerable syreadditionssalte" som anvendt heri omfatter ikke-toxiske salte mellem forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og en anion.

Repræsentative eksempler på sådanne salte er hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, phosphater, nitrater, acetater, succinater, adipater, propionater, tartrater, maleater, oxalater, citrater, benzoater, toluensulfonater og methansulfonater.

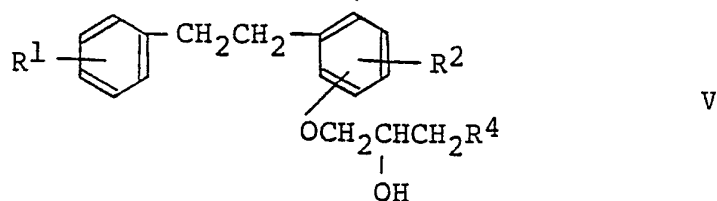
På grund af deres store evne til at inhibere blodpladeaggregation er de følgende forbindelser mest foretrukne blandt forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

2-[(3-Dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid,
 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid,
 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid,
 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid,
 2-[(3-dimethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid,
 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid,
 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid.

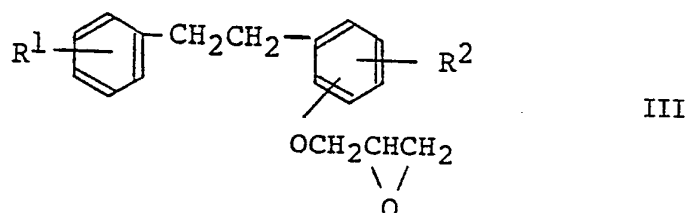
De ovennævnte forbindelser er tænkt kun at illustrere typiske forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og listen bør derfor ikke betragtes som begrænsende.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil blive beskrevet i det følgende.

Forbindelsen med den almene formel I, i hvilken R^3 er hydrogen, dvs. (3-aminopropoxy)bibenzylderivatet med den almene formel V



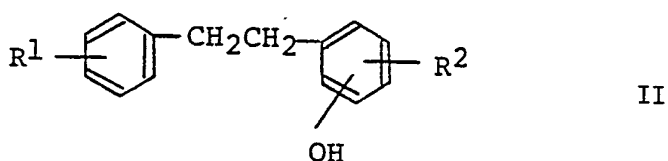
- 5 i hvilken R^1 , R^2 og R^4 er som defineret i forbindelse med den almene formel I, kan fremstilles ved at omsætte et epoxyderivat med den almene formel III



- 10 i hvilken R^1 og R^2 er som defineret i forbindelse med formlen I, med en amin med den almene formel IV



- 15 i hvilken R^4 er som defineret i forbindelse med formlen I, i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel såsom vand, alkohol, tetrahydrofuran, acetone og lignende ved en temperatur på fra stuetemperatur til kogepunktet af opløsningsmidlet. Epoxyderivaterne med den almene formel III kan fremstilles ved at omsætte en hydroxybibenzyl med den almene formel II

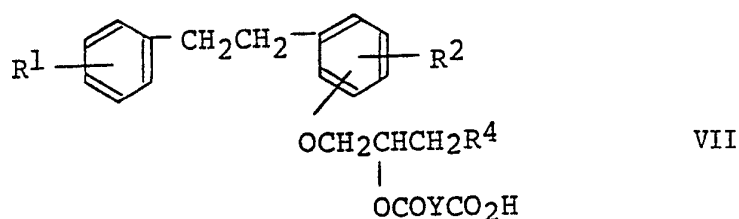


i hvilken R^1 og R^2 er som defineret i forbindelse med formel I, med epichlorhydrin i et aprot opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, tetrahydrofuran og benzen i nærværelse af et metalhydrid såsom natriumhydrid eller i en alkohol såsom methanol og ethanol i nærværelse af et metalalkoholat.

Reaktionstemperaturen kan variere fra stuetemperatur til kogepunktet af opløsningsmidlet.

Forbindelsen med den almene formel I, i hvilken R^3 er

10 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Y}-\text{COOH} \end{array}$, dvs. (3-aminopropoxy)bibenzylderivatet af den almene formel VII



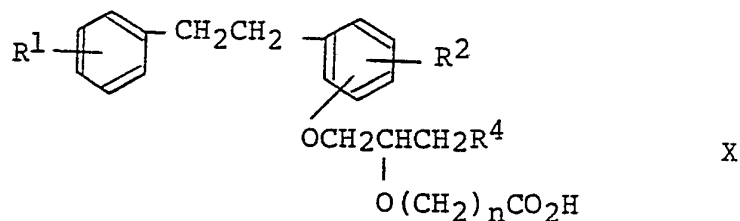
15 i hvilken R^1 , R^2 , R^4 og Y er som defineret i forbindelse med formel I, kan fremstilles ved at omsætte (3-aminopropoxy)bibenzylderivatet med den almene formel V med et syreanhydrid med den almene formel VI



