



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204530

(11) (B₁)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 02 79
(21) (PV 891-79)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/52

(40) Zveřejněno 31 07 80
(45) Vydáno 29 10 82

(75)

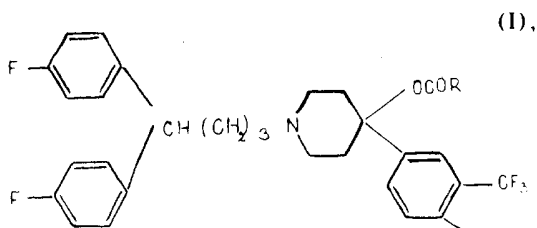
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.
a DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Estery 1,4-disubstituovaného piperidin-4-olu

Vynález se týká esterů 1,4-disubstituovaného piperidin-4-olu obecného vzorce I



ve kterém R je alkyl s 1 až 9 atomy uhlíku nebo 3, 4,5-trimethoxyfenyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I jsou extrémně dlouhodobě účinnými antiemetiky a antipsychotiky. Pokud se jich používá jako báží, aplikují se intramuskulárně ve formě roztoků v rostlinných olejích nebo v umělém glyceridu miglyolu. Soli lze aplikovat orálně. Zvláště výhodnou sloučeninou podle vynálezu je dekanóat vzorce I, kde $R = (CH_2)_8CH_3$. Tato vysoce lipofilní sloučenina je výborně rozpustná v uvedených olejích a vhodná k intramuskulární aplikaci jako extrémně dlouhodobě působící depotní neuroleptikum. Její roztok v miglyolu, obsahující 25 mg substance v 1 ml, byl testován na psech, u nichž

byla standardní dávkou apomorfínu vyvolávána emese. Zkoušený ester dlouhodobě blokoval možnost vyvolat emetickou reakci u psů. Pro objektivní posouzení účinnosti látky bylo provedeno srovnání s volným alkoholem vzorce I, kde $R = H$, který je známý jako dlouhodobě působící neuroleptický preparát penfluridol (M. Rajšner se sp., Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 1760, 1978; J. Metyš se sp., Activ. Nerv. Super. 17, 219, 1975), používaný orálně. Pro srovnání s dekanóátem byl připraven roztok penfluridolu v miglyolu obsahující rovněž 25 mg látky v 1 ml.

Obě látky, tj. penfluridoldekanóat i penfluridol, byly aplikovány v jednorázové intramuskulární dávce 0,5 mg/kg šestičlenným skupinám psů, u nichž potom byla v týdenních intervalech testována reakce na standardní dávku apomorfínu. Efekt byl sledován po dobu 10 týdnů. Báze penfluridolu blokovala ze 100 % první tři týdny apomorfínovou reakci, v 5. týdnu byla blokáda emese přítomna u méně než 50 % zvířat a potom dozněla. Po penfluridoldekanóátu byla blokáda apomorfínového účinku poprvé dva týdny u 85 % zvířat (u 5 psů ze skupiny 6). Ve 3. a 4. týdnu nastoupila 100% blokáda a ještě v 7. týdnu bylo před účinkem apomorfínu chráněno 50 % zvířat. Teprve v 8. týdnu pokleslo procento chráněných zvířat pod 50 a do 10. týdne účinek dozněl. Srovnání ukázalo, že účinek

penfluridoldekanoátu se rozvíjí pomaleji než účinek volné báze, avšak přetrvává téměř dvakrát tak dlouho.

Penfluridoldekanoát lze tedy charakterizovat jako extrémně dlouhodobě působící antiemetikum a protože je známo, že výsledky v testu antiapomorfínového působení u psů velmi dobře korelují s antipsychotickou účinností u schizofrenních pacientů, lze penfluridoldekanoát považovat za depotní neuroleptikum, jehož trvání účinku nemá mezi známými látkami obdoby.

Látky podle vynálezu, tj. estery vzorce I, lze připravovat z alkoholu obecného vzorce I, kde $R = H$, tj. penfluridolu, (M. Rajšner se sp., již citováno) všemi obvyklými esterifikačními postupy. Lze k tomu používat volných kyselin obecného vzorce II



kde R značí totéž jako ve vzorci I, nebo jejich reaktivních derivátů, tj. zejména chloridů, anhydridů a esterů. Při použití volných kyselin obecného vzorce II se esterifikace provádí za kyselé katalýzy nebo za podmínek azeotropické destilace s benzenem, toluenem nebo xylenem, kterou se kontinuálně odstraňuje reakcí vznikající voda. Lze pracovat též za velmi mírných podmínek za přítomnosti činidel odnímajících vodu, tj. například dicyklohexylkarbodiimidu nebo karbonyldiimidazolu. V případě použití nižších esterů kyselin obecného vzorce II se pracuje za podmínek obvyklých pro transesterifikační reakce. Velmi pohodlné je použití chloridů kyselin obecného vzorce II, které reagují s penfluridolem již při teplotě místnosti v netečném rozpouštědle, s výhodou v chloroformu. Tento poslední způsob je demonstrován v příkladech provedení. Šíře vynálezu je prokázána přípravou acetátu, dekanoátu a 3,4, 5-trimethoxybenzoátu penfluridolu.

