



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

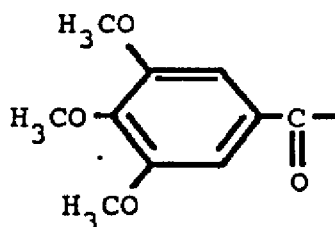
DOMANDA NUMERO	101989900083811
Data Deposito	11/10/1989
Data Pubblicazione	11/04/1991

Priorità	8823775.5
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

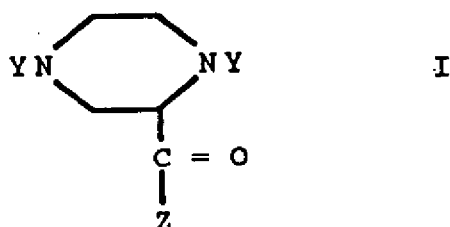
N, N'-DI-(TRIMETOSSIBENZOIL) PIPERAZINE 2-CARBONIL SOSTITUITE, PROCEDIMENTO PER PREPARARE LE STESSE E COMPOSTI TERAPEUTICI CHE LE CONTENGONO.



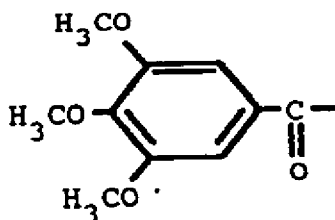
e Z rappresenta diverse strutture, un procedimento per la preparazione di detti composti e le composizioni terapeutiche che li contengono come ingrediente attivo.

TESTO DELLA DESCRIZIONE

Questa invenzione riguarda derivati di piperazina aventi la formula generale I

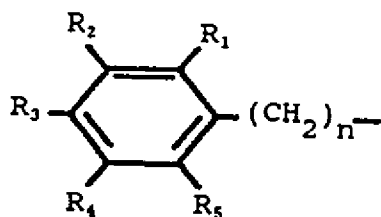


in cui Y rappresenta



e Z rappresenta

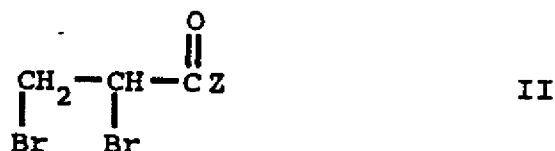
- un sostituito OA in cui A rappresenta una catena alchilica lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio; un gruppo cicloalchilico avente da 5 a 10 atomi di carbonio oppure un gruppo di formula generale:



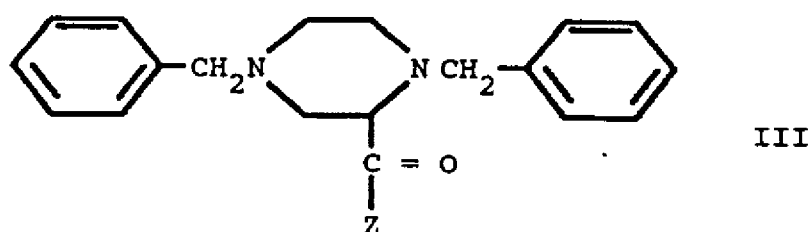
in cui n è zero oppure un numero intero da 1 a 5 e ciascuno dei gruppi R₁, R₂, R₃, R₄, e R₅ indipendentemente rappresenta un atomo di idrogeno, cloroobromo, un gruppo triclorometile, trifluorometossi oppure trifluorometiltio, metile o metossi,

- oppure un sostituyente N $\begin{matrix} A_1 \\ \diagdown \\ A_2 \end{matrix}$ in cui A₁ e A₂ indipendentemente rappresentano un atomo di idrogeno oppure gli stessi gruppi A come sopra descritti oppure A₁ e A₂ insieme formano un gruppo cicloalchilico avente da 5 a 10 atomi di carbonio.