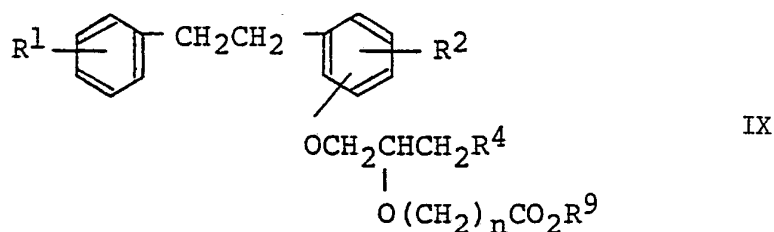
20

i hvilken Y er som defineret i forbindelse med formel I, hvor reaktionen kan udføres ved opvarmning af blandingen i et aprot opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran.

Forbindelsen med den almene formel I, i hvilken R^3 er $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$,
 25 dvs. (3-aminopropoxy)bibenzylderivatet med den almene formel X

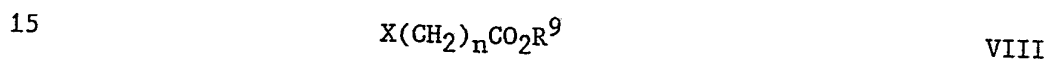


i hvilken R^1 , R^2 , R^4 og n er som defineret i formlen I, kan fremstilles ved alkalisk hydrolyse af et (3-aminopropoxy)bibenzylderivat
 5 med den almene formel IX



i hvilken R^1 , R^2 , R^4 og n er som defineret i formlen I, og R^9 er
 10 lavere alkyl.

(3-Aminopropoxy)bibenzylderivaterne med den almene formel IX kan fremstilles enten ved at omsætte (3-aminopropoxy)bibenzylderivatet med den almene formel V med en ω -halogenalkansyreester med den almene formel VIII



i hvilken n er som defineret i formlen I, X er halogen, og R^9 er lavere alkyl, i en tertiær alkohol i nærværelse af et metalsalt af den tertiære alkohol, eller ved at omsætte forbindelsen med den almene formel V med methylacrylat uden opløsningsmidler eller i et aprot opløsningsmiddel såsom dimethylformamid i nærværelse af et
 20 metalhydrid.

Farmakologisk afprøvning af (3-aminopropoxy)bibenzylderivaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har vist, at de besidder antikoagulerende virkning, især virkning mod blodpladeag-

gregering og er hensigtsmæssige til anvendelse ved behandling og forebyggelse af thrombose. Deres virkning mod blodpladeaggregation kan vises ved en stigning eller et fald i blodpladeaggregationsværdien forårsaget af indgivelse af forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til kaniner.

Bedømmelse af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen for deres virkning mod blodpladeaggregation udførtes ifølge en turbidimetrisk metode beskrevet af G.V.R. Born, Nature, 194, 927 (1962). Blodpladeaggregering blev målt under anvendelse af et blodpladerigt plasma fremstillet ud fra citreret blod, der udtoges fra halspulsåren hos hvide hankaniner af indfødt japansk type. En suspension af collagen (achillesenecollagen fra okser, Sigma) i saltvand anvendtes til at forårsage blodpladeaggregation. Aggregationen af kaninblodpladerne induceredes ved tilsætning af suspensionen af collagen til et indhold på 10-15 μg collagen pr. ml. På dette tidspunkt udførtes afprøvningerne ved 37°C og ved niveauer på 4×10^5 blodplader/ mm^3 . Forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opløst i saltvand sættes til det blodpladerige plasma. Efter 3 minutters præinkubation med det blodpladerige plasma tilsættes collagen for at forårsage blodpladeaggregation. Den procentuelle inhibering beregnes ved sammenligning med kontrolprøver.

Koncentrationen af forbindelsen udtrykt i μmol , der inhiberer blodpladeaggregationen med 50% (I_{50}), er vist i tabel 1.

LD_{50} bestemtes ved hjælp af Litchfield-Wilcoxon-metoden. LD_{50} -værdierne af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ligger i området 2000-5000 mg/kg (hos mus peroralt), idet fx LD_{50} af 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzyl er over 3000 mg/kg (peroralt).

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan administreres på en hvilken som helst måde, der bevirker inhibering af blodpladeaggregationen i varmblodede dyr.

