



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 392 783 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2653/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 211/60**
C07D 211/78, A61K 31/44, 31/445

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1990

(45) Ausgabetag: 10. 6.1991

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS 4443450 EP-A2 0213080

(73) Patentinhaber:

WARNER-LAMBERT COMPANY
07950 MORRIS PLAINS (US).

(54) NEUE N-SUBSTITUIERTE 3-PIPERIDIN- ODER 3-TETRAHYDROPYRIDINCARBONSÄUREN UND DERIVATE

(57) Analoga der Hexahydronikotinsäure (Nipecotinsäure) sind die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die Analoga sind GABA-Aufnahmeinhibitoren für die Verwendung zur Behandlung von Epilepsie u.ä.. Die Erfindung stellt auch pharmazeutische Zubereitungen für die Behandlung von Epilepsie zur Verfügung.

AT 392 783 B

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, die Analoga der Hexahydronikotinsäure (Nipecotinsäure) sind. Die Analoga der vorliegenden Erfindung besitzen analgetische, antipsychotische, krampflösende, antispastische und angstlösende Eigenschaften und wirken bei der Huntington'schen und Parkinson'schen Krankheit antisymptomatisch. Insbesondere die krampflösende Wirkung bewirkt die Wirksamkeit als Breitbandantiepileptikum.

Daher sind auch neue pharmazeutische Zubereitungen der neuen, in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

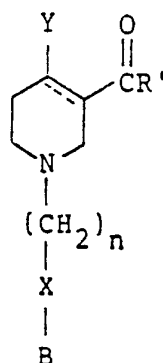
In bezug auf die krampflösende oder antiepileptische Nützlichkeit ist es trotz der optimalen Anwendbarkeit von vielen antiepileptischen Mitteln, die in den Vereinigten Staaten verkauft werden, so, daß zahlreiche an Epilepsie leidende Patienten die praktische Anfallbekämpfung unterlassen und andere dies nur auf Kosten von deutlichen toxischen Nebenwirkungen tun. Es wurde kein überzeugender Beweis publiziert, daß in den frühen Siebzigerjahren mit den ersten in den USA verkauften antiepileptischen Medikamenten mehr als 50 % oder bestenfalls 75 % der Anfälle der an Epilepsie leidenden Patienten bekämpft wurden. Die Verfügbarkeit und die Verwendung von zahlreichen zusätzlichen Medikamenten seit dieser Zeit hat für viele Patienten eine Verbesserung der Anfallsbekämpfung gebracht. Trotz der vorteilhaften Wirkung der gegenwärtigen Medikamente verbleibt hier ein weiterer Bedarf für neue, antiepileptische Medikamente mit selektiveren, krampflösenden Eigenschaften und geringerer Toxizität. R. L. Krall, et al., *Epilepsia*, 19: 409 (1978).

N-(4,4-Diphenyl-3-butenyl)nipecotinsäure, ebenso wie die Nipecotinsäure (Hexahydronikotinsäure) selbst, sind unter den bekannten Verbindungen, deren krampflösende Eigenschaften von W. S. Schwark und W. Löscher in "Comparison of the Anticonvulsant Effects of Two Novel GABA Uptake Inhibitors and Diazepam in Amygdaloid Kindled Rats", Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 329: 367-71 (1985), verglichen wurden.

Zusätzlich zu den oben zitierten Schwark und Löscher beschreibt die EP-A 0066456, daß N-substituierte azaheterocyclische Carbonsäuren und deren Ester, wie beispielsweise die oben zitierten 1-(Diphenylalkyl)-3-piperidincarbonsäurederivate, die neuronale und/oder gliale gamma-Aminobuttersäureaufnahme (GABA) inhibieren. Die in der EP-A 0066456 beschriebenen Verbindungen sind insbesondere für die Behandlung von Angstzuständen, Epilepsie, Muskel- und Bewegungsstörungen und mentalen und emotionalen Krankheiten nützlich und wirken auch als Analgetika und Sedativa.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung unterscheiden sich von den in der EP-A 0066456 beschriebenen Verbindungen durch den Verbindungsteil, der zwischen dem PiperidinyI und dem Arylsubstituenten liegt. Daher sind die vorliegenden Verbindungen in keiner Weise durch den Stand der Technik vorbeschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



1

worin

n eine positive ganze Zahl, wie 1, 2, 3 oder 4, ist:

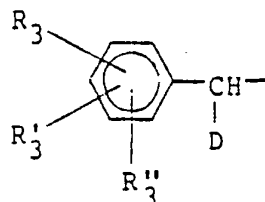
---- eine Einfach- oder eine Doppelbindung darstellt:

Y Wasserstoff, Hydroxy, oder Alkyl mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen ist mit dem Proviso, daß, wenn - - - eine Doppelbindung darstellt, Y Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

R' Hydroxy, niedriges Alkyl oder NR_1R_2 , worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niedriges Alkyl ist, bedeuten;

X Sauerstoff, $S(O)_z$, worin z 0, 1 oder 2 ist, oder NR'' , worin R'' Wasserstoff oder niedriges Alkyl bedeutet ist,

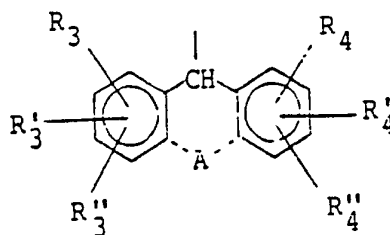
B (i)



I₁

worin R_3, R'_3, R''_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niedriges Alkyl, niedriges Alkoxy, NR_5R_6 worin R_5 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niedriges Alkyl bedeuten, oder $SO_2NR_5R_6$, worin R_5 oder R_6 wie oben definiert sind, ist, bedeuten; und D 2- oder 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Cycloalkyl mit 5 bis 7 Ring-Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und vorzugsweise Cyclohexyl bedeutet, ist,

(ii)



I₂

worin $R_3, R'_3, R''_3, R_4, R'_4$ und R''_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niedriges Alkyl, niedriges Alkoxy, NR_5R_6 , worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, oder $SO_2NR_5R_6$, worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, bedeuten; und A nicht vorhanden ist, Vervollständigung einer freien Bindung, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S(O)_z-$, worin z 0, 1 oder 2 bedeutet, oder NR_7 , worin R_7 Wasserstoff oder niedriges Alkyl darstellt; oder ihre Diastereomere; oder Enantiomere; und sowohl pharmazeutisch verträgliche Basensalze als auch Säureadditionssalze davon.

Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung sind diejenigen, in welchen B I₂ darstellt, worin A nicht vorhanden ist.

Noch bevorzugtere Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin Y Wasserstoff ist, n 2 ist, X Sauerstoff bedeutet und B I₂ darstellt, worin A nicht vorhanden ist und R_3 und R_4 Halogen oder Trifluormethyl bedeuten und R'_3, R''_3, R'_4 und R''_4 jeweils Wasserstoff darstellen. Zusätzlich sind unter den besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (I) diejenigen Verbindungen, welche, wenn $- - -$ beispielsweise eine Einfachbindung darstellt, als das $R(-)$ optische Isomer vorliegen. Die $R(-)$ optischen Isomere sind dort, wo auf Grund eines asymmetrischen C-Atoms in dem Stickstoff enthaltenden Ring zwei optische Isomere der Verbindungen der Formel (I) existieren, die aktiveren dieser Isomere.

Die am meisten bevorzugte Verbindung der Erfindung ist: 1-[2-[Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-3-(1, 2, 5, 6-tetrahydropyridin-carbonsäure.

Die Verbindungen der Formel (I) können sowohl mit organischen als auch anorganischen Säuren oder Basen

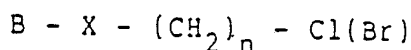
pharmazeutisch verträgliche Salze bilden.