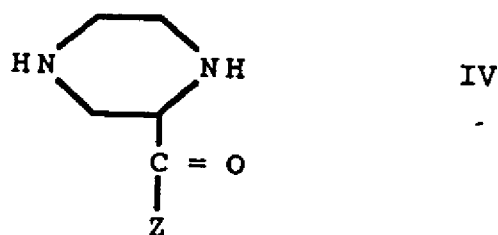
L'invenzione riguarda anche un procedimento di preparazione di composti di formula I, detto procedimento comprendendo il portare reagire un composto di formula II:



in cui Z è come sopra definito, con una quantità equimolare di N, N'-dibenziletildiammina. La reazione è convenientemente effettuata in un solvente aprotico (come benzene o toluene) ad 80°C in presenza di trietilammina. La piperazina trisostituita ottenuta di formula III:

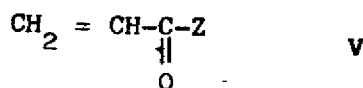


viene quindi sottoposta ad idrogenolisi in presenza di Pd/carbone in un solvente come metanolo a 40°C sotto pressione e la corrispondente piperazina monosostituita ottenuta di formula IV:



viene quindi di-sostituita mediante trattamento con 3, 4, 5-trimetossibenzoil cloruro in un solvente come benzene ed in presenza di trietilammina, a temperatura ambiente.

Il materiale di partenza di formula generale II può essere preparato trattando il corrispondente composto etilenico di formula generale V:

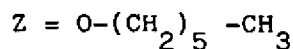


con bromo.

L'invenzione infine riguarda le composizioni terapeutiche che contengono uno dei composti I come ingrediente attivo. Questi composti sono attivi nel campo anti-ischemico ed anti-infiammatorio.

ESEMPIO 1

N, N'-di-(3',4',5'-trimetossibenzoil)-2-n-esilossicarbonil
piperazina

Stadio A

Preparazione di N,N'-dibenzil 2-n-esilossicarbonil piperazi-
na (III, $Z = O(CH_2)_5CH_3$).

Una soluzione di 48,5 g (154 mmoli) di n n-esil 2,3-dibromo-
propionato (II, $Z = O(CH_2)_5H_3$) in 100 ml di benzene secco a-
gitato a 40°C viene aggiunta a goccia a goccia ad una solu-
zione calda (80°C) di 37 g (54 mmoli) di N,N'-dibenzilettil-
endiammina e 55 ml di trietilammina in 100 ml di benzene. La
miscela è stata agitata per 3 ore ad 80° C. Dopo raffredda-
mento e filtrazione del trietilammonio cloruro, la soluzione
è stata evaporata ed il residuo grezzo trattato con dietile-
tere e lavato con acqua. Lo strato organico è stato essicato
($MgSO_4$), evaporato e cromatografato su colonna di gel di si-
lice usando dietiletere/etere di petrolio (10:90, in volume)
come eluente, ottenendo 52,5 (86,5%) del composto del titolo
sotto forma di olio.

IR (film) : 3080, 3060, 3030 (Aromatico C-H) 2940, 2800
(C-H), 1740 (C = O), 1600 (Aromatico C= C), 1145 (C-O) cm^{-1} .

1H NMR (80 MHz, $CDCl_3$, HMDS) δ ppm : 7,25 (ampio s, 10H, Ar-
H), 4,17 (t, 2H, $CH_2OC = O$), 4,01 - (m, 4h, CH_2), 3,37 -
2,12 (m, 7H, piperazinile), 1,5 (m, 2H, $CH_2-C-OC = O$) 1,2

(ampio s, 6H (CH_2)₃), 0,80 (t, 3H, CH_3).

Stadio B

Preparazione di 2-n-esilossicarbonil piperazina (IV, Z = $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$).

Una soluzione di 25 g (63,5 mmoli) del composto preparato nello stadio A e 200 mg Pd(10%)/carbone in 200 ml di etanolo è stata trattata con H_2 sotto pressione di 2,8 bar sotto agitazione a 40°C per una notte. Dopo filtrazione, l'etanolo è stato allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta ed il residuo grezzo purificato su colonna di gel di silice usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (5:95, in volume) come eluente, ottenendo 12,5 g (92%) del composto del titolo sotto forma di composto altamente idroscopico.

