(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **158983 B**

(21) Patentansøgning nr.: **2905/83**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 295/192**

(22) Indleveringsdag: **23 jun 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **26 dec 1983**

(44) Fremlagt: **13 aug 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **25 jun 1982 JP 57/109192** **28 apr 1983 JP 58/75868**

(71) Ansøger: ***KOWA CO. LTD.; 6-29, Nishiki 3-chome; Naka-ku; Nagoya-shi; Aichi-ken, JP**

(72) Opfinder: **Setsuo *Fujii; JP, Eizuo *Hattori; JP, Mitsuteru *Hirata; JP, Koichiro *Watanabe; JP, Kazuhiro *Onogi; JP, Masahiko *Nagakura; JP**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoylpiperazinestre eller syreadditionssalte deraf

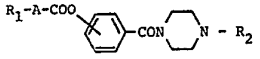
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3342/82

(57) Sammendrag:

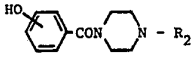
2905-83

Benzoylpiperazinestre med formlen (I):



(I)

hvor A er en enkeltbinding eller en alkylen-, vinylen-, -O-alkylen- eller methingruppe, R_1 er en eventuelt substitueret eller partielt mættet bicyclisk carbonringgruppe, en eventuelt oxogruppeholding fluorengruppe, en fluorenyliden-, en anthracen-, en eventuelt substitueret eller partielt mættet phenanthren-, en eventuelt substitueret benzofuran- eller thianaphthen-, en eventuelt substitueret og partielt mættet benzopyran- eller benzoazin-, en phthalimid-, en benzodiazin-, en eventuelt substitueret isooxazol-, en alkylendioxybenzen- eller en xanthen-gruppe, og R_2 er en alkyl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, med undtagelse af det tilfælde, hvor A er en enkeltbinding, R_1 er , og R_2 er en methylgruppe, kan fremstilles ved omsætning af en carboxylsyre med formlen (II): R_1- A - COOH eller er reaktivt derivat deraf, med en substitueret phenol med formlen (III):



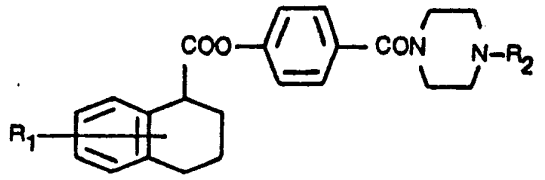
(III)

eller et derivat deraf.

Forbindelserne har chymotrypsin-hæmmende aktivitet.

DK 158983 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzoylpiperazinestre med den almene formel



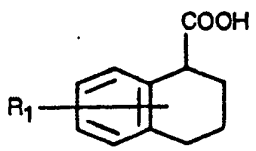
(I)

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor R_1 er hydrogen eller en methoxygruppe, og R_2er en ligekædet eller forgrenet (C_1-C_6)alkylgruppe eller en cyclohexyl-, cyclohexylmethyl- eller benzylgruppe, med undtagelse af den forbindelse, hvor R_1 er H, og R_2 er CH_3, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Opfinderne af den foreliggende opfindelse har tidligere fundet, at forskellige phenylestre har udmærkede chymotrypsin-hæmmende virkninger (se offentliggjort japansk patentansøgning nr. 158737/1981 og europæisk patentpublikation nr. EP-A1-71433).

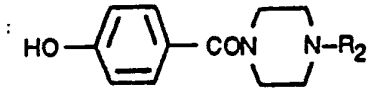
Endvidere har opfinderne syntetiseret analoge forbindelser med henblik på undersøgelse af deres farmakologiske virkninger. I de undersøgelser, der ligger til grund for den foreliggende opfindelse, har det, som nedenfor dokumenteret, vist sig, at de hidtil ukendte benzoylpiperazinestre med ovenstående formel (I) og syreadditionssalte deraf udmærker sig i forhold til de kendte forbindelser ved deres enzymhæmmende aktivitet, navnlig chymotrypsinhæmmende aktivitet, samt ved deres mindre toxicitet. Forbindelserne kan finde vid anvendelse for eksempel som medicinske produkter, såsom til behandling af pancreatopati.

