



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 261

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 07 81
(21) PV 5499-81

(51) Int. Cl.³ C 07 D 295/10,
C 07 D 295/12

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 07 84

(75)

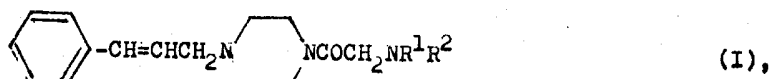
Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., KOPICOVÁ ZDENKA RNDr. CSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Cinnamylpiperazinové deriváty a jejich soli

Vynález se týká nových 1-cinnamyl-4-(aminoacetyl)piperazinových derivátů a jejich solí, v jejichž molekulách je amino-skupina tvořena anilínovým, propionanilínovým a 4-hydroxy(nebo propionoxy)-4-aryl-piperidinovým zbytkem, přičemž v arylu může být substituce atemem chleru, fluoru nebo trifluormethylen. Látky podle vynálezu jsou nenarkotickými analgetiky, které mají v testech vyvolávání bolesti mechanickým nebo chemickým drážděním podobnou účinnost jako aminofenazon. Látky podle vynálezu lze připravit ze známého 1-cinnamylpiperazinu acylací chleracetylchloridem a následujícími substitučními reakcemi získaného 1-cinnamyl-4-(chleracetyl)piperazinu s anilínem nebo 4-hydroxy-4-arylpiperidiny; syntézy mohou být uzavřeny případnou acylací volné hydroxyskupiny nebo skupiny NH propionylchloridem.

Tento vynález se týká nových cinnamylpiperazinyových derivátů obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí fenyl a R^2 atom vodíku nebo propionyl, nebo ve kterém celý zbytek NR^1R^2 je substituovaný piperidyl obecného dílčího vzorce II



ve kterém R^3 je atom vodíku nebo propionyl, R^4 je atom vodíku nebo trifluormethyl a R^5 je atom vodíku, chloru nebo fluoru, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu obecného vzorce I a jejich soli jsou nenarkotickými analgetiky, které mají v testech mechanické a chemické analgesie podobný stupeň účinnosti jako aminofenazon; současně však nemají jeho vedlejší účinky. Tyto vlastnosti je činí použitelnými jako léčiva. Vlastnosti látek podle vynálezu lze doložit těmito konkrétními daty.

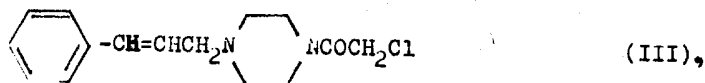
Hydrochlorid 1-cinnamyl-4-/N-(propionanilide)acetyl/piperazinu je velmi málo toxický. Jeho akutní jedovatest u myši je vyjádřena střední smrtelnou dávkou při orálním podání, $\text{LD}_{50} = \text{cca } 1 \text{ g/kg}$. Orální dávka 183 mg/kg je střední účinnou dávkou látky v testu mechanické analgezie u myši (tláčka). V testu chemické analgezie (dráždění intraperitoneální aplikací kyseliny octové u myši) je $\text{ED}_{50} = 74 \text{ mg/kg p.o.}$; v tomto testu je nová látka účinnější než aminofenazon ($\text{ED}_{50} = 104 \text{ mg/kg p.o.}$).

Dihydrochlorid 1-cinnamyl-4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidineacetyl)piperazinu má LD_{50} u myši cca $0,6 \text{ g/kg p.o.}$ Při orálním podání je ED_{50} v testu mechanické analgezie 205 mg/kg , v testu chemické analgezie 113 mg/kg .

Dihydrochlorid 1-cinnamyl-4-/4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidineacetyl/piperazinu má orální LD_{50} u myši přibližně $0,5 \text{ g/kg}$. V testu chemické analgezie je orální ED_{50} 62 mg/kg , takže látka je téměř dvakrát tak účinná jako aminofenazon.

Dimaléinát 1-cinnamyl-4-(4-fenyl-4-propionoxypiperidineacetyl)piperazinu má orální LD_{50} u myši rovněž přibl. $0,5 \text{ g/kg}$. V testu chemické analgezie je orální $\text{ED}_{50} = 153 \text{ mg/kg}$.