IR (film) : 3195 (N-H), 2930, 2850 (C-H), 1735 (C = O) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 4,2 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{OC} = \text{O}$), 3,53 - 3,23 (m, 1H, CH, $\text{CH}-\text{C} = \text{O}$), 3,17 - 2,65 (m, 6H, CH_2 piperazina), 1,90 (s, 2H, NH), 1,5 (m, 2H, 2H, CH_2 -C-OC = O), 1,22 (ampio s, 6H, (CH_2)₃), 0,85 (t, 3H, CH_3).

STADIO C

Preparazione di N,N'-di-(3',4',5'-trimetossibenzoil)-2-n-esilossicarbonil piperazina

(I, Z = $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$)

Una soluzione di 10 g (47 mmoli) del composto preparato nello stadio B in 150 ml di benzene secco e 25 ml di trietilamina è stata aggiunta a gocce ad una soluzione di 22,7 g (99

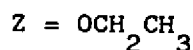
mmoli) di 3,4, 5-trimetossibenzoil cloruro in 50 ml di benzene secco. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. L'eccesso di acilcloruro è stato quindi decomposto per aggiunta di 5 ml di EtOH. Dopo l'evaporazione dei solventi sotto pressione ridotta, il residuo è stato trattato con CHCl_3 , lavato con acqua diluito con NaHCO_3 e quindi con H_2O . Dopo essiccamento (MgSO_4) ed evaporazione del cloroformio, una purificazione su colonna di gel di silice usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (0,5: 99,5, in volume) ha dato 25 g (88%) di uno sciroppo che cristallizzava in dietil etero; punto di fusione= 142.2°C .

IR (film) : 3010 (ArC-H), 2940, 2860 (C-H), 1740 (C = O estere), 1645 (C = O amide), 1590 (ArC = C) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 6,65 (s, 4H, ArH), 4,85 (m, 1H, CHC=O), 4,12 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$) e $\text{O}=\text{C}-\text{NCH}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O}$, 3,82 (s, 18H, CH_3O), 3,62 - 3,05 (m, 4H, $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$) 1,58 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1,21 (ampio s, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 0,81 (t, 3H, CH_3).

ESEMPIO 2

N, N'-di-(3',4',5'-trimetossibenzoil)-2-etossicarbonil piperazina



Il composto del titolo è stato ottenuto come descritto nell'esempio 1, stadi A, B, C ma a partire da etil 2,3-dibromopropionato invece di n-esil 2,3-dibromopropionato; cri-

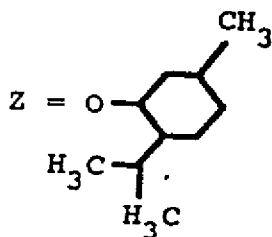
stalli bianchi, punto di fusione = 129,5° C.

IR (film) : 3010 (ArC-H), 2940, 2830 (C-H), 1735 (C = O e-
stere), 1635 (C = O amide), 1580 (ArC = C) cm^{-1} .

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 6,66 (s, 4H aromatico
H), 4,86 (m, 1H, $\text{CHC} = \text{O}$), 4,13 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{OC} = \text{O} + \text{O} =$
 $\text{CN-CH}_2\text{-C-C} = \text{O}$), 3,9 (s, 18H, CH_3O), 3,6 - 2,88 (m, 4H,
 $\text{CH}_2\text{-NCO}$), 0,9 (t, 3H, CH_3).

ESEMPIO 3

N, N'-di-(3'4'5'-trimetossibenzoil)-2-(2'-isopropil 5'-me-
til)-cicloesilossicarbonil piperazina



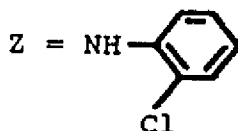
Il composto del titolo è stato ottenuto come descritto
nell'esempio 1, stadi A, B, C ma partendo con (2'-isopropil
5'-metil)-cicloesil 2,3-dibromopropionato; cristalli bian-
chi, punto di fusione = 151,9°C.