Den omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med ovenstående formel (I) eller deres syreadditionssalte er ejendommelig ved, at en carboxylsyre med den almene formel



(II)

hvor R_1 er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, omsættes med en substitueret phenol med den almene formel



(III)

hvor R_2 er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, og at en opnået forbindelse med formlen (I), om ønsket, overføres i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Esterificeringsreaktionen mellem forbindelserne med formlerne (II) og (III) kan gennemføres ved anvendelse af konventionel teknik. Egnede former for teknik omfatter en fremgangsmåde, hvor forbindelsen med formlen (II) eller et reaktivt derivat deraf, for eksempel et syrehalogenid, et syreanhydrid, et blandet syreanhydrid, en aktiv ester eller et aktivt azid omsættes med forbindelsen (III) eller et reaktivt derivat deraf, og en fremgangsmåde, hvor forbindelserne (II) og (III) omsættes i nærværelse af et dehydrationsmiddel, såsom dicyclohexylcarbodiimid.

Den på denne måde opnåede forbindelse (I) kan yderligere ved en konventionel metode omdannes til et uorganisk syreadditionssalt, f.eks. med saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre eller hydrogenbromidsyre, eller en organisk syre, for eksempel eddikesyre, propionsyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre, methansulfonsyre, benzensulfonsyre eller toluensulfonsyre.

Farmakologiske tests

Den chymotrypsin-hæmmende aktivitet af de omhandlede forbindelser vil fremgå af følgende forsøgsresultater.

Målemetode

En opløsning, der var fremstillet ved at blande 0,1 ml af en dimethylsulfoxidopløsning indeholdende en testforbindelse, 0,1 ml vand og 0,1 ml af en puffer-

opløsning indeholdende 10 µg/ml chymotrypsin (0,1M tris-saltsyrepufferopløsning, pH 8,0) blev inkuberet 10 minutter ved metoden ifølge Muramatsu et al. [se The Journal of Biochemistry, 62, 408 (1967)]. Af en pufferopløsning indeholdende 25 mM af en acetyl-L-tyrosinethylester blev 0,2 ml blandet med den ovenfor fremstillede opløsning og omsat ved 30°C i 30 minutter. Mængden af tilbageværende substrat bestemtes ved at bringe det til at fremkalde farve ved Hestrin-metoden og måle absorptionsevnen ved 530 nm. Til sammenligning anvendtes tosylphenylalaninchlormethylketon, der er en kendt chymotrypsin-inhibitor (Sammenligningsforbindelse I).

Resultaterne er anført i Tabel I.

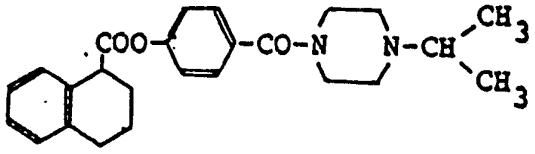
Tabel I

Testforbindelser		Chymotrypsin-hæmmende aktivitet [50% hæmningskoncentration (M)]
Omhandlede forbindelser	1	8×10^{-7}
	2	9×10^{-7}
	3	8×10^{-7}
	4	9×10^{-7}
Sammenligningsforbindelse	I	5×10^{-4}

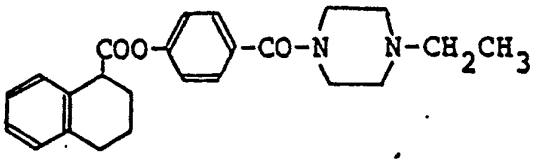
Bem.: Nummeret for hver testforbindelse opnået ifølge opfindelsen angiver det tilsvarende eksempel blandt de nedenfor anførte.