Administreringen kan fx ske parenteralt, subcutant, intravenøst, intramuskulært eller intraperitonealt. Alternativt eller på samme tid

kan administreringen ske ad oral vej. Den indgivne dosis vil være afhængig af alder, helbred og vægt af patienten, arten af eventuel sideløbende behandling, behandlingens hyppighed og den ønskede virkings art. Almindeligvis vil en daglig dosis aktivt middel være fra
5 ca. 0,5 til 50 mg/kg legemsvægt. Normalt vil 1-30 mg/kg/dag i én eller flere indgivelser pr. dag være effektiv til at opnå det ønskede resultat.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan anvendes i doseringsformer såsom tabletter, kapsler, pulverpakker,
10 væskeformige opløsninger eller eliksirer til oral indgivelse, eller sterile væskeformige formuleringer såsom opløsninger eller suspensioner til parenteral brug. Udover det aktive middel fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil sådanne præparater indeholde en fast eller flydende ikke-toxisk farmaceutisk bærer for den aktive
15 ingrediens. I én udførelsesform af et præparat kan den faste bærer være en kapsel af den almindelige gelatinetype. I en anden udførelsesform kan det aktive middel tabletteres med eller uden adjuvanter eller anbringes i pulverpakker. Sådanne kapsler, tabletter og pulvere vil almindeligvis indeholde fra ca. 5 til ca. 95 vægtprocent og for-
20 trinsvis 25-90 vægtprocent aktiv ingrediens. Disse doseringsformer indeholder fortrinsvis fra ca. 5 til ca. 500 mg aktiv ingrediens, hvor ca. 25 til ca. 250 mg er mest foretrukket.

Den farmaceutiske bærer kan være en steril væske såsom vand og olier inklusive sådanne, som er af petrokemisk, animalsk, vegetabilsk eller
25 syntetisk oprindelse, såsom jordnøddolie, sojabønneolie, mineralsk olie, sesamolie og lignende.

I almindelighed vil foretrukne væskeformige bærere være saltvand, vandig dextrose og dermed beslægtede sukkeropløsninger og glycoler såsom propylenglycol og polyethylenglycol, især til injicerbare
30 opløsninger, hvorhos saltvand sædvanligvis vil indeholde fra ca. 0,5 vægtprocent til 20 vægtprocent og fortrinsvis fra ca. 1 vægtprocent til 10 vægtprocent aktiv ingrediens.

Som nævnt ovenfor kan oral indgivelse ske i form af en hensigtsmæssig suspension eller sirup, i hvilken den aktive ingrediens normalt vil

udgøre fra ca. 0,5 til 10 vægtprocent. Den farmaceutiske bærer i et sådant præparat kan være en vandig bærer såsom aromatiseret vand, en sirup eller en farmaceutisk gummiopløsning.

Opfindelsen illustreres i de følgende eksempler.

5 EKSEMPEL 1

2-[(3-Dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid

En suspension af 2,2 g 60% natriumhydrid i 30 ml N,N-dimethylformamid tilsattes dråbevis en opløsning af 10 g 2-hydroxybenzyl i 30 ml N,N-dimethylformamid under omrøring og afkøling med is. Efter afslut-
10 ningen af den dråbevis tilsætning tilsattes 23,4 g epichlorhydrin på én gang. Isbadet fjernedes, og blandingen omrørtes 3-4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningsmidlet destilleredes derefter af i vakuum, og der tilsattes 40 ml benzen og 20 ml vand til remanensen. Efter fraskillelse af den vandige fase vaskedes benzenfasen med vand,
15 og benzenen destilleredes af i vakuum, hvilket gav et olieagtigt epoxid.

Det ovenfor opnåede epoxid tilsattes 40 ml tetrahydrofuran og 53 ml vandig 50% dimethylamin, og blandingen omrørtes i 4-5 timer ved stuetemperatur. Tetrahydrofuranen og dimethylaminen destilleredes af
20 i vakuum, hvorefter der tilsattes 50 ml isopropylether og 10 ml vand, og den vandige fase skiltes fra. Isopropyletherfasen vaskedes med vand og tørredes over vandfri natriumsulfat efterfulgt af tilsætning af 9,7 ml 20% hydrogenchlorid i ethylacetat under omrøring og af-
køling med is. De resulterende krystaller isoleredes ved filtrering
25 og omkrystalliseredes af ethylacetat, hvilket gav 14,4 g (85%'s udbytte) 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid.

Forbindelsens egenskaber er vist som forbindelse 1 i tabel 1.

Ligeledes fremstilledes forbindelserne 2 og 3 på samme måde, og deres egenskaber er også vist i tabel 1.

EKSEMPEL 2

2-[[3-Dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid

En opløsning af 5 g 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl i 25 ml tetrahydrofuran tilsattes 1,9 g ravsyreanhydrid, og blandingen omrørtes i 3 timer under opvarmning til tilbagesvaling. Efter fuldendelse af reaktionen destilleredes reaktionsopløsningsmidlet af i vakuum, og remanensen opløstes i 20 ml chloroform.

Opløsningen tilsattes 3,2 ml 20% hydrogenchlorid i ethylacetat under omrøring og afkøling med is efterfulgt af tilsætning af 80 ml ether. De resulterende krystaller isoleredes ved filtrering og omkrystalliseredes af acetone, hvilket gav 6,6 g (91% udbytte) 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid.

Forbindelsens egenskaber er vist som forbindelse 4 i tabel 1.