Estery obecného vzorce I jsou vesměs olejovité látky, které lze izolovat, čistit a charakterizovat ve formě krystalických solí s některými kyselinami; zvláště vhodné se k danému účelu ukázaly být oxaláty, kterých lze používat též k orálnímu podání. Rozkladem čistých oxalátů šetrnou alkalizací lze získat zcela čisté báze obecného vzorce I.

Blíže podrobnosti přípravy jsou patrné z příkladů provedení.

Příklad 1

1-/4,4-Bis(4-fluorfenyl)butyl/-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin

K roztoku 26 g 1-/4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl/-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-olu (báze penfluridolu, M. Rajšner se sp., již citováno) ve 30 ml chloroformu se přidá roztok 8,0 g acetylchloridu ve 20 ml chloroformu a směs se ponechá 12 hodin v klidu při teplotě místnosti. Potom se míchá 1 hodinu se 100 ml vody, slabě se zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného a chloroformová vrstva se oddělí. Promyje se vodou, vysuší bezvodým uhličitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý odparek

se rozpustí ve 40 ml acetonu, přidá se 6,0 g dihydrátu kyseliny oxalové a zahřátím se rozpustí. Stáním a chlazením vykrystalizuje 24 g hydrogenoxalátu (74 %) s teplotou tání 175 až 178,5 °C. Produkt je prakticky čistý, protože další krystalizací z acetonu se t. t. již nezvyšuje; t. t. analytického preparátu je 176 až 178 °C.

Příklad 2

1-/4,4-Bis(4-fluorfenyl)butyl/-4-dekanoyloxy-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin

K roztoku 52 g 1-/4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl/-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-olu (báze penfluridolu) v 80 ml chloroformu se zvolna za míchání přidá roztok 53 g dekanylchloridu (H. E. Fierz-David, W. Kuster, Helv. Chim. Acta 22, 82, 1939) ve 40 ml chloroformu. Po stání přes noc se míchá 3 hodiny se 400 ml 4% roztoku hydroxidu sodného. Chloroformový roztok se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí ve 200 ml acetonu a roztok se neutralizuje přidávkem 13 g dihydrátu kyseliny oxalové. Za míchání vznikne čirý roztok hydrogenoxalátu. Větší část acetonu se odpaří za sníženého tlaku a k odparku se přidá desetinasobné množství etheru. Delším stáním vykrystaluje 62 g (81 %) čistého hydrogenoxalátu s t. t. 126 až 128 °C. Celé množství je možno překrystalovat rozpuštěním ve 100 ml acetonu a přidávkem 1,5 litru etheru. Zvolna se vyloučí 53 g žádané soli s t. t. 125 až 127 °C. Rozkladem této soli roztokem natriumhydrogenkarbonátu a extrakcí etherem lze připravit čistou olejovitou bázi, která je vhodná pro přípravu roztoku v rostlinných olejích nebo v miglyolu.

Příklad 3

1-/4,4-Bis(4-fluorfenyl)butyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)-4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin

K roztoku 26 g 1-/4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl/-4-(4-chlor-3-trifluormethyl)piperidin-4-olu (báze penfluridolu) ve 30 ml chloroformu se za míchání přidá roztok 19 g 3, 4, 5-trimethoxybenzoylchloridu (J. T. Marsh, H. Stephen, J. Chem. Soc. 127, 1635, 1925) v 50 ml chloroformu a směs se nechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom se intenzivně míchá 1 hodinu s roztokem 10 g hydroxidu sodného v 500 ml vody, aby se rozložil přebytečný chlorid kyseliny. Chloroformový roztok se oddělí, promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a chloroform se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí v 70 ml acetonu a roztok se neutralizuje přidávkem 6,0 g dihydrátu kyseliny oxalové. Zahřátím vznikne čirý roztok, který se částečně odpaří a odparek se přivede ke krystalizaci přidávkem etheru. Ve výtěžku 25 g se získá hydrogenoxalát produktu, který krystaluje jako monohydrát s t. t. 161 až 163 °C. Lze jej překrystalovat tak, že se rozpustí v trojnásobku ethanolu a k roztoku se přidá dvacetinásobek etheru, t. t. se krystalizací nemění.

Předmět vynálezu

Estery 1,4-disubstituovaného piperidin-4-olu
obecného vzorce I

ve kterém R je alkyl s 1 až 9 atomy uhlíku nebo 3, 4, 5-trimethoxyfenyl a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami.

(I),