IR (nujol) : 1740 (C = O estere), 1645 (C = O amide), 1585
(ArC = O) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 6,67 (m, 4H, ArH), 5,73
(m, 1H, $\text{CHOC} = \text{O}$), 4,87 (m, 1H, $\text{CHC} = \text{O}$), 4,15 (m, 2H, $\text{O} =$
 $\text{CN-CH}_2\text{-C-C} = \text{O}$), 3,67 - 2,75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NC} = \text{O}$), 2,17-1,11
(m, 9H, CH_2 del cicloesile + $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0,87 (m, 9H, CH_3).

ESEMPIO 4

N, N'-(3'4'5'-trimetossibenzoil)-2-(N-ortoclorofenil)-ammido piperazina.



Il composto del titolo è stato ottenuto come descritto nell'esempio 1, stadi A, B, C, ma a partire da 2'-clorofenil 2,3-dibromopropionamide invece di n-esil 2,3-dibromo propionato; cristalli bianchi, punto di fusione = 144,2° C.

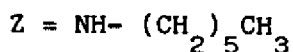
IR (film) : 3280 (N-H), 3070 (ArC-H), 2950, 2840 (C-H), 1710

(O = CNAr), 1635 (Ar-C(=O)-N), 1590 (Arc = C) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 8,27 (m, 1H, NH), 7,5-6,9 (m, 4H, ortoclorofenile), 6,77 (d, 4H, trimetossibenzoile ArH), 5,22 (m, 1H, CHCON), 4,47 - 4,05 (m, 2H, O = CN-CH₂-C-C = O), 3,87 (s, 18H, CH₃O), 3,65 - 2,95 (m, 4H, CH₂NCO).

ESEMPIO 5

N, N'-di-(3'4'5'-trimetossibenzoil)-2-(N-n-esil)-ammido piperazina



Il composto del titolo è stato ottenuto come descritto nell'esempio 1, stadi A, B, C, ma partendo da n-esil 2,3-dibromopropionamide; cristalli bianchi, punto di fusione = 189, 2°C.

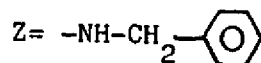
IR (film) : 3330 (N-H), 3010 (ArC-H), 2940, 2820 (C-H), 1665 (AlNC = O), 1635 (ArNC = O), (ArC = C) cm^{-1} .

^1H NMR (80 MHz, CDCl_3 , HMDS), δ ppm : 6,71 (ampio s, 5H, ArH + NH), 4,8 (m, 1H, CHCON), 4,72 - 3,97 (m, 2H, O = CN-CH₂-C-C = O), 3,47 - 2,97 (m, 6H, CH₂ CON + CH₂ NCO), 1,70 - 1,08 (m, 8H, (CH₂)₄), 0,82 (t, 3H, CH₃).

ESEMPIO 6

Secondo lo stesso procedimento descritto nell'esempio 1, stadi A, B, C, è stato preparato il seguente composto (è data soltanto la modificazione dello spettro ^1H NMR):

N, N'-di-(3' 4' 5'-trimetossibenzoil)-2-N''-benzilammido piperazina



Composto ceroso ^1H NMR δ ppm: 7,22 (s, 5H, C₆H₅), 4,410 (d, 2H, NCH₂ ϕ).

TOSSICOLOGIA

I composti dell'invenzione sono stati somministrati per os a topi per la determinazione della DL₅₀ acuta. Per tutti i composti dell'invenzione, la DL₅₀ era superiore ad 800 mg/kg.

FARMACOLOGIA

Una prova d'interesse farmaceutico dei composti dell'invenzione è stata ottenuta con la seguente sperimentazione farmaceutica:

Inibizione dell'aggregazione delle piastrine in conigli New

Zealand.

La sperimentazione è stata condotta su piastrine con plasma di conigli New Zealand.

Campioni di sangue sono stati prelevati dall'arteria auricolare e collocati in un tampone citrato (3,8%; pH 7,4); il sangue è stato ulteriormente centrifugato per 15 minuti a 1200 giri al minuto.