Endvidere er følgende testforbindelser:

(1) (Forbindelse fremstillet i eksempel 3)

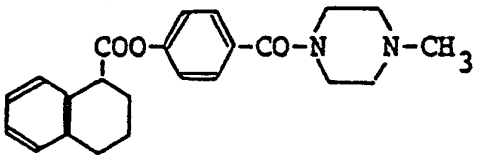


(2) (Forbindelse fremstillet i eksempel 4)



sammenlignet med følgende sammenligningsforbindelse

(3) (Forbindelse fremstillet i eksempel 80 i ovennævnte japanske patentpublikation nr. 56-158737 (A2))



ved følgende farmakologiske tests.

Test A: Enzym-hæmmende aktivitet.

Ved metoden beskrevet i US patentskrift nr. 4.443.603 blev hver af forbindelserne (1), (2) og (3) underkastet bestemmelse af deres hæmmende aktiviteter over for chymotrypsin, trypsin og thrombin.

Nedenstående tabel II viser de enzymhæmmende aktiviteter.

Tabel II

Forbindelse	50% Inhibitionskoncentration: IC_{50} (M)		
	Chymotrypsin	Trypsin	Thrombin
Sammenlignings-forbindelse (3)	1×10^{-6}	1×10^{-4}	8×10^{-6}
Omhandlet forbindelse (1)	8×10^{-7}	5×10^{-4}	1×10^{-5}
Omhandlet forbindelse (2)	9×10^{-7}	8×10^{-5}	2×10^{-5}

Test B: Akut toxicitet (LD_{50}).

Forbindelsen (1) og sammenligningsforbindelsen (3) blev indgivet intravenøst på ddY-hanmus (én gruppe: 10 mus) gennem deres haler. Observation blev fortsat i to uger, og LD_{50}-værdien for hver testforbindelse blev beregnet ud fra musenes dødsrate.

Nedenstående tabel III viser LD_{50}-værdierne.

Tabel III

Forbindelse	LD_{50} (mg/kg)
Sammenligningsforbindelse (3)	70
Omhandlet forbindelse (1)	95

Test C: Toxicitet ved kontinuert anvendelse.

Forbindelserne (1) og (2) og sammenligningsforbindelsen (3) blev anvendt i vandig opløsning til ddY-hanmus (én gruppe: 5 mus). Anvendelsen foregik i en dosis på 2.000 mg/kg/dag ad en oral tvangsvej i 7 på hinanden følgende dage. Renset vand anvendtes til en kontrolgruppe af mus. Daglige vægtændringer blev observeret tillige med fraværelse eller tilstedeværelse af enhver form for symptomer. Dagen efter den sidste anvendelse blev alle de således behandlede dyr dissekeret for visuelt at bestemme ethvert unormalt tegn i de intestinale organer. Hvert dyr fik vægten bestemt for et område strækkende sig fra maven til rectum, fordi det viste sig, at gas havde samlet sig i fordøjelseskanalen.

Nedenstående tabel IV viser de opnåede resultater i henseende til død, gasansamling og intestinalt volumen.

Tabel IV

Forbindelse	Døde	Gas-ansamling	Intestinalt volumen (ml/10 g legemsvægt)
Kontrol	0/5	0/5	1,24
Sammenlignings-forbindelse (3)	2/5	4/5	2,45
Omhandlet forbindelse (1)	2/5	2/5	1,39
Omhandlet forbindelse (2)	2/5	2/5	1,40

Bem.: Det anførte intestinale volumen er gennemsnitsværdien beregnet for 5 mus.

Sammenligningsforbindelse (3) inducerede gasansamling i det væsentlige i hele regionen af fordøjelseskanalen, mens forbindelserne (1) og (2) kun medførte lille og lokal gasansamling.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

1-Methyl-4-[4-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoyloxy)benzoyl]piperazin-methansulfonat.