På samme måde fremstilledes forbindelserne 5-11, 15 og 16, og deres egenskaber er også vist i tabel 1.

EKSEMPEL 3

2-[(3-Dimethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid

En opløsning af 8,1 g 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl i 60 ml tert.butanol tilsattes 6,2 g kalium tert.butoxid, og blandingen omrørtes ved 70°C i 20 minutter. Efter afkøling til stuetemperatur tilsattes 4,9 g tert.butylchloracetat dråbevis under omrøring. Efter fuldendelse af den dråbevis tilsætning fik reaktionsblandingen lov at henstå 1 time, hvorefter der yderligere dråbevis tilsattes 1,6 g tert.butylchloracetat. Efter omrøring i 2 timer tilsattes 40 ml 2N natriumhydroxidopløsning, og blandingen omrørtes ved 50°C i 2 timer. Efter fuldendelse af reaktionen tilsattes ether, og den vandige fase fjernedes for at ekstrahere uomsatte bestanddele. Etherfasen ekstraheredes to gange med 0,5N natriumhydroxidopløsning, og ekstrakten

forenedes med den oprindelige vandige fase. Opløsningens pH-værdi justeredes til 3 med saltsyre og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakten tørredes over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet destilleredes af. Remanensen opløstes i acetone, og der tilsattes 20% hydrogenchlorid i ethylacetat under afkøling. De resulterende krystaller opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes af acetone, hvilket gav 6,6 g (62%'s udbytte) 2-[(3-dimethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid.

Forbindelsens egenskaber er vist i tabel 1 som forbindelse 12.

10 EKSEMPEL 4

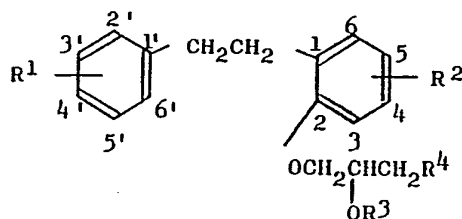
2-[[3-Dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid

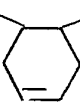
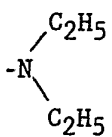
10 g 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzyl tilsattes 0,1 g 60% natriumhydrid, og blandingen omrørtes i 15 minutter ved stuetemperatur. Derefter tilsattes 14,4 g methylacrylat på én gang, og blandingen omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Efter reaktionen var forløbet til ende, tilsattes 100 ml ether og 50 ml vand, og den vandige fase fjernedes. Etherfasen vaskedes med vand og blev underkastet vakuumdestillation. Den resulterende remanens opløstes i 30 ml methanol, og der tilsattes 33 ml 2N natriumhydroxidopløsning. Blandingens omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Efter reaktionen var forløbet til ende, tilsattes ether, og den vandige fase fjernedes for at ekstrahere uomsat materiale. Etherfasen ekstraheredes to gange med 0,5N natriumhydroxidopløsning, hvorefter ekstrakten forenedes med den oprindelige vandige fase. pH af opløsningen justeredes til 3 med saltsyre, hvorefter opløsningen ekstraheredes med chloroform. Ekstrakten tørredes over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet blev destilleret af. Remanensen blev opløst i acetone, og der tilsattes 20% hydrogenchlorid i ethylacetat under omrøring og afkøling med is. De resulterende krystaller blev opsamlet ved filtrering og omkrystalliseredes af acetone, hvilket gav 9,8 g (72%'s udbytte) 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid.

Forbindelsens egenskaber er vist i tabel 1 som forbindelse 13.

På samme måde fremstilledes forbindelserne 14 og 17, og deres egenskaber er også vist i tabel 1.

Tabel 1



5	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Additions-salt
10	1	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	2	4'-N(CH ₃) ₂	H	H	-N(CH ₃) ₂	2HCl
	3	3'-OCH ₃	H	H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	4	H	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	5	4'-N(CH ₃) ₂	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	2HCl
	6	3'-OCH ₃	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	7	3'-F	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
15	8	3'-Cl	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	9	H	5-Cl	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	10	H	H	-CO-  -CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	11	H	H	-CO-  -CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
20	12	H	H	-CH ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	13	H	H	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	14	3'-OCH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N(CH ₃) ₂	HCl
	15	H	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N 	HCl
	16	H	H	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N  -CONH ₂	HCl
25	17	2'-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-N 	HCl