Postupy přípravy látek podle vynálezu jsou popsány v příkladech provedení. Vychází se při nich ze známého 1-cinnamylpiperazinu (T. Irikura a spol., J. Med. Chem. 11, 801, 1968), který se v první řadě reakcí s chloracetylchloridem v chloroformu při teplotě místnosti převede na hydrochlorid chloracetylderivátu vzorce III



Rezklaďem roztokem natriumhydrogenkarbonátu sezíská krystalická báze III, která se v surovém stavu poďrobí reakcím s aminy. Tak například reakcí s anilinem ve vřoucím benzenu se získá příslušný anilineacetylderivát. Reakcemi chleracetylderivátu vzorce III s 4-fenylpiperidin-4-olem (P.A.J.Janssen a spol., J.Med. Pharm.Chem. 1, 281, 1959; Belg. 577.977; U.S. 2,973.363; Brit. 881.893), 4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-olem (Holand. přihl.65/10107; Chem. Abstr. 65, 7154, 1966) a 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidin-4-olem (K.Šindelář a spol. Collect.Czech.Chem.Comm.38, 3879, 1973) ve vřoucím chloroformu se získají piperidinové deriváty obecného vzorce I. Z látek obecného vzorce I, jejichž struktura vykazuje přítomnost valné OH nebo NH skupiny, lze působením propionylchloridu připravit příslušné propionové estery nebo N-propionylderiváty, které jsou rovněž předmětem vynálezu.

Látky obecného vzorce I jsou bárické povahy a neutralizací kyselinami poskytují soli, z nichž některé dobře krystalují a jsou vhodné k provádění farmakologických testů a k přípravě lékových forem. Identita všech látek dále uváděných byla zajištěna jednak analýsami, jednak všemi typy obvyklých spekter (UF, IČ, $^1\text{H-NMR}$, hmotnostní).

Příklad 1

1-(Anilineacetyl)-4-cinnamylpiperazin

Směs 2,5 g 1-(chloracetyl)-4-cinnamylpiperazinu, 3,5 ml anilinu a 5 ml benzenu se za míchání vaří 2 hod pod zpětným chladičem a potom se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Vyloučený hydrochlorid produktu se zfiltruje, rozleží se 50 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a báze se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 2,2 g (73 %) produktu tajícího při 142 až 144 °C. Po krystalizaci z benzenu táje analytický vzorek při 144 až 146 °C.

Výchozí 1-(chloracetyl)-4-cinnamylpiperazin je novou látkou a připraví se tímto způsobem: K míchanému roztoku 14,3 g 1-cinnamylpiperazinu v 90 ml chloroformu se během 20 minut při 5 až 10 °C přikape 8,0 g chloracetylchloridu. Směs se míchá 3 hod při teplotě místnosti a ponechá se v klidu 48 hod. Vyloučený hydrochlorid produktu (17,0 g, 78 %) se zfiltruje a překrystaluje z chloroformu; teplota tání 174 až 177 °C (jihnutí při 111 °C a nové ztuhnutí na jehlice). Rozkladem hydrochloridu nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu a extrakcí benzenem se získá surová pevná báze s teplotou tání 98 až 104 °C, která se dále užívá bez čištění.

Příklad 2

1-Cinnamyl-4-/(N-propionanilide)acetyl/piperazin

K roztoku 6,2 g 1-(anilineacetyl)-4-cinnamylpiperazinu ve směsi 100 ml benzenu a 10 ml chloroformu se za míchání při 30 °C přikape roztok 1,75 g propionylchloridu v 10 ml benzenu. Směs se potom vaří 2 hod pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučený surový hydrochlorid zfiltruje, rozleží se vodným amoniakem a surová báze se izoluje extrakcí benzenem. Vyčistí se chromatografií na 130 g kysličníku hlinitého (neutrální, aktivita II). Získá se 5,7 g (79 %) homogenní olejevitá báze. Neutralizací roztoku báze v acetenu roztokem chlorovodíku v etheru se připraví hydrochlorid tající za rozkladu při 210 až 215 °C (ethanol). Neutralizací báze kyselinou maleinovou v ethanolu se získá hydrogenmaleinát, teplota tání 146 až 148 °C (ethanol).

