



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8103286

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤④ **Allofanoyl piperazine-verbindingen, werkwijze ter bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten, die de allofanoyl piperazine-verbindingen als werkzaam bestanddeel bevatten.**
- ⑤① Int.Cl.³: C07D 295/20, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 417/04, A61K 31/495.
- ⑦① Aanvrager: Taiho Pharmaceutical Company, Ltd. te Tokio.
- ⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8103286.
- ②② Ingediend 9 juli 1981.
- ③② --
- ③③ --
- ③① --
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 1 februari 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O. 30.295

Allofanoylpiperazine-verbindingen, werkwijze ter bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten, die de allofanoylpiperazine-verbindingen als werkzaam bestanddeel bevatten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe allofanoylpiperazine-verbinding en op een analgetisch preparaat, dat deze verbinding als werkzaam bestanddeel bevat.

De allofanoylpiperazineverbinding van de onderhavige uitvinding wordt voorgesteld door de algemene formule 1, waarin R^1 een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen of fenylgroep voorstelt, R^2 en R^3 elk een waterstofatoom of een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstellen en R^4 een fenylgroep, een gesubstitueerde fenylgroep met als substituent een halogeenatoom of methyl, trifluormethyl, hydroxy, methoxy, methyleendioxy, nitro of carboxy, een pyridylgroep, een pyrimidylgroep, een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclohexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen met een chlooratoom of hydroxylgroep als substituent of een alkenylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstelt.

De verbinding van de onderhavige uitvinding is een nieuwe verbinding, die niet in de literatuur is beschreven en niet alleen een analgetische activiteit heeft en geschikt is als analgeticum, maar ook een anti-ontstekingsactiviteit heeft.

Er is tot dusverre in het geheel geen rapport gepubliceerd over de verbinding met een structuur voorgesteld door de formule 10, zoals de allofanoylpiperazineverbinding voorgesteld door de formule 1. Aanvraagsters hebben uitgebreide onderzoeken gedaan over de allofanoylpiperazineverbindingen van het hiervoor vermelde type, gericht op de ontwikkeling van een verbinding met een analgetische activiteit. Als resultaat werd gevonden, dat de verbinding voorgesteld door de algemene formule 1 aan dit doel beantwoordt. Deze bevinding heeft geleid tot het bereiken van de onderhavige uitvinding.

De allofanoylpiperazineverbinding van de onderhavige uitvinding wordt bereid volgens een van de hierna vermelde methoden:

Methode A

Deze methode wordt gekenmerkt door reactie van een allofanoylchloride voorgesteld door de algemene formule 2 met een piperazine

8103286

voorgesteld door de algemene formule 3 volgens het reactieschema met fig. 1. De reactie van het allofanoylchloride 2 en het piperazine met formule 3 volgens fig. 1 wordt in het algemeen in een oplosmiddel uitgevoerd. Hoewel elk oplosmiddel, dat niet aan de

5 reactie deelneemt, gebruikt kan worden, verdienen in het algemeen ethers, zoals diethylether, dioxan en tetrahydrofuran, gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform en koolstoftetrachloride en aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en de xylenen, de voorkeur. Indien noodzakelijk voor de

10 reactie kunnen geschikte condensatie bevorderende middelen, zoals basische verbindingen, bijvoorbeeld trialkylaminen en pyridine worden gebruikt. Een doelmatige molverhouding van het allofanoylchloride met formule 2 tot het piperazine met formule 3 ligt in het algemeen in het traject van 1 tot 2, hoewel andere verhoudingen

15 gekozen kunnen worden om aan een bijzonder geval te voldoen. De reactietemperatuur kan eveneens op geschikte wijze worden gekozen, maar de reactie verloopt in het algemeen doelmatig bij een temperatuur in het traject van -20° tot 50°C .

Methode B

20 Deze methode wordt gekenmerkt door reactie van een isocyaanat voorgesteld door de algemene formule 4 met een carbamoylpiperazineverbinding voorgesteld door de algemene formule 5 volgens het reactieschema met fig. 2. Deze methode is echter alleen toepasbaar in het geval dat R^2 in de formule 1 een waterstofatoom is.

25 De reactie van het isocyaanat met formule 4 en de carbamoylpiperazineverbinding met formule 5 wordt in het algemeen uitgevoerd in een oplosmiddel bij aanwezigheid van een katalysator. Geschikte katalysatoren zijn Lewis-zuren zoals watervrij aluminiumchloride, watervrij tin(IV)chloride en titaantetrachloride.