Beispielsweise werden die Säureadditionssalze der genannten basischen Verbindungen entweder durch Auflösen der freien Base in Wasser oder wäßrigem Alkohol oder anderen geeigneten Lösungsmitteln, die die geeignete Säure enthalten, und Isolieren des Salzes durch Abdampfen der Lösung hergestellt oder durch Umsetzen der freien

Base und einer Säure in einem organischen Lösungsmittel, wobei in diesem Fall die Salze direkt ausfallen oder durch Konzentrieren der Lösung gewonnen werden können.

Die Verbindungen der Erfindung können asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten. Die Erfindung umfaßt auch die einzelnen Diastereomere oder Enantiomere und Mischungen davon. Die einzelnen Diastereomere oder Enantiomere können durch in der Technik bekannte Methoden hergestellt oder isoliert werden. Beispielsweise kann für die Herstellung eines optisch aktiven Kohlenstoffatoms in Stellung drei des Piperidins in einer Verbindung der Formel (I) eine optisch aktive N-unsubstituierte azaheterocyclische Carbonsäure oder ein Ester der Formel (III) als Ausgangsmaterial in den hier beschriebenen Reaktionen eingesetzt werden, um das optisch aktive Kohlenstoffatom in dem Piperidiny substituenten zu erhalten. Siehe Ackerman, A. N. und DeJungh, D. K., Recueil Travaux de Chimiques, 70: 599-916 (1951).

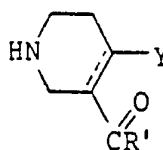
Es wird auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), beschrieben, bei welchem die geeignete Verbindung der Formel (II), die entweder Chlor (Cl), Brom (Br) oder OSO_2R , worin R Methyl, Toly od. ä. bedeutet, in der Endstellung besitzt und worin X, n und B wie oben definiert sind, mit einem geeignet substituierten Piperidin, das die Formel (III) besitzt, worin --- , Y und R' wie oben definiert sind, im wesentlichen nach dem folgenden Schema umgesetzt werden.



II

oder (OSO_2R)

+



III



I

Unter gewissen Umständen ist es notwendig, entweder das N oder O der Zwischenprodukte (II) und (III) in dem oben beschriebenen Prozeß mit geeigneten bekannten Schutzgruppen zu schützen. Das Einführen und Abspalten von derartigen geeigneten Sauerstoff- und Stickstoffschutzgruppen ist in der organischen Chemie bekannt; siehe beispielsweise (1) "Protective Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, et al., (New York, 1973), Seiten 43ff, 95ff; (2) J. F. W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, 3:191-281 (1963); (3) R. A. Borssenas, Advances in Organic Chemistry, 3:159-190 (1963); und (4) J. F. W. McOmie, Chem. & Ind., 603 (1979).

Beispiele für geeignete Sauerstoffschutzgruppen sind Benzyl, t-Butyldimethylsilyl, Methyl, Isopropyl, Ethyl, tert.-Butyl, Ethoxyethyl, u. ä. Das Schützen eines N-H enthaltenden Restes ist für einige der hier beschriebenen Verfahren für die Herstellung von Verbindungen nach dieser Erfindung notwendig. Geeignete Stickstoffschutzgruppen sind Benzyl, Triphenylmethyl, Trialkylsilyl, Trichlorethylcarbamate, Trichlorethoxycarbonyl, Vinyloxycarbamate, u. ä.

In den hier beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung werden die Erfordernisse für Schutzgruppen von einem Fachmann der organischen Chemie sicher erkannt und dementsprechend ist die Verwendung von geeigneten Schutzgruppen notwendigerweise in den in den Tabellen gezeigten Verfahren enthalten, obwohl diese nicht ausdrücklich gezeigt sind.

Beispielsweise kann es für die im Schema gezeigte Reaktion erforderlich sein, R' der Verbindungen der Formel (III) durch eine Schutzgruppe zu ersetzen und diese anschließend umzusetzen, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten, worin R' wie oben definiert ist.

Die Produkte der hier beschriebenen Reaktionen werden durch konventionelle Methoden, wie beispielsweise Extraktion, Destillation, Chromatographie, u. ä. isoliert. Im wesentlichen sind die Ausgangsmaterialien bekannte Verbindungen, welche kommerziell erhältlich sind oder die durch bekannte Verfahren hergestellt werden können.

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiters eine pharmazeutische Zubereitung, die ein Analgetikum, Antipsychotikum, krampflösendes Mittel, antispastisches Mittel, ein Anxiolytikum oder ein antisymptomatisches Mittel für die Huntington'sche oder Parkinson'sche Krankheit als wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) zusammen mit einem pharmazeutischen verträglichen Träger enthält.

Schließlich umfaßt die vorliegende Erfindung Pharmazeutika für die Behandlung von Schmerzen, Psychosen, Krämpfen, Anfällen, Spasmen, Anxien oder Muskel- und Bewegungsstörungen bei Säugern, Menschen eingeschlossen, die an derartigen Erkrankungen leiden. Die Pharmazeutika werden an die entsprechenden Säuger in einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I), die wie oben definiert ist, als Dosierungseinheiten verabreicht.

Der bei der Definition der Verbindungen der Formel (I) verwendete Term "Halogen" umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Der Term "niedrig", der im Zusammenhang mit Alkyl oder Alkoxy verwendet wird, bedeutet gerade oder verzweigte Ketten mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl u. ä.

Im allgemeinen werden die Verbindungen der Formel (I) durch Kochen unter Rückfluß einer Mischung der Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III), worin R' eine niedrige Alkoxygruppe bedeutet, in einem Lösungsmittel, wie Aceton, 2-Butanon, N,N-Dimethylformamid od. ä., in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, hergestellt. Das Produkt, eine Verbindung der Formel (I), worin R' eine niedrige Alkoxygruppe bedeutet, wird dann gegebenenfalls in eine Verbindung der Formel (I), in welcher R' Hydroxy bedeutet, durch Behandeln mit Lithiumhydroxid, mit Methanol, Ethanol, u. ä. als Lösungsmittel überführt. Weitere Verbindungen der Formel (I), in welchen R' NR₅R₆ bedeutet, worin R₅ und R₆ wie oben definiert sind, können analog den Verfahren, die für die Umsetzung von organischen Säuren mit Verbindungen der Formel HNR₅R₆ bekannt sind, hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in den oben beschriebenen Verfahren sind im allgemeinen bekannt, kommerziell erhältlich oder können entweder durch bekannte Verfahren oder durch zu bekannten Methoden analogen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) werden auf ihre pharmakologische Wirksamkeit mit drei Verfahren getestet. Das erste ist eine Untersuchung für die Aufnahme des Neurotransmitters gamma-Aminobuttersäure (GABA) in Scheiben des Rattenhippocampusgewebes (Gehirn), welches in vitro inkubiert wird, analog dem durch Schwark und Löscher in der oben zitierten Literaturstelle beschriebenen Verfahren. Die Durchführung dieses Tests wird in dem folgenden Absatz beschrieben.

Männliche Long Evans-Ratten (200 bis 300 g) werden enthauptet, die Gehirne schnell entfernt und die Hippocampi werden herausseziert. Auf einem McIlwain-Gewebeschneider werden Scheiben geschnitten (0,1 x 0,1 mm) und in einem eisgekühlten Krebs Ringer HEPES-gepufferten Medium dispergiert. Das Normalmedium setzte sich aus NaCl (119 mM), KCl (4,75 mM), CaCl₂ (1,25 mM), KH₂PO₄ (1,20 mM), MgSO₄ (1,18 mM), HEPES (22 mM), EDTA (0,03 mM), Ascorbat (0,6 mM) und Glucose (10 mM) zusammen. Der pH-Wert wurde auf 7,2 mit 3,0 molarer HCl eingestellt. Nach zwei Waschungen in Normalmedium werden 10 mg Gewebe in 3 ml des Mediums bei 37 °C 15 min in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindung inkubiert. ³H-GABA (80,8 Ci/mM; 0,05 µM Endkonzentration) wurden zu jeder Flasche zugegeben und die Aufnahme 2 min lang durchgeführt. Am Ende der Aufnahmeperiode wurden die Proben schnell durch ein Whatman GF/F-Filter filtriert und jeweils mit 5 ml eisgekühltem 0,9 %-igen Natriumchlorid gewaschen. Die Filter mit dem Gewebe wurden in Szintillationsphiolen mit 2 ml Wasser gegeben und zumindest 60 min absitzen gelassen, bevor die Szintillationsflüssigkeit zugegeben wurde und die Proben gezählt wurden. Blindproben wurden genau wie die anderen Proben behandelt, aber sie wurden während des gesamten Experiments auf Eis belassen. Die Resultate wurden als Kontrollprozente (kein Medikament anwesend) oder als IC₅₀-Werte ausgedrückt.