Il campione provato è stato preparato in DMSO, quindi versato su plasma arricchito di piastrine per 1 minuto, quindi è stata aggiunta una dose di 2,5 nM di PAF.

La determinazione è fatta su apparecchio Cronolog Coultronics che determina la trasmissione percentuale corrispondente alla massima altezza del picco prima della disaggregazione.

La percentuale di variazione dell'inibizione rispetto alla percentuale di trasmissione viene poi calcolata (controllo: DMSO puro).

Questo metodo è stato descritto in dettaglio in LABORATORY INVESTIGATIONS, Vol. 41, No. 3, p. 275, 1979, JEAN-PIERRE CAZENAVE, Dr. MED; JACQUES BENVENISTE, Dr. MED; AND J. FRASER MUSTARD, M.D; "Aggregation of rabbits platelets by platelet-activating factor is independent of the release reaction and the arachidonate pathway and inhibited by membrane-active drugs".

I risultati dimostrano che i composti inibiscono l'aggrega-

zione indotta da 2,5 nM di PAF. Cinque prove condotte su 5 conigli differenti hanno consentito di calcolare la IC_{50} dei diversi composti usando la prova di regressione lineare.

Sono stati trovati i seguenti valori di IC_{50} su piastrine:

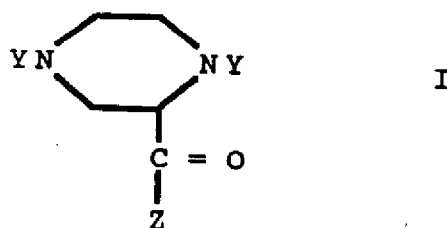
Esempio 1:	2,15	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 2:	1,29	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 3:	1,6	$\cdot 10^{-5}$
Esempio 4:	3,36	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 5:	8,84	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 6:	1,97	$\cdot 10^{-5}$

PRESENTAZIONE-POSOLOGIA

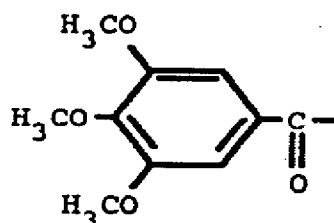
Nella terapia umana le dosi attive sono di 1-50mg/kg al giorno nella somministrazione orale (comprese e capsule di gelatina contenenenti 50 mg oppure 100 mg per dose unitaria, per esempio) oppure 0,1-5 mg/kg nella somministrazione I.V. (dosi unitarie di 5-100mg in singole fiale).

RIVENDICAZIONI

1. Derivati di piperazina aventi la formula generale I:



in cui Y rappresenta



zione indotta da 2,5 nM di PAF. Cinque prove condotte su 5 conigli differenti hanno consentito di calcolare la IC_{50} dei diversi composti usando la prova di regressione lineare.

Sono stati trovati i seguenti valori di IC_{50} su piastrine:

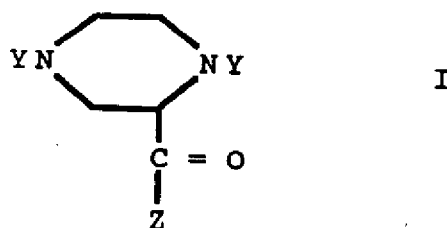
Esempio 1:	2,15	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 2:	1,29	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 3:	1,6	$\cdot 10^{-5}$
Esempio 4:	3,36	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 5:	8,84	$\cdot 10^{-6}$
Esempio 6:	1,97	$\cdot 10^{-5}$

PRESENTAZIONE-POSOLOGIA

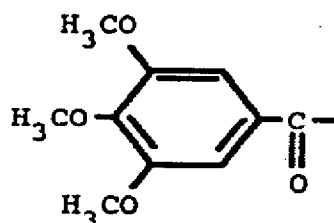
Nella terapia umana le dosi attive sono di 1-50mg/kg al giorno nella somministrazione orale (comprese e capsule di gelatina contenenenti 50 mg oppure 100 mg per dose unitaria, per esempio) oppure 0,1-5 mg/kg nella somministrazione I.V. (dosi unitarie di 5-100mg in singole fiale).