Tabel 1 fortsat

Nr.	Smelte- punkt °C	Bruttoformel	Elementaranalyse			I ₅₀ (μM)	
			Øverst: Beregnet, %				
			Nederst: Fundet, %				
			C	H	N		
5							
	1	101-103	C ₁₉ H ₂₅ NO ₂ .HCl	67,94 68,38	7,80 7,72	4,17 3,97	1,5
10	2	146-148	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ .2HCl	60,72 60,60	7,76 7,65	6,74 6,80	0,75
	3	120-121	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃ .HCl	65,65 65,55	7,71 7,65	3,83 3,80	0,8
15	4	146-149	C ₂₃ H ₂₉ NO ₅ .HCl	63,37 63,39	6,94 6,87	3,21 3,07	2
	5	pudder	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₅ .2HCl	58,25 58,05	7,04 7,00	5,43 5,60	1,5
20	6	139-142	C ₂₄ H ₃₁ NO ₆ .HCl	61,86 61,84	6,92 6,89	3,01 2,98	1,5
	7	142-144	C ₂₃ H ₂₈ FNO ₅ .HCl	60,86 60,80	6,44 6,39	3,09 2,96	1,2
25	8	158-161	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₅ .HCl	58,73 58,53	6,21 6,15	2,98 2,86	0,8
30	9	160-161	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₅ .HCl	58,73 58,58	6,21 6,19	2,98 2,96	4
	10	160-163	C ₂₇ H ₃₃ NO ₅ .HCl	66,45 66,28	7,02 6,97	2,87 2,92	8,0
35							

Tabel 1 fortsat

11	107-110	$C_{25}H_{32}NO_5 \cdot HCl$	64,85	7,18	3,03	5,5
			64,80	7,13	3,29	
5	12	$C_{21}H_{27}NO_4 \cdot HCl$	64,03	7,16	3,56	4,5
			64,00	7,05	3,49	
10	13	$C_{22}H_{29}NO_4 \cdot HCl$	64,78	7,41	3,43	3,0
			64,60	7,31	3,40	
10	14	$C_{23}H_{31}NO_5 \cdot HCl$	63,08	7,36	3,20	3,0
			62,90	7,25	3,30	
15	15	$C_{26}H_{33}NO_5 \cdot HCl$	65,60	7,20	2,94	2,5
			65,51	7,10	2,83	
16	86-90	$C_{27}H_{34}N_2O_6 \cdot HCl$	62,48	6,80	5,40	3
			62,29	6,63	5,52	
20	17	$C_{25}H_{35}NO_4 \cdot HCl$	66,72	8,06	3,11	-
			66,42	7,99	3,13	

Følgende forbindelser kan fremstilles på samme måde som beskrevet i de ovenstående eksempler:

- 25 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxy-1-cyclohexenylcarbonyloxy)]propoxy]-bibenzylhydrochlorid
- 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]-3'-methoxy-5-chlorbibenzylhydrochlorid.

EKSEMPEL 5

- 30 I dette eksempel blev der foretaget bestemmelse af forskellige forbindelsers evne til at binde til serotoninreceptorer samt deres evne til at inhibere serotonininduceret konstriktion af blodkar, idet der også blev foretaget sammenligning med de fra DK 152.040 kendte forbindelser.

1) Receptorbindingstest

a) Fremstilling af receptor

Wistar-hanrotter (300-500 g) blev aflivet ved dekapitering. Det cerebrale cortex blev fjernet, homogeniseret i 50 mM Tris-HCL buffer, pH 7,4, og centrifugeret ved 50.000 x g i 20 minutter ved 4°C. Efter vaskning af bundfaldet med den samme buffer blev den resulterende kerne/mikrosom-holdige fraktion (= receptor) opbevaret ved -80°C indtil brug.

b) Assay

Den ovenfor vundne receptor (0,5 ml, svarende til 5 mg væv) blev inkuberet ved 37°C i 30 minutter i 0,4 ml af den ovennævnte buffer indeholdende 0,1 ml ³H-ketanserin-tracer (77 Ci/mmol; slutkoncentration 1 nM) i et slutvolumen på 1,0 ml. Reaktionsblandingen blev filtreret under vakuum gennem et GF/B glasfilter (Whatman). Efter vaskning af filteret med bufferen blev den til filteret bundne radioaktivitet målt ved hjælp af et væskescintillations-spektrofotometer (Aloka, LSC-900) hvilket gav den totale bindingsaktivitet af traceren.

Ikke-specifik bindingsaktivitet hos traceren, dvs. bindingsaktiviteten hos traceren overfor andre materialer end receptoren, blev bedømt under anvendelse af det samme assaysystem med undtagelse af, at der blev sat serotonin til reaktionsblandingen indtil en slutkoncentration på 1 mM med henblik på at blokere tracerens binding til receptoren. Tracerens specifikke bindingsaktivitet til receptoren blev bestemt ved at trække den ikke-specifikke bindingsaktivitet fra den totale bindingsaktivitet.

c) IC₅₀ (den koncentration af testforbindelse, der er nødvendig for at fremkalde en 50% inhibering)

Koncentrationer (ng/ml) af forbindelser (forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen samt forbindelser kendt fra DK 152.040) (seroto-

ninantagonist), som fremkalder en 50% inhibering af specifik binding af traceren til receptoren blev bestemt på følgende måde.