Die Ergebnisse mit sieben der getesteten Verbindungen sind in der unten angeführten Tabelle gezeigt. Diese Resultate zeigen, daß alle sieben Verbindungen die synaptische Aufnahme von GABA in für eine pharmakologische Wirkung relevanten Konzentrationen inhibieren (Natrium-Abhängigkeit).

Tabelle I. GABA-Aufnahme in Prismen des Rattenhippocampus in vitro in Gegenwart von unterschiedlichen Konzentrationen von verschiedenen synthetischen Verbindungen der Formel (I).

	Verbindung des Beispiels	IC ₅₀ (Berechnete mittlere (50 %) Inhibitorkonzentration)
5		
10	VII	3.0 µM
	VIII	0.29 µM
	VI	11.0 µM
	I	12.0 µM
	II	35 µM (geschätzt)
15	IV	60 µM (geschätzt)
	X	0.86 µM
	XVII	0.45 µM
	XVIII	0.7 µM
20	XIX	0.1 µM

Der zweite pharmakologische Test, "Threshold Maximal Electroshock", ist ein tierisches Modell für allgemeine Anfälle der dem von Piredda, S. G., et al., "Effect of Stimulus Intensity on the Profile of Anticonvulsant Activity of Phenytoin, Ethosuximide and Valproate, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 232, (3):741-45 (1985), beschriebenen vergleichbar ist. Die Durchführung dieses Tests wird in dem folgenden Absatz beschrieben.

Männlichen CF-1-Mäusen (22 bis 30 g) wird vor der Untersuchung freier Zugang zu Nahrung und Wasser gewährt. Zur Auslese werden Gruppen von fünf Mäusen eine Verbindung intraperitoneal in Dosen von 30, 100 und 300 mg/kg gegeben und die Tiere 0,5, 2 und 4 h nach der Verabreichung getestet. Die Drogen waren jeweils in 0,9 %-iger Kochsalzlösung gelöst oder 0,2 %-iger Methylzellulose suspendiert. Die Tiere wurden mit Kornea-Elektroden geschockt (siehe unten) und wurden in bezug auf tonische Hinterbeinextensorkrämpfe beobachtet. Die Abwesenheit von Hinterbeinextensionen wurde als antikonvulsorischer Effekt gedeutet.

Der Elektroschockapparat sendet eine 60 Hz Sinuswelle mit einer Amplitude von 14 mA (Spitze zu Spitze) für 0,2 s aus. Die bei diesem Verfahren verwendete Stromstärke von 14 mA bewirkt tonische Extensorkrämpfe bei etwa 95 % der unbehandelten Mäuse, aber sie liegt nur wenig über der Schwelle für tonische Extensionen.

Die Ergebnisse der vor Krämpfen geschützten Tiere wurden 30 min nach der Verabreichung jeder Verbindung der Formel (I) untersucht und in Tabelle II für zwei Dosierungskonzentrationen wiedergegeben.

Tabelle II. Elektroschock-Schwellenwerte

	Verbindung von Beispiel	Anzahl der vor Krämpfen geschützten Tiere (n/5)	
		100 mg/kg	30 mg/kg
40			
45	I	3/5	0/5
	II	4/5	1/5
	III	0/5	0/5
50	VI	1/5	0/5
	VII	2/5	0/5
	VIII	4/5	4/5
	IX	4/5	3/5
	XIII	2/5	2/5
55	X	5/5	1/5
	XI	2/5	1/5
	XVII	5/5	4/5
	XVIII	5/5	5/5
60	XIX	5/5	4/5

Ein dritter pharmakologischer Test wurde, wie in der hier zitierten Literaturstelle von R. L. Krall et al., *Epilepsia*, 19:409 (1978) beschrieben, durchgeführt. In diesem Verfahren werden Drogen in bezug auf ihre Abschwächung des Schwellenwertes von krampfartigen Anfällen bei Mäusen, die durch subkutane Verabreichung von Pentylentetrazol (85 mg/kg), welches allgemein als Modellschwarz für das Hervorrufen von Abwesenheitsanfällen anerkannt wird, ausgelöst. Die Resultate für diesen dritten Test, bei welchem die Verbindungen der vorliegenden Erfindung entweder intraperitoneal (IP) oder oral (PO) verabreicht wurden, sind in der unten angeführten Tabelle III gezeigt.

Tabelle III. Die Wirkung der Verbindungen der Formel (I) auf den subkutanen Pentylentetrazolanfallstest bei Mäusen.

Verbindung von Beispiel	Berechnete mittlere effektive Dosis (ED ₅₀)	Zeit des Tests (Folgen der Dosis)	Verabreichungsart der Verbindung an Mäuse
VII	1.9 mg/kg	30 min	IP
VIII	0.54 mg/kg	120 min	PO
XVII	0.50 mg/kg	120 min	PO

Der Wert der Verbindungen der Formel (I) als pharmakologisch wirksame Mittel, insbesondere für die Behandlung von Anfällen bei Säugern, Menschen eingeschlossen, wurde durch die oben beschriebenen Standardverfahren gezeigt. Der Term "Anfall" bedeutet hier übermäßige, gleichzeitig auftretende Nervenaktivitäten, die die normalen Nervenfunktionen unterbrechen.

Die Verbindungen der Strukturformel (I) können auf sehr unterschiedliche Weise hergestellt und in Dosierungsformen verabreicht werden.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen von Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung können die pharmazeutisch verträglichen, inerten Träger entweder fest oder flüssig sein. Feste Zubereitungen umfassen Pulver, Tabletten, dispergierte Granulate, Kapseln, Gelatinekapseln und Suppositorien. Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die als Verdünnungsmittel, Geschmacksmittel, Lösungsmittel, Gleitmittel, Suspendierungsmittel, Bindemittel oder Tablettendesintegrationsmittel wirken; er kann auch ein Verkapselungsmaterial sein. In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, welcher mit dem fein verteilten, aktiven Bestandteil der Formel (I) vermischt ist. In Tabletten ist die aktive Verbindung in einem geeigneten Verhältnis mit einem Träger, der notwendigerweise Bindungseigenschaften besitzt, vermischt und in gewünschter Form und Größe verpreßt. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5 oder 10 bis etwa 70 % des aktiven Bestandteiles. Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragakanth, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, ein niedrig-schmelzendes Wachs, Kakaobutter, u. ä. Der Term "Zubereitung" umfaßt auch die Formulierung des aktiven Bestandteiles mit einem Verkapselungsmaterial als Träger, der eine Kapsel ausbildet, in welchem der aktive Bestandteil (mit oder ohne anderen Trägern) durch den Träger umgeben ist und so in direkter Wechselwirkung mit demselben vorliegt.

In analoger Weise sind Gelatinekapseln mit eingeschlossen. Tabletten, Pulver, Gelatinekapseln und Kapseln können als feste Dosierungseinheiten, die für die orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

Flüssige Zubereitungen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als Beispiel für parenterale Injektionen können wäßrige oder Wasser-Propylenglykollösungen angeführt werden.