Příklad 3

1-Cinnamyl-4-/(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)acetyl/-piperazina

K míchanému roztoku 4,9 g 4-fenylpiperidinu-4-elu v 50 ml chlореformu se během 30 min přikape roztok 7,2 g 1-(chloracetyl)-4-cinnamylpiperazinu ve 30 ml chlореformu. Směs se vaří 4 hod pod zpětným chladičem, odpaří se ve vakuu, zbytek se rozleží 100 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se chlореformem. Zpracováním extraktu se získá 7,2 g (67 %) produktu tajícího při 135 až 140 °C. Rekrytalizací se směsí ethanolu a etheru se získá analytický produkt s teplotou tání 137,5 až 139,5 °C. Bází lze převést neutralizací chlорovodíkem jednak na monohydrochlorid tající při 225,5 až 227 °C za rozkladu (ethanol-ether), jednak na dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi 97% ethanolu a etheru jako monohydrát, teplota tání 254 až 255 °C.

Příklad 4

1-Cinnamyl-4-/(4-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino/-acetyl-piperazina

K roztoku 5,45 g 4-(4-fluorfenyl)piperidinu-4-elu v 50 ml chlореformu se přidá roztok 7,7 g 1-(chloracetyl)-4-cinnamylpiperazinu v 45 ml chlореformu a směs se zpracuje podobně, jak je to popsáno v příkladu 3. Získá se 9,1 g (75 %) krystalické báze, která po krystalizování z acetonu taje při 145,5 až 147 °C. Neutralizačními reakcemi lze připravit tyto soli: bis(hydrogenmaleinát)-monohydrát, teplota tání 94 až 97 °C (ethanol-ether); dihydrochlorid-monohydrát, teplota tání 243 až 245,5 °C za rozkladu (95% ethanol).

Příklad 5

1-Cinnamyl-4-/(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino/acetyl-piperazin

Reakce 2,3 g 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperidinu-4-elu s 2,4 g 1-(chloracetyl)-4-cinnamylpiperazinu ve 25 ml vroucího chlореformu poskytuje podobně jako v předešlých příkladech 2,6 g (54 %) surové báze, která krystaluje z benzenu a taje při 156 až 158 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje bis(hydrogenmaleinát) s teplotou tání 151 až 154 °C (aceton-ether).

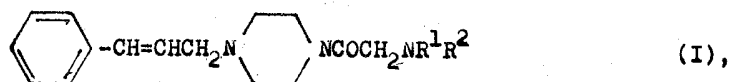
Příklad 6

1-Cinnamyl-4-/(4-fenyl-4-propionoxypiperidino)acetyl/-piperazina

K roztoku 5,2 g 1-cinnamyl-4-/(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-acetyl/piperazinu a 1,0 g triethylaminu v 25 ml chlореformu se za míchání a vnějšího chlazení vedou přikape 2,5 g propionylehleridu. Směs se míchá 6 hod při teplotě místnosti, ponechá se v klidu přes noc, potom se pretřepe se 150 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného a extrahuje se chlореformem. Extrakt se promyje vedou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 250 g kysličníku hlinitého. Eluční benzenem, ke kterému se přidá 25 % chlореformu, se získá 2,8 g (48 %) homogenní olejovitá báze. Neutralizací kyselinou maleinovou v acetonu se získá bis(hydrogenmaleinát) s teplotou tání 184 až 186 °C (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Cinnamylpiperazinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí fenyl a R^2 atom vodíku nebo propenyl, nebo ve kterém celý zbytek NR^1R^2 je substituovaný piperidyl obecného dílčího vzorce II



ve kterém R^3 je atom vodíku nebo propenyl, R^4 je atom vodíku nebo trifluormethyl a R^5 je atom vodíku, chloru nebo fluoru, a jejich farmaceuticky nezávané soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.