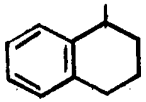
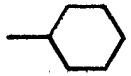
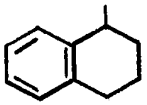
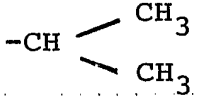
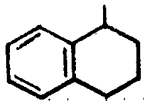
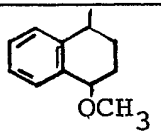
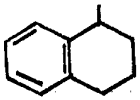
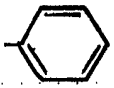
Til 100 ml af en opløsning af acetonitril indeholdende 4,4 g 1-methyl-4-(4-hydroxybenzoyl)piperazin og 4,94 g 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylcarboxylsyre blev der sat 4,94 g dicyclohexylcarbodiimid, og blandingen blev omrørt natten over ved rumtemperatur. Efter frafiltrering af uopløseligt materiale blev filtratet koncentreret ved reduceret tryk, og der blev inkorporeret 50 ml 0,5N saltsyre og vasket med ethylacetat. Efter neutralisation med en mættet natriumbicarbonatopløsning blev den vandige fase ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret, efterfulgt af afdestillation af opløsningsmidlet, hvorved opnåedes et olieagtigt råprodukt. Rensning af produktet

ved silicagelsøjlechromatografi (elueringsopløsning: chloroform/methanol 30:1) gav 7,57 g af et olieagtigt produkt. Dette produkt blev på konventionel måde omdannet videre til methansulfonat, hvorved opnåedes 6,2 g nåleliggende, bleggule krystaller med smp. 150-151°C (udbytte 61,6%).

Eksempler 2-9

Ved samme fremgangsmåde som i Eksempel 1 blev der opnået de i Tabel V anførte forbindelser.

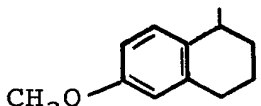
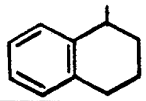
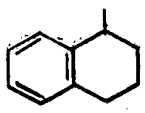
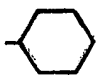
Tabel V

Eksempel	I formel (Ia)		Syreadditionssalt	Udbytte (%)	Udseende	Smp. (°C)
		R_2				
2			CH_3SO_3H	86,2	Nålelignende, farveløse krystaller	205 - 207
3			CH_3SO_3H	89,7	Nålelignende, farveløse krystaller	180 - 182
4		$-CH_2CH_3$	CH_3SO_3H	69,2	Nålelignende, farveløse krystaller	140 - 143
5		$-CH_3$	-	56,8	Farveløse olier	-
6			CH_3SO_3H	77,4	Nålelignende, farveløse krystaller	188 - 190

(fortsættes)

DK 158983 B

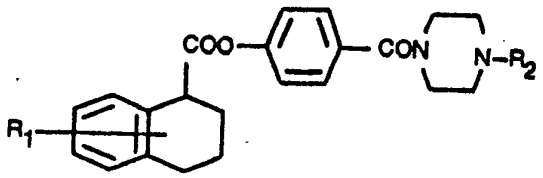
Tabel V (fortsat)

Eks-empel	I formel (Ia)		Syreadditionssalt	Udbytte (%)	Udseende	Smp. (°C)
		R_2				
7		$-CH_3$	-	42,2	Olier	-
8		$-CH_2(CH_2)_4CH_3$	CH_3SO_3H	52,5	Bleggule krystaller	153-155
9			CH_3SO_3H	55,4	Farveløse krystaller	227-229

DK 158983B

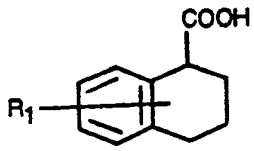
Patentkrav

Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoylpiperazinestre med den almene formel



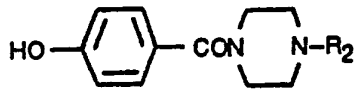
(I)

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor R_1 er hydrogen eller en methoxygruppe, og R_2 er en ligekædet eller forgrenet (C_1-C_6)alkylgruppe eller en cyclohexyl-, cyclohexylmethyl- eller benzylgruppe, med undtagelse af den forbindelse, hvor R_1 er H, og R_2 er CH_3, k e n d e t e g n e t ved, at en carboxylsyre med den almene formel



(II)

hvor R_1 er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, omsættes med en substitueret phenol med den almene formel



(III)

hvor R_2 er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, og at en opnået forbindelse med formlen (I), om ønsket, overføres i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.