Flüssige Zubereitungen können auch in wäßriger Polyethylenglykollösung hergestellt werden. Wäßrige Lösungen, die für orale Verwendung geeignet sind, können durch Auflösen des aktiven Bestandteiles in Wasser und Zusatz von geeigneten Färbemitteln, Geschmacksmitteln, Stabilisierungs- und Verdickungsmitteln hergestellt werden. Wäßrige Suspensionen, die für orale Verwendung geeignet sind, können durch Dispergieren des fein verteilten, aktiven Bestandteiles in Wasser mit viskosem Material, wie beispielsweise natürlichem oder synthetischem Gummi, Harzen, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose und anderen bekannten Suspendierungsmitteln hergestellt werden. Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Zubereitung als

Dosierungseinheit vor. In einer derartigen Form kann die Zubereitung in Einheitsdosierungen zerteilt werden, welche geeignete Mengen des wirksamen Bestandteiles enthalten. Die Einheitsdosierung kann eine abgepackte Zubereitung sein, wobei die Abpackung bestimmte Mengen der Zubereitung, beispielsweise abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen enthält. Die Dosierungseinheit kann auch eine Kapsel, Gelatinekapsel oder Tablette selbst sein, oder sie kann ein geeignetes Vielfaches von jeder dieser abgepackten Formen sein.

Die Menge des aktiven Bestandteiles in einer Einheitsdosis der Zubereitung kann variiert werden oder im Bereich von 1 mg bis 300 mg/kg/Tag variiert werden. Eine Tagesdosis im Bereich von etwa 1 mg bis etwa 50 mg/kg wird bevorzugt. Die Dosierungen können jedoch je nach Anforderungen des Patienten, der Schwere und der Art der zu behandelnden Krankheit und der verwendeten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der geeigneten Dosierung für einen speziellen Fall bleibt dem Fachmann überlassen. Im allgemeinen wird die Behandlung mit geringeren Dosen begonnen, welche unter der optimalen Dosierung der Verbindung liegen. Daraufhin wird die Dosierung in kleinen Schritten gesteigert, bis der optimale Effekt unter den bestimmten Umständen erreicht wird. Vorteilhafterweise kann, falls dies gewünscht wird, die tägliche Dosierung geteilt und in mehreren Portionen pro Tag verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele zeigen bevorzugte Methoden zur Herstellung der Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung, limitieren diese jedoch in keiner Weise.

Zubereitung I

[(3-Brompropoxy)methylen]bis[benzol] (eine Verbindung der Formel (II), worin n 3 ist, X Sauerstoff bedeutet, B ist I₂, worin A nicht anwesend ist und R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten). Eine Lösung von 20 g 3-Brom-n-propanol in 50 ml Toluol wird mit 2 ml konzentrierter H₂SO₄ behandelt, auf 65 °C erwärmt und dann bei 65 °C tropfenweise mit einer warmen Lösung von 29,5 g Diphenylmethanol behandelt. Die Mischung wird bei 65 °C 4 h gerührt, abgekühlt, mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet, im Vakuum konzentriert und bei Pumpendruck destilliert, um das Produkt [(3-Brompropoxy)methylen]-bis[benzol] zu ergeben.

Die NMR- und analytischen Daten stimmen mit dem für die Zubereitung I erwarteten Produkt überein.

Zubereitung II

[(2-Chlorethoxy)methylen]bis[benzol] (eine Verbindung der Formel (II), worin n 2 ist, X Sauerstoff, B I₂ bedeutet, worin A nicht anwesend ist, und R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten). Zu 3,6 g 2-Chlorethanol in 35 ml Toluol wird bei etwa 50 °C tropfenweise eine warme Lösung von Diphenylmethanol in 6,5 ml Toluol über einen Zeitraum von 40 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach Ende der Diphenylmethanolzugabe 4 h auf 90 °C erhitzt. Das Volumen wird abgekühlt, die H₂SO₄ wird durch 3-maliges Waschen der Toluolschicht mit Wasser entfernt und dann über Calciumchlorid getrocknet. Eine Vakuumdestillation des nach dem Abdampfen des Toluols zurückbleibenden Öles ergibt ein Öl mit dem Siedepunkt von 130 bis 132 °C bei 93,3 Pa. Das NMR-Spektrum stimmt mit dem erwarteten Produkt [(2-Chlorethoxy)methylen]bis[benzol] überein. Diese Verbindung wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Zubereitung III

[(2-Chlorethoxy)(3,4-chlorphenyl)(phenyl)]methan (eine Verbindung der Formel (II), worin n 2 ist, X Sauerstoff, B ist I₂, worin A nicht vorhanden ist, R₃ und R'₃ jeweils 3,4-Dichlor und R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten).

Schritt A

3,4-Dichlorbenzophenon (8,25 g) wird in 100 ml EtOH bei Raumtemperatur gegeben und NaBH₄ (0,33 g) wird zu dieser Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 h gerührt. Dünnschichtchromatographie (DSC) (Silikagel; 20 % Ether, 80 % Hexan als Elutionsmittel) zeigt, daß Keton anwesend ist. Etwa 0,1 g zusätzliches NaBH₄ wird zum Volumen zugegeben und weitere 30 min gerührt. Wenn das Benzophenon vollständig verbraucht ist, wird eine geringe Wassermenge zugegeben, um überschüssiges NaBH₄ zu zerstören. 1N LiOH wird zugegeben, die Lösung auf einem Dampfbad 10 min erhitzt, abgekühlt und zu einem halbfesten Produkt eingedampft. Der Feststoff wird in Ether aufgelöst und mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zu einem Öl eingedampft, welches eine 98 %-ige Reinheit bei der Gaschromatographie zeigt. Das NMR-Spektrum stimmt mit dem für das erwartete Produkt 3,4-Dichlor- α -phenylbenzol-Methanol gut überein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B

In einem mit einem mechanischen Rührer, einen Tropftrichter und einem Kühler ausgestatteten 3-Halskolben werden 3,58 g 2-Chlorethanol in 50 ml Toluol gelöst. Eine katalytische Menge (1 g) konzentrierte H_2SO_4 wird zur Toluollösung zugegeben, dann wird die Mischung auf 55 °C erhitzt. Eine Toluollösung (15 ml) von 3,4-Dichlor- α -phenylbenzol-Methanol (7,5 g), das wie in Schritt A hergestellt wurde, wurde über einen Zeitraum von 30 min tropfenweise zugegeben und anschließend das Gesamtvolumen 12 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit Toluol verdünnt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingedampft, um 9,45 g eines Öls zu ergeben. Dieses Öl ist in der Gaschromatographie 90 %-ig rein und das NMR-Spektrum stimmt mit dem für [(3-Chlorethoxy)(3,4-dichlorphenyl)(phenyl)]methan überein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Zubereitung IV

2-[(Diphenylmethyl)thio]ethanol (eine Verbindung der Formel (II), worin n 2 ist, X Schwefel ist, B I_2 bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R_3 , R'_3 , R''_3 , R_4 , R'_4 und R''_4 jeweils Wasserstoff bedeuten). Kaliumt-butoxid (2,24 g) wird zu dem Thiol zugegeben; α -Phenylbenzolphanthiol (4 g) in 40 ml EtOH gelöst. Zu dieser bei Rückflußtemperatur gerührten Lösung werden über einen Zeitraum von 50 min sehr langsam 1,61 g 2-Chlorethanol zugegeben. Die Mischung wird weitere 30 min unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt und filtriert. Das Ethanol wird im Vakuum abgezogen und das zurückbleibende Öl wird auf Kieselgel chromatographiert (30 % Ethylacetat : 70 % Hexan als Elutionsmittel). 3,6 g des gewünschten Produktes 2-[(Diphenylmethyl)thio]ethanol werden erhalten, $F_p = 35$ °C.