Assaysystemet og proceduren som beskrevet under b) ovenfor blev anvendt med undtagelse af, at amitriptylinhydrochlorid som kontrol
5 eller en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen eller en forbindelse kendt fra DK 152.040 blev sat til assaysystemet i koncentrationer varierende fra 10^{-1} til 10^{-5} ng/ml. Den specifikke bindingsaktivitet blev bestemt ved hver koncentration, og der blev fremstillet en dosis/respons-kurve. Den koncentration af forbindelsen målt i
10 ng/ml, der kræves for at fremkalde en 50% inhibering af den specifikke binding af traceren til receptoren (IC_{50}), blev bestemt på basis af dosis/respons-kurven. Testresultaterne er vist nedenfor i tabel 2.

Yderligere serotoninantagonistaktivitet blev undersøgt ved en inhiberingstest overfor serotonininduceret konstriktion af caudalar-
15 terien i rotter.

(2) Inhiberingstest mod serotonininduceret konstriktion af caudalar-
terien i rotter

Wistar-hanrotter (300-500 g) blev aflivet ved slag mod occiput. Caudalarterien blev fjernet, og der blev fremstillet en spiralstrim-
20 mel i overensstemmelse med proceduren beskrevet af J.M. van Nueten, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 218 (1), s. 217-230, 1981.

Spiralstrimlen blev ligeret i begge ender med bomuldstråd og anbragt i et magunus-rør indeholdende 10 ml Krebs-Henselite-opløsning (37°C ,
25 gennemboblet med en blanding af 95% O_2 og 5% CO_2). Den ene ende af tråden blev forbundet med en isometrisk transducer (Nihon Koden-kogyo Kikai). Den isometriske kontraktion blev målt under anvendelse af en isometrisk forstærker (Nihon Koden-kogyo Kikai) under en spænding på 0,5 g.

30 Kontrol-konstriktionen forårsaget af kumulativt tilsat serotonin (slutkoncentration 10^{-9} - 10^{-5} M) blev målt, hvorefter kontrol- ED_{50} -værdien for serotonin blev bestemt. Derefter blev strimlen vasket tre

gange med Krebs-Henselite-opløsning, og en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen eller en forbindelse kendt fra DK 152.040 blev tilsat i en passende koncentration (slutkoncentration 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} eller 10^{-5} M). 2 minutter senere blev der kumulativt tilsat serotonin i koncentrationer på fra 10^{-9} til 10^{-5} eller 10^{-3} M, og ED₅₀-værdien i testgruppen blev bestemt.

ED₅₀-Værdier blev bestemt ved probitanalyse. Ved probitanalyse kan afskæring, hældning og spontan (tærskel) reaktionsforhold for den ved biologisk analyse opnåede kurve beregnes med stor pålidelighed i overensstemmelse med følgende probitligning:

$$\Phi^{-1} \left(\frac{y-c}{1-c} \right) + 5 = a - bx$$

- Φ : De kumulative fordelingsforhold for standard-normalfordeling.
 15 x: Gennemsnitlig dosis (koncentration af serotonin)
 y: Sandsynlighed for reaktion (kontraktilitetsgrad for vaskular glatmuskel)
 a, b,
 c: Parameter; a, b > 0, 1 > c > 0.

20 Inhiberingskonstanten (K_i) for hver forbindelse blev bestemt i overensstemmelse med følgende ligning:

$$K_i = \frac{[\text{Koncentration af testforbindelse}]}{\frac{ED_{50}(\text{testgruppe})}{ED_{50}(\text{kontrolgruppe})} - 1}$$

(3) Inhiberende virkning over for kollageninduceret blodpladeaggregation *in vitro*

Kaninblod blev udtaget fra den centrale arterie i øret på kaniner og blev behandlet med 3,8% natriumcitratopløsning (1 del citratopløsning til 9 dele blod). Blodpladerigt plasma (PRP) blev fremstillet ved centrifugering ved 1.200 omdrejninger pr. minut i 30 minutter. Blodpladeaggregation blev målt ved 37°C ved den turbidimetriske metode beskrevet af Born og Cross (Born, G.V.R.; Cross, M.J., *J. Physiol.* 1963, 168, side 178) under anvendelse af et aggregometer (Sienco type

DP-247E). En cuvette indeholdende 200 μ l PRP, 10 μ l 0,1M CaCl_2 i saltvand og 25 μ l testforbindelsesopløsning i saltvand blev anbragt i aggregometeret og fik lov at inkubere i 3 minutter. PRP blev provokeret med 15 μ l af en kollagensuspension, og blodpladeaggregationen blev optegnet kontinuerligt. Der blev for hver PRP-prøve valgt en kollagenkoncentration, som gav et submaksimalt respons. Den inhiberende virkning af forbindelserne blev målt ved forskellige koncentrationer, og den koncentration, der gav en 50% inhibering (IC_{50}) blev beregnet ved probitanalyse (jfr. Finney, D.J. *Probit Analysis*; Cambridge University Press, New York, 1961, side 236-254).