RIVENDICAZIONI

1. Derivati di piperazina aventi la formula generale I:

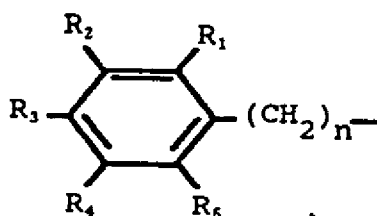


in cui Y rappresenta



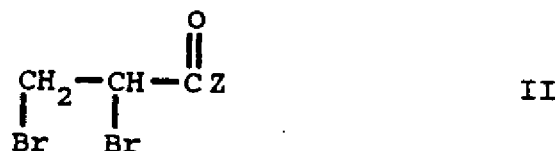
e Z rappresenta

- un sostituyente OA in cui A rappresenta una catena alchilica lineare o ramificata avente da 1 a 12 atomi di carbonio; un gruppo cicloalchilico avente da 5 a 10 atomi di carbonio oppure un gruppo di formula generale:



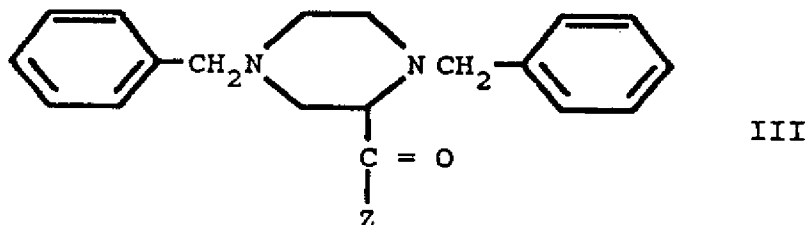
in cui n è zero oppure un numero intero da 1 a 5 e ciascuno di R_1 , R_2 , R_3 e R_4 rappresenta indipendentemente un atomo di idrogeno, cloro o bromo, un gruppo trifluorometile, trifluorometossi oppure trifluorometiltio, metile o metossi, -oppure un sostituyente N $\begin{array}{l} \text{A}_1 \\ \diagdown \\ \text{A}_2 \end{array}$ in cui A_1 e A_2 indipendentemente rappresentano un atomo di idrogeno oppure gli stessi gruppi A come sopra definiti oppure A_1 ed A_2 insieme formano un gruppo cicloalchilico avente da 5 a 10 atomi di carbonio.

2. Procedimento di preparazione dei composti della rivendicazione 1, detto procedimento comprendendo il portare reagire un composto di formula II:

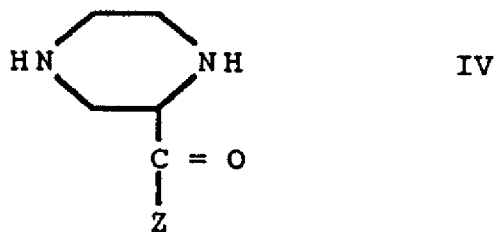


in cui Z è come sopra definito, con quantità equimolari di

N,N'-dibenziletilendiammina; la reazione essendo effettuata in un solvente aprotico (come benzene o toluene) ad 80°C in presenza di trietilammina, il sottoporre ad idrogenolisi la piperazina trisostituita ottenuta di formula III:



in presenza di Pd/carbone in un solvente alcolico a 40°C, sotto pressione e il trattare la corrispondente piperazina monosostituita ottenuta di formula IV



mediante, 4,5-trimetossibenzoil cloruro in benzene in presenza di trietilammina a temperatura ambiente.

3. Composizione terapeutica comprendente una quantità efficace di almeno un composto secondo la rivendicazione 1, vale a dire, per dosi unitarie, 50-100 mg per la somministrazione orale oppure 50-100 mg per la somministrazione intravenosa, in associazione con gli usuali eccipienti per la via di somministrazione selezionata.

p. Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti
della SAIC BREVETTI SRL

(Iscr. Albo N. 300)