Beispiel I

1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Ethoxy ist, n 2 ist, X Sauerstoff bedeutet, B I_2 bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, und R_3 und R_4 jeweils 4-Chlor bedeuten, R'_3 , R''_3 , R'_4 und R''_4 jeweils Wasserstoff sind). Das [(2-Chlorethoxy)methylen]bis[4-chlorbenzol], das wie in Zubereitung II hergestellt wurde (11,2 g), Ethyl-3-piperidincarboxylat (5,49 g), KI (0,3 g) und K_2CO_3 (9,73 g) werden in 120 ml Aceton gegeben und 63 h unter Rückfluß gekocht. Mit DSC (Silika, 30 % Ethylacetat : 70 % Hexan als Eluens) wird die Vollständigkeit der Reaktion geprüft. Das Volumen wird abgekühlt und das Aceton wird abgetrennt. Das zurückbleibende Öl wird in Ether aufgelöst, mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der Ether wird bis zum Entstehen eines Öls abgezogen (16 g), welches auf Silika chromatographiert wird, unter Verwendung von 25 % Ethylacetat : 75 % Hexan als Eluens. 8,13 g des gewünschten Produktes 1-[2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester werden erhalten (Ausbeute: 55 %). Das NMR-Spektrum stimmt mit dem für das Produkt erwarteten überein.

Elementaranalyse:

ber.: 63,31 % C	6,24 % H	3,21 % N	16,25 % Cl_{Total}
gef.: 62,88 % C	6,35 % H	3,02 % N	15,85 % Cl_{Total}

Beispiel II

1-[2-(Diphenylmethoxy)-ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Ethoxy ist, n 2 ist, X Sauerstoff bedeutet, und B I_2 bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R_3 , R'_3 , R''_3 , R_4 , R'_4 und R''_4 jeweils Wasserstoff bedeuten). [(2-Chlorethoxy)methylen]bis[benzol], das wie in Zubereitung II beschrieben hergestellt wurde (4,37 g) Ethyl-3-piperidincarboxylat (2,78 g), K_2CO_3 (4,92 g) und KI (0,07 g) in Aceton werden 5 Tage unter Rückfluß gekocht. Das Dünnschichtchromatogramm (Silika, 30 % Ethylacetat : 70 % Hexan als Eluens) zeigt, daß das Produkt gebildet wurde, jedoch noch eine bedeutende Menge von nicht umgesetztem Halogenid vorhanden ist. Die Bestandteile werden filtriert, Aceton wird im Vakuum abgezogen bis ein Öl zurückbleibt, welches auf Silika chromatographiert wird (25 % Ethylacetat : 75 % Hexan als Eluens). Das NMR-Spektrum stimmt mit dem für die vorgeschlagene Struktur überein. Nach der Chromatographie werden 1,8 g 1-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester erhalten.

Elementaranalyse:

ber.: 75,17 % C	7,95 % H	3,81 % N
gef.: 75,40 % C	7,92 % H	3,99 % N

Beispiel III

1-[3-(Diphenylmethoxy)-propyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Ethoxy ist, X Sauerstoff ist, n 3 ist, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten). Eine Mischung von [(3-Brompropoxy)-methylen]bis[benzol], das wie in Zubereitung I hergestellt wurde (10 g), Ethyl-3-piperidincarboxylat (5,2 g), K₂CO₃ (10 g), KI (0,1 g) in 150 ml Aceton wird unter Rühren auf Rückflußtemperatur gehalten, solange bis in der Dünnschichtchromatographie die Vervollständigung der Reaktion festgestellt wird (Silikagel). Die Mischung wird 30 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, filtriert und das Filtrat wird im Vakuum zu einem gelben Öl konzentriert (15 g). Das Öl wird mit Petrolether (PE) zum Ausfallen gebracht, filtriert und Petroletherlösung wird zu 8 g eines klaren, farblosen Öls konzentriert. Das Öl wird durch Silikagel-Säulenchromatographie (10 % Diethylether : 90 % Hexan als Eluens) gereinigt, um 4,5 g Öl zu ergeben. Das NMR-Spektrum stimmt mit dem für das erwartete Produkt überein. Dann werden 1,5 g Öl in Isopropanol gelöst, mit Isopropanol.HCl behandelt, mit Ether verdünnt, abgekühlt, filtriert und bei 40 °C im Vakuum getrocknet, um das gewünschte Produkt 1-[3-(Diphenylmethoxy)propyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester.Monohydrochlorid zu ergeben. Fp = 157 bis 158 °C.

Elementaranalyse:

ber.:	68,97 % C	7,72 % H	3,35 % N
gef.:	69,05 % C	7,74 % H	3,33 % N

Beispiel IV

1-[2-[(Diphenylmethyl)thio]-ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Ethoxy ist, n 2 ist, X Schwefel bedeutet, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, und R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten). 2-[(Diphenyl-methyl)thio]ethanol (3 g), das wie in Zubereitung IV beschrieben hergestellt wurde, wird in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst. Das Triisopropylamin (3,2 g) wird zugegeben und die Mischung wird auf -10 °C abgekühlt. Methansulfonylchlorid (1,4 g) wird zugegeben und die Mischung eine halbe Stunde bei -10 °C gerührt. Es werden dann weitere 22 ml des Amins und 2,5 g Nipecotat zugegeben. Die Mischung wird eine weitere Stunde bei -10 °C gerührt und dann weitere 4 Tage bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das zurückbleibende Öl wird auf Silika unter Verwendung von 70 % Hexan : 30 % Ethylacetat : 2 % Triethylamin als Eluens chromatographiert. 2,5 g des reinen Produktes 1-[2-[(Diphenylmethyl)thio]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester werden erhalten. Fp = 58 bis 65 °C. Ausbeute: 55 %. Das NMR-Spektrum stimmt mit dem für das Produkt berechneten überein.

Elementaranalyse:

ber.:	72,02 % C	7,62 % H	3,65 % N
gef.:	71,92 % C	7,70 % H	3,43 % N

Beispiel V

1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)]-phenylmethoxy]ethyl-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Ethoxy ist, n 2 ist, X Sauerstoff ist, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R''₃, R₄, R'₄, R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten, und R₃ und R'₃ jeweils 3,4-Dichlor bedeuten). Ethyl-3-piperidincarboxylat (4,25 g) und [(2-Chlorethoxy) (3,4-chlorphenyl) (phenyl)]methan (8,5 g) werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst und in Gegenwart von K₂CO₃ (9,33 g) und einer katalytischen Menge von KI (0,5 g) auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird etwa 17 h erhitzt. Die Chromatographie (Silika; 98 % CHCl₃, 2 % Methanol als Eluens) ergibt 7,3 g des Produkts. Das unreine Öl wird erneut auf Silika chromatographiert, indem man ein Eluens verwendet, das aus 75 % CHCl₃ : 25 % Ethylacetat besteht. 5,38 g eines hell-gelben Öls werden erhalten. Das NMR-Spektrum des Öls entspricht dem für das Produkt 3-Piperidincarbonsäure, 1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)phenyl-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester berechneten.