Resultaterne er opsummeret i tabel 2 nedenfor. I tabel 2 indikerer et fald af IC_{50} - og Ki -værdier for en testforbindelse stigning i forbindelsens antagonistiske virkning.

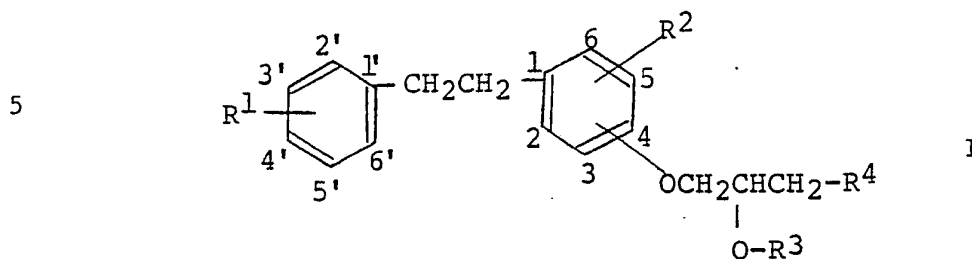
Tabel 2

Forbindelse nr.	Blodpladeaggregation IC_{50} (μM)	Receptorbinding IC_{50} (nM)	Vasokonstriktion Ki (nM)
1	1,5	54,8	13,9
3	0,8	12,5	1,16
6	1,5	51,3	17,8
14	3,0	68,6	1,05
DK 152.040			
Eksempel nr.			
1	0,6	96,2	-
2	0,6	33,8	4,55
3	0,6	115,4	-
34	0,55	62,2	13,1
64	0,35	53,6	23,3

Af de i tabel 2 ovenfor viste resultater kan det ses, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser bedre serotoninantagonistaktivitet end de kendte forbindelser.

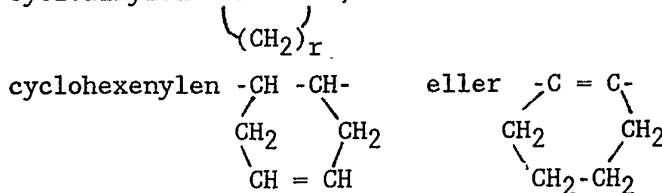
PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et (3-aminopropoxy)bibenzyl-
zylderivat med den almene formel I



i hvilken R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen,
10 C_{1-5} -alkyl, C_{1-5} -alkoxy eller C_{2-6} -dialkylamino;
 R^3 er hydrogen, $-(CH_2)_n-COOH$, hvor n er et helt tal fra 1 til 5,
eller

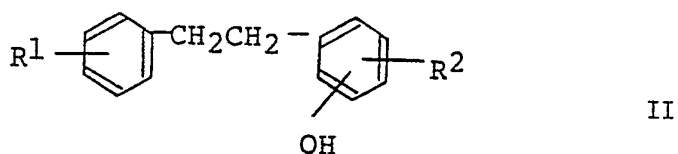
$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-Y-COOH \end{array}$, hvor Y er $-(CH_2)_m-$ (m er et helt tal fra 1 til 3), C_{4-6} -
15 cycloalkylen $-CH-CH-$, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller



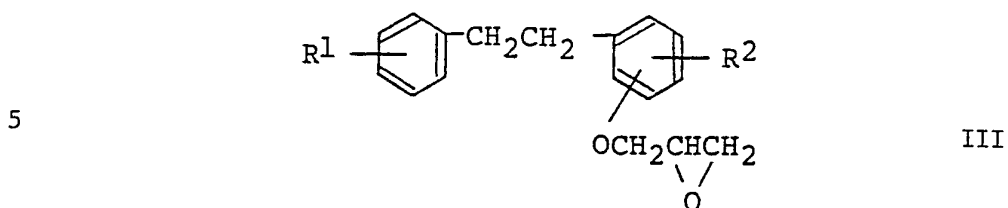
20 og R^4 er (1) $-N \begin{array}{l} R^5 \\ R^6 \end{array}$, hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden
er C_{1-8} -alkyl, eller

(2) R^4 er piperidino, der eventuelt er monosubstitueret med carba-
25 moyl,

eller et farmaceutisk tolerabelt syreadditionssalt heraf,
k e n d e t e g n e t v e d , a t
i) et hydroxybibenzyl med den almene formel II



i hvilken R^1 og R^2 er som defineret ovenfor, omsættes med epichlorhydrin til dannelse af et epoxid med den almene formel III