Elementaranalyse:

ber.:	63,31 % C	6,24 % H	3,21 % N	16,25 % Cl _{Total}
gef.:	63,14 % C	6,18 % H	3,24 % N	16,23 % Cl _{Total}

Beispiel VI

1-[3-(Diphenylmethoxy)-propyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff ist, R' Hydroxy ist, n 3 ist, X Sauerstoff ist, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, und R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten). Das Bromwasserstoffsäuresalz von 1-[3-(Diphenylmethoxy)-propyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (15 g), das wie im oben beschriebenen Beispiel III hergestellt wurde, wird in Wasser gelöst und mit NaHCO₃ behandelt, um die freie Base herzustellen, welche mit Ether extrahiert, getrocknet und zu 10 g Öl konzentriert wird. Das Konzentrat wird in 100 ml MeOH gelöst und mit 11,8 ml 1N LiOH behandelt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum konzentriert und der pH-Wert mit 5 %-iger NaH₂PO₄-Lösung auf Ph 6,5 eingestellt, die Lösung 2-mal mit 50 ml n-BuOH extrahiert und die Extrakte im Vakuum konzentriert und anschließend zu dem Feststoff Cyclohexan zugegeben und erneut eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wird bei 35 °C über Nacht getrocknet, mit Diethylether behandelt und 2-mal dekantiert. Das so hergestellte HCl-Salz wird getrocknet, um 1-[3-(Diphenylmethoxy)-propyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid zu ergeben. Die Verbindung ist ein an der Luft hygroscopisches Öl. Das 250 MHz ¹H-NMR aus Deuteriochloroformlösung zeigt Peaks bei:

1,5 - 2,1 (m), 2,3 - 3 (m), 3,5 (t), 5,3 (s), 7,3 (m), 9 - 10 (br) ppm bei tieferem Feld in bezug auf das TMS-Signal.

Beispiel VII

1-[2-(Diphenylmethoxy)-ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff ist, R' Hydroxy ist, n 2 ist, X Sauerstoff bedeutet, B I₂ bedeutet, worin R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten, und A nicht vorhanden ist). Zu 1-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester, das wie im oben beschriebenen Beispiel II erhalten wurde, wird etwas mehr als ein Äquivalent wäßrige 1N LiOH-Lösung zugegeben. Methanol wird als Co-Lösungsmittel verwendet. Das Volumen wird 24 h gerührt, das Lösungsmittel abgezogen, um ein halbfestes Produkt zu ergeben. Es wird 5 %-ige, wäßrige NaH₂PO₄ zugegeben, bis der pH von 6,5 erreicht wird. Die Lösung wird dann mit n-BuOH extrahiert und getrocknet und zu einem halbfesten Produkt eingedampft. Das Material wird dann in sein HCl-Salz durch Zugabe von isopropanolischer HCl überführt. Nach Abdampfen des Isopropanols ergibt sich ein Feststoff, der aus EtOH-Diethylether rekristallisiert wird, um das gewünschte Produkt 1-[3-(diphenylmethoxy)propyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid mit Fp = 180 bis 182 °C zu ergeben.

Beispiel VIII

1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff, R' Hydroxy, n 2, X Sauerstoff bedeutet, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R₃ und R₄ jeweils 4-Chlor bedeuten und R'₃, R''₃, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff sind). Zu 1-[2-[bis(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (2 g), das als Öl in dem oben beschriebenen Beispiel I erhalten wurde, werden 1,1 Äquivalente 1N LiOH-Lösung und MeOH zugegeben. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird konzentriert und dazu solange 5 % wäßrige NaH₂PO₄ zugegeben, bis der pH von 6,5 erreicht ist.

Die wäßrige Lösung wird dann mit n-BuOH extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und zu einem halbfesten Produkt eingedampft. Zur Herstellung des HCl-Salzes wird isopropanolische HCl zugegeben, das Isopropanol abgezogen, um einen Feststoff zu bilden, der aus EtOH-Diethylether rekristallisiert wird. Dies ergibt das gewünschte Produkt 1-[2-[bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid mit Fp = 151 bis 152 °C.

Beispiel IX

1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)-phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff, R' Hydroxy, n 2, X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ ist, worin A nicht vorhanden ist, und R₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff sind und R'₃ und R''₃ 3,4-Dichlor bedeuten). 5,38 g der wie im oben beschriebenen Beispiel VI hergestellten 1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)-[phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester werden in 40 ml Ethanol und 1N LiOH (18,5 ml) gelöst und etwa 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, wobei ein Feststoff zurückbleibt, der in Wasser gelöst wird, worauf der pH-Wert mit 5 %-iger wäßriger NaH₂PO₄-Lösung auf 6,0 eingestellt wird. Nach dem Ansäuern scheidet sich ein Öl aus. Die angesäuerte Suspension wird mit CHCl₃ extrahiert und anschließend filtriert. Abtrennen des CHCl₃ und Behandlung mit einem Überschuß an isopropanolischer HCl ergibt nach Abtrennen des Lösungsmittels einen Feststoff. Der Feststoff wird bei Raumtemperatur in EtOAc gerührt, anschließend abdekantiert und getrocknet,

wobei als Feststoff 1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid mit Fp = 131 bis 138 °C zurückbleibt.

Elementaranalyse:

5

ber.:	56,71 % C	5,44 % H	3,15 % N	23,91 % Cl _{Total}
gef.:	56,75 % C	5,42 % H	3,09 % N	23,73 % Cl _{Total}

Beispiel X

10

1-[2-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]phenylmethoxy]ethyl-3-piperidincarbonsäure (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff, R' Hydroxy, n 2, X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ ist, worin A nicht vorhanden ist, R₃ 4-Chlor bedeutet, R'₃ 3-Trifluormethyl ist, R"₃, R₄, R'₄ und R"₄ jeweils Wasserstoff sind).

A. 4-Chlor-3-trifluormethyl- α -phenyl-benzolmethanol.

15

Magnesiumspäne (0,46 g) werden mit 5 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt, zu welchem 1-Brom-4-chlor-3-trifluormethylbenzol (2,87 ml) in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben werden. Nachdem das Magnesium verbraucht ist, wird überschüssiger Benzaldehyd in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zu dem Grignard-Produkt, welches aus dem Magnesium hergestellt wurde, zugegeben. Diese Mischung wird 18 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und in 50 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung gegossen. Die organische Schichte wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird auf trockenem Silika unter Verwendung von 80 % Hexan : 20 % Ethylacetat : 1 % Methanol als Eluens chromatographiert. 3,6 g des Produktes, 4-chlor-3-trifluormethyl- α -phenyl-benzolmethanol (65 %-ige Ausbeute) werden erhalten.

25

B. 1-Chlor-4-[(2-chlorethoxy)phenylmethyl]-2-(trifluormethyl)-benzol (eine Verbindung der Formel (II), worin X Sauerstoff ist, n 2 ist, B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R₃ 4-Chlor ist und R'₃ 3-Trifluormethyl bedeutet, R"₃, R₄, R'₄ und R"₄ jeweils Wasserstoff sind).

30

Zu einer mechanisch gerührten Lösung von 4-chlor-3-trifluormethyl- α -phenyl-benzolmethanol (3,6 g), die wie im Schritt A beschrieben hergestellt wurde und 0,3 ml H₂SO₄ in 5 ml Toluol wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 2-Chlorethanol in 10 ml Toluol bei 60 °C zugegeben. Die Mischung wird 3 h bei 80 °C gerührt, dann wird die Mischung abgekühlt und mit 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Es werden 4,1 g des Rohproduktes, 1-Chlor-4-[(2-chlorethoxy)phenylmethyl]-2-(trifluormethyl)-benzol in einer Ausbeute von 94 % erhalten und ohne Reinigung weiterverwendet.

35

C. 1-[2-[[4-Chlor-3-(trifluormethyl)-phenyl]phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff bedeutet, R' Hydroxy ist, n 2 ist, X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R₃ ist 4-Chlor und R'₃ ist 3-Trifluormethyl, R"₃, R₄, R'₄ und R"₄ sind jeweils Wasserstoff).

40

Das in Schritt B beschriebene, 1-Chlor-4-[(2-chlor-ethoxy)phenylmethyl]-2-(trifluormethyl)-benzol wird in 25 ml 2-Butanon gelöst, zu welchem Ethyl-3-piperidincarboxylat (1,9 g) auf einmal zugegeben wird und K₂CO₃ (3,3 g) wird gemeinsam mit einer geringen Menge NaI zugegeben. Die Mischung wird 72 h unter Rückfluß gekocht, dann abgekühlt, filtriert und eingedampft. Ein zurückbleibendes Öl wird auf trockenem Silika unter Verwendung von 70 % Hexan, 30 % Ethylacetat: 2 % Triethylamin als Eluens chromatographiert. 4,2 g des reinen Esters, 1-[2-[[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (81 %-ige Ausbeute) werden erhalten.

45

D. 1-[2-[[4-Chlor-3-(trifluormethyl)-phenyl]phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff, R' Hydroxy, n 2 und X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ bedeutet, worin A nicht vorhanden ist, R₃ ist 4-Chlor, R'₃ ist 3-Trifluormethyl und R"₃, R₄, R'₄ und R"₄ sind jeweils Wasserstoff).

50

Der nach Schritt C hergestellte 1-[2-[[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (4,2 g) wird in 2,5 ml Methanol gelöst, zu welchem 10 ml 1N LiOH auf einmal zugegeben werden. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Das gereinigte Produkt wird in ein Hydrochloridsalz überführt und aus Ethylacetat rekristallisiert, um 1-[2-[[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid in 90 %-iger Ausbeute zu ergeben. Fp = 120 bis 127 °C.

55

Beispiel XI

1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff ist, R' Hydroxy ist, n 2 und X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ ist, worin R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten und A-CH=CH- bedeutet).

A. 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ol.

5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on (10 g) wird in 80 ml Isopropylalkohol gelöst und 1,8 g Natriumborhydrid werden auf einmal zugegeben. Die Mischung wird 2h bei Raumtemperatur gerührt. 5 ml Wasser werden zum Abstoppen der Reaktion zugegeben und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 9,8 g (98 %-ige Ausbeute) an 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ol erhalten.

B. 2-(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)-ethanol.

Unter Argon wird 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ol, das wie im oben beschriebenen Schritt A hergestellt wurde (4 g), in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, zu welchem bei Raumtemperatur langsam 0,5 g NaH zugegeben werden. Das reine Ethyl-2-bromacetat (3,21 g) wird ebenfalls langsam zugegeben. Nachdem mehrere Stunden gerührt wurde, wird eine Suspension von 0,76 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Diethylether langsam zu dieser Suspension zugegeben und dann weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Ethanol und Wasser werden zum Abstoppen der Reaktion zugegeben. Die Mischung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird auf Silika unter Verwendung von 50 % Pentan : 50 % Diethylether als Eluens chromatographiert. Es wird 2,9 g (80 %-ige Ausbeute) des Produktes 2-(5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)-ethanol erhalten.

C. 1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure, ethylester (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff, R' Ethoxy, n 2 und X Sauerstoff bedeutet, und B I₂ ist, worin R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff bedeuten, und A -CH=CH- bedeutet).

2-(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)-ethanol, das wie im oben beschriebenen Schritt B hergestellt wurde (2 g), wird in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, zu welchem 1,7 g Triethylamin auf einmal zugegeben werden. Methansulfonylchlorid (0,014 g) wird tropfenweise zu dieser Mischung zugegeben und die Mischung wird weitere 20 min gerührt, wonach sie filtriert und eingedampft wird. Dann wird das Methansulfonat in 80 ml 2-Butanon gelöst, zu welchem Ethyl-3-piperidincarboxylat (1,9 g) auf einmal zugegeben werden. Es werden 3,3 g K₂CO₃ zugesetzt und die Mischung über Nacht unter Rückfluß gekocht, anschließend abgekühlt, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird auf trockenem Silika unter Verwendung von 70 % Hexan : 30 % Ethylacetat : 2 % Triethylamin als Eluens chromatographiert. Es werden 3,4 g (75 % Ausbeute) an 1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure, ethylester erhalten.

D. 1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure (eine Verbindung der Formel (I), worin Y Wasserstoff ist, R' Hydroxy, n 2, X Sauerstoff bedeutet, B ist I₂, worin R₃, R'₃, R''₃, R₄, R'₄ und R''₄ jeweils Wasserstoff sind, und A ist -CH=CH-).

3,4 g des 1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure, ethylesters werden in 25 ml Methanol gelöst und dann werden 10 ml 1N LiOH zu dieser Lösung zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reinigung des Produktes, wie in Beispiel IX beschrieben, wird 1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure, welches aus Ethylacetat rekristallisiert wurde, erhalten. 2,9 g (92 %-ige Ausbeute), Fp = 152 bis 153 °C.

Unter Verwendung geeigneter Verfahren, die in den oben beschriebenen Beispielen aufgezählt wurden, und unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien, die notwendig sind, um die gewünschten Produkte zu erhalten, werden zusätzlich folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel XII

1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarboxamid, monohydrochlorid, Fp = 214 bis 216 °C.

Beispiel XIII

1-[2-[Bis(4-fluorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid, Fp = 120 bis 122 °C.

Beispiel XIV

1-[2-[Bis(3,4-dichlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid, Fp = 166 bis 167 °C.

Beispiel XV

1-[2-[Bis(4-methylphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester. Monohydrochlorid, Fp = 137 bis 140 °C.

5 Beispiel XVI

(R)-1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid, Fp = 182 bis 184 °C.

Beispiel XVII

10 1-[2-[Bis-[4-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure, monohydrochlorid, Fp = 240 bis 244 °C.

Beispiel XVIII

15 1-[2-[Bis-[4-(trifluormethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid, Fp = 208 bis 215 °C.

Beispiel XIX

1-[2-[Bis-(4-chlorphenyl)-methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure, hydrochlorid, Fp = 184 bis 185 °C.

20 Beispiel XX

1-[2-[Bis]-(4-trifluormethyl)phenyl[methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, (-)-monohydrochlorid, Fp = 218 bis 220 °C.

Beispiel XXI

25 1-[2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, methylester, monohydrochlorid, Fp = 78 bis 80 °C, Monohydrat, Fp = 87 bis 89 °C.

Beispiel XXII

30 1-[2-[Cyclohexyl(3,4-dichlorphenyl)methoxy]-ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid, Fp = 160 bis 164 °C.

Beispiel XXIII

35 1-[2-[Bis-(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-4-hydroxy-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid, trans-, Fp = 120 bis 122 °C.

Beispiel XXIV

1-[2-[Bis-(4-chlor-2-methylphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid, +/-, Fp = 224 bis 225 °C.

40 Beispiel XXV

1-[2-[4-Chlorphenyl]-2-thienylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, Fp = 97 bis 105 °C.

Beispiel XXVI

45 1-[2-[Bis(4-methylphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid, Fp = 125 bis 140 °C.

Beispiel XXVII

50 1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure, methylester, (NMR) δ CDCl₃: 7,27 (s, 8H, aromatisch), 5,83 (m, 2H, C-4, C-5), 5,33 (s, 1H, O-CH), 3,69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,58 (dd, 2H, J = 5,9 Hz, C-6), 3,30 (m, 1H, C-3), 3,02 (bm, 2H, C-2), 2,89 (t, 2H, J = 6,8 Hz, NCH₂), 2,76 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂-O).

Beispiel XXVIII

55 1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid (S) (S(+)) Enantiomer von Beispiel XVI, Fp = 176 bis 183,5 °C.

Beispiel XXIX

60 1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-4-hydroxy-3-piperidincarbonsäure, monohydrochlorid, cis-, Fp = 92 bis 100 °C.

Beispiel XXX

1-[2-[(4-Chlorphenyl)phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, hydrochlorid (5 : 6),
(NMR) δ CDCl_3 : 7,29 (s, 9H, aromatisch), 5,46 (s, 1H, O-CH), 4,05 bis 3,9 (b, 2H, OCH₂), 3,8 bis 1,1 (m, 11H, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, NCH₂-CH₂).