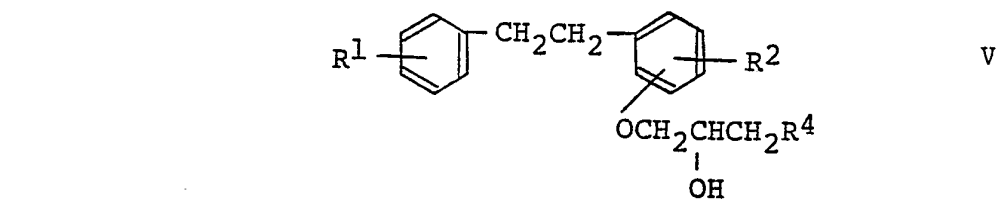


i hvilken R^1 og R^2 er som defineret ovenfor,

ii) epoxidet med den almene formel III omsættes med en amin med den almene formel IV



i hvilken R^4 er som defineret ovenfor, til dannelse af et (3-amino-propoxy)biphenylderivat med den almene formel V

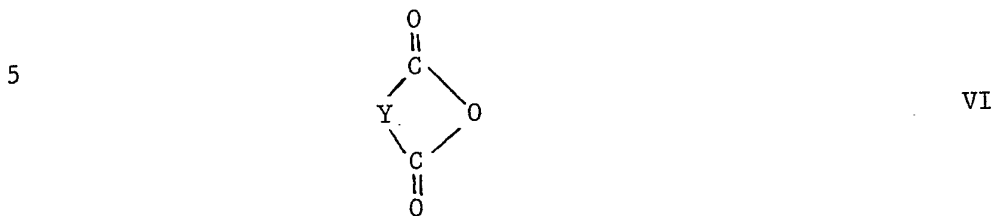


i hvilken R^1 , R^2 og R^4 er som defineret ovenfor, og, hvis det er nødvendigt,

iii) forbindelsen med den almene formel V omsættes med methylacrylat i nærværelse af et metalhydrid eller en ω -halogenalkansyreester med den almene formel VIII



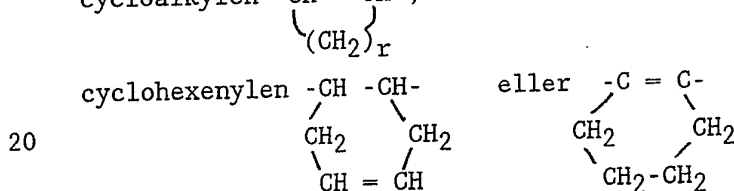
i hvilken n er som defineret ovenfor, X er halogen, og R^9 er lavere alkyl, efterfulgt af hydrolyse, eller at forbindelsen med den almene formel V omsættes med et syreanhydrid med den almene formel VI



i hvilken Y er som defineret ovenfor.

- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
 k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy eller C_{2-4} -dialkylamino; R^3 er hydrogen, $-(CH_2)_n-COOH$, hvor n er et helt tal fra 1 til 3, eller

- 15 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-Y-COOH \end{matrix}$, hvor Y er $-(CH_2)_m-$ (m er et helt tal fra 1 til 3), C_{4-6} -cycloalkylen $-CH-CH-$, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller



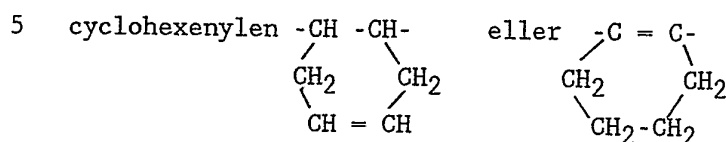
og R^4 er (1) $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$, hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden

- 25 er C_{1-5} -alkyl, eller

(2) R^4 er piperidino, der eventuelt er monosubstitueret med carbamoyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2,
 k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, fluor, chlor, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy eller C_{2-4} -dialkylamino; R^3 er hydrogen, $-(CH_2)_n-COOH$, hvor n er et helt tal fra 1 til 3, eller
- 30

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Y}-\text{COOH} \end{array}$, hvor Y er $-(\text{CH}_2)_m-$ (m er et helt tal fra 1 til 3), C_{4-6} -
 cycloalkylen $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}- \\ | \quad | \\ (\text{CH}_2)_r \end{array}$, hvor r er et helt tal fra 2 til 4 eller



10 og R^4 er (1) $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$, hvor R^5 og R^6 uafhængigt af hinanden

er C_{1-5} -alkyl eller (2) R^4 er piperidino, der eventuelt er monosubstitueret med carbamoyl, og R^1 , R^2 og $-\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-\text{R}^4$ henholdsvis er anbragt

15 i en hvilken som helst af stillingerne 2', 3' og 4', og i en hvilken som helst af stillingerne 2, 4, 5 og 6.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid, 2-[(3-dimethylamino-2-hydroxy)propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid, 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid, 2-[[3-dimethylamino-2-(3-carboxypropionyloxy)]propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid, 2-[(3-dimethylamino-2-carboxymethoxy)propoxy]bibenzylhydrochlorid, 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]bibenzylhydrochlorid eller 2-[[3-dimethylamino-2-(2-carboxyethoxy)]propoxy]-3'-methoxybibenzylhydrochlorid.