Beispiel XXXI

1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarboxamid, monohydrochlorid, Fp = 210,5 bis 212,5 °C,
(NMR) δ D_2O : 7,38 (s, 8H, aromatisch), 5,53 (s, 1H, O-CH-), 3,86 (bs, 2H, NH₂), 3,6 bis 3,0 (bm, 9H, N-CH₂-CH₂, C-2, C-3, C-6 Piperidinring), 2,2 bis 1,8 (bm, 4H, C-4, C-5 Piperidinring).

Beispiel XXXII

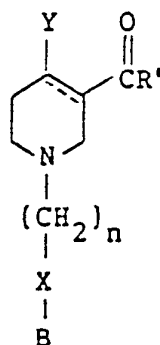
1-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ethylester,
(NMR) D_2O : 7,30 (m, 10H, aromatisch), 5,38 (s, 1H, CH), 4,12 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 6,0 Hz, NCH₂), 3,10 (m, 1H, C-3), 2,9 bis 1,3 (m, 8H, C-2, C-4, C-5, C-6), 2,70 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CO₂CH₂CH₃).

Beispiel XXXIII

1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure, methylester,
(NMR) δ CDCl_3 : 7,30 (s, 8H, aromatisch), 7,0 (m, 1H, C-4), 5,33 (s, 1H, O-CH), 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,62 (t, 2H, J = 5,9 Hz, CH₂-O), 3,25 (m, 2H, C-2), 2,79 (t, 2H, J = 5,9 Hz, N-CH₂), 2,61 (dd, 2H, J = 5,7 Hz, C-6), 2,35 (m, 2H, C-5).

Beispiel XXXIV

1-[3-[(Diphenylmethoxy)propyl]-3-piperidincarbonsäure,
(NMR) δ CDCl_3 : 7,28 (s, 10H, aromatisch), 5,39 (s, 1H, O-CH), 3,52 (m, 2H, O-CH₂), 3,2 bis 2,3 (bm, 7H, N-CH₂, C-2, C-3, C-6 Piperidinring), 2,1 bis 1,5 (bm, 6H, C-4, C-5 Piperidinring, N-CH₂-CH₂).

PATENTANSPRÜCHE**1. Neue substituierte 3-Piperidin- oder 3-Tetrahydropyridincarbonsäuren und Derivate der Formel**

(I),

worin

n eine positive ganze Zahl, wie 1, 2, 3 oder 4 ist;

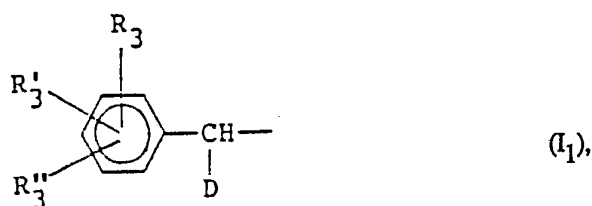
---- eine Einfach- oder eine Doppelbindung darstellt;

Y Wasserstoff, Hydroxy oder Alkyl mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen darstellt, mit dem Proviso, daß, wenn das ---- eine Doppelbindung darstellt, Y Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;

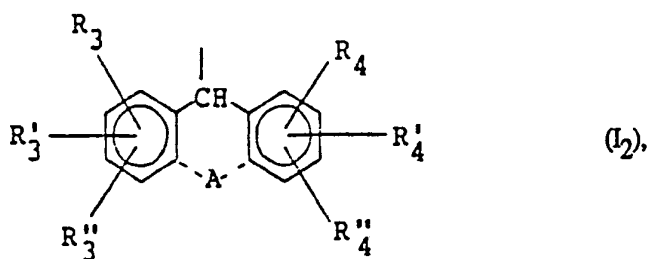
R' Hydroxy, niedriges Alkoxy oder NR_1R_2 , worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niedriges Alkyl bedeuten, ist,

X Sauerstoff, $\text{S}(\text{O})_z$, worin z 0, 1 oder 2 bedeutet, oder NR'' , worin R'' Wasserstoff oder niedriges Alkyl ist, bedeuten,

B (i)

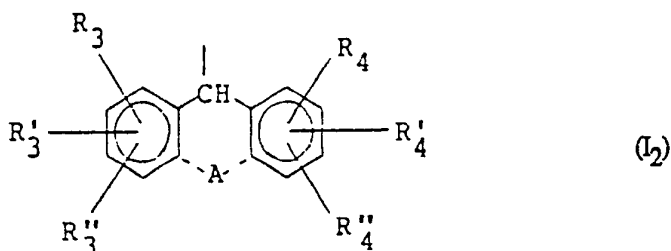


worin R_3 , R'_3 , R''_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niedriges Alkyl, niedriges Alkoxy, ist, NR_5R_6 , worin R_5 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niedriges Alkyl bedeuten, oder $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, worin R_5 oder R_6 wie oben definiert sind, bedeuten; und D 2- oder 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, oder Cycloalkyl mit 5 bis 7 Ring-Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis inklusive 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und vorzugsweise Cyclohexyl bedeutet oder (ii)



worin R_3 , R'_3 , R''_3 , R_4 , R'_4 und R''_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niedriges Alkyl, niedriges Alkoxy, NR_5R_6 , worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, oder $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, bedeuten; und A nicht vorhanden ist, Vervollständigung einer freien Bindung, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_z-$, worin z 0, 1 oder 2 bedeutet, oder NR_7 , worin R_7 Wasserstoff oder niedriges Alkyl bedeutet; oder ihre Diastereomere oder Enantiomere; und sowohl pharmazeutisch verträgliche Basensalze als auch Säureadditionssalze davon.

2. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher B



20 bedeutet, worin R_3 , R'_3 , R''_3 , R_4 , R'_4 und R''_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niedriges Alkyl, niedriges Alkoxy, NR_5R_6 , worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, oder $SO_2NR_5R_6$, worin R_5 und R_6 wie oben definiert sind, bedeuten; und A nicht vorhanden ist.

25 3. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 2, worin Y Wasserstoff bedeutet, n 2 ist, X Sauerstoff ist, R_3 und R_4 Halogen oder Trifluormethyl bedeuten und R'_3 , R''_3 , R'_4 und R''_4 jeweils Wasserstoff bedeuten.

4. Eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin in den R(-)optischen Isomeren, --- eine Einfachbindung darstellt.

30 5. 1-[2-[Bis]4-(trifluormethyl)phenyl[methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure als Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

6. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gewählt aus der Gruppe:

35 1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure oder ihr Ethylester,
1-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-3-piperidincarbonsäure oder ihr Ethylester,
1-[3-(Diphenylmethoxy)propyl]-3-piperidincarbonsäure oder ihr Ethylester,
1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure oder ihr Ethylester,
1-[2-[[4-Chlor-3-trifluormethyl]phenyl]phenylmethoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure und ihr Ethylester,
1-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yloxy)ethyl]]-3-piperidincarbonsäure und ihr Ethylester,
40 R(-)-1-[2-[Bis(4-chlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarboxamid und ihr Monohydrochloridsalz.

7. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gewählt aus der Gruppe:

1-[2-[Bis(4-fluorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarboxamid und ihr Monohydrochloridsalz,
1-[2-[Bis(3,4-dichlorphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure und ihr Hydrochloridsalz,
45 1-[2-[Bis(4-methylphenyl)methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure, ihr Ethylester und ihr Monohydrochlorid,
1-[2-[Bis]4-(trifluormethyl)phenyl[methoxy]ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure und ihr Monohydrochloridsalz,
1-[2-[Bis]4-(trifluormethyl)phenyl[methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure und ihr Hydrochloridsalz.

50 8. Eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gewählt aus der Gruppe bestehend aus:
1-[2-[Bis]4-chlorphenyl[methoxy]ethyl]-3-piperidincarbonsäure und ihr Hydrochloridsalz,
1-[2-[(Diphenylmethyl)thio]ethyl]-3-piperidincarbonsäure und ihr Ethylester.

55 9. Eine pharmazeutische Zubereitung, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.