30 Hoewel elk oplosmiddel, dat aan de reactie niet deelneemt, gebruikt kan worden, zijn in het algemeen gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform en koolstoftetrachloride en aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en de xylenen, geschikt. Hoewel de verhoudingen tussen het isocyaanat

35 met formule 4, de carbamoylpiperazineverbinding met formule 5 en de katalysator op geschikte wijze kunnen worden gekozen, is het doelmatig de reagentia in ongeveer equimolaire hoeveelheden te gebruiken. De reactietemperatuur kan op geschikte wijze worden gekozen, maar de reactie verloopt in het algemeen doelmatig bij een

40 temperatuur van -20°C tot omgevingstemperatuur.

8103286

Methode C

Deze methode wordt gekenmerkt door reactie van een allofanoyl-
 piperazine voorgesteld door de algemene formule 6 met een haloge-
 eenverbinding voorgesteld door de algemene formule 7 [waarin X een
 5 halogeenaatoom voorstelt en R^5 een pyridylgroep, een pyrimidylgroep,
 een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclo-
 hexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen,
 een gesubstitueerde alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen
 met een of meer chlooratomen of een of meer hydroxylgroepen als
 10 substituent(en)] volgens het reactieschema met fig. 3. Deze methode
 is echter niet toepasbaar op het geval dat R^4 in de algemene for-
 mule fenyl of een gesubstitueerde fenylgroep is.

De reactie tussen het allofanoylpiperazine met formule 6 en
 de halogeenvbinding met formule 7 volgens het reactieschema met
 15 fig. 3 wordt in het algemeen uitgevoerd in een oplosmiddel bij aan-
 wezigheid van een basische verbinding zoals bijvoorbeeld een tri-
 alkylamine, pyridine of een alkalimetaalcarbonaat. Oplosmiddelen,
 die in het algemeen gebruikt worden, zijn alcoholen met een klein
 aantal koolstofatomen zoals methanol, ethanol en propanol, gehalo-
 20 geneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform en
 koolstoftetrachloride en aromatische koolwaterstoffen zoals ben-
 zeen, toluen en de xylenen, hoewel elk ander oplosmiddel, dat aan
 de reactie niet deelneemt, gebruikt kan worden. Hoewel de verhou-
 dingen tussen het allofanoylpiperazine met formule 6, de haloge-
 25 verbinding met formule 7 en de basische verbinding op geschikte
 wijze kunnen worden gekozen, is het voor de reactie doelmatig deze
 reagentia in equimolaire hoeveelheden te gebruiken. De reactie-
 temperatuur kan op geschikte wijze worden gekozen, maar de reactie
 verloopt in het algemeen doelmatig bij een temperatuur van -20°C
 30 tot het kookpunt van het oplosmiddel.

Het allofanoylpiperazine met formule 6, dat als reagens bij
 de voorafgaande reactie wordt gebruikt, is een nieuwe verbinding,
 die gemakkelijk bereid wordt door omzetting van het uitgangspro-
 35 duct 1-formylpiperazine met formule 8 tot een verbinding met de
 algemene formule 9 volgens de hiervoor vermelde methode A of B en
 deformylering van de verbinding met formule 9 volgens de bekende
 methode [Yakugaku Zasshi (Journal of the Pharmaceutical Society of
 Japan), 74, (1954) 1049-1052]. (Zie reactievergelijking met fig. 4).

De allofanoylpiperazine-verbinding met formule 1 gevormd vol-
 40 gens de methoden A, B en C kan gemakkelijk geïsoleerd worden vol-

gens de gebruikelijke scheidingsmethoden.

De dagelijkse dosering van het onderhavige analgeticum is 0,5 tot 1000 mg, bij voorkeur 1 tot 500 mg in termen van de allofanoylpiperazineverbinding met de algemene formule 1 voor volwassenen, die in 1 tot 4 afzonderlijke doseringen wordt toegediend. De dosering in bijzondere gevallen dient op geschikte wijze te worden ingesteld afhankelijk van de klinische kenmerken en de leeftijd van de patiënt. Toediening heeft plaats in verschillende vormen zoals orale preparaten, injectie-preparaten, suppositoria voor rectale toepassing en uitwendige preparaten.

Het analgeticum van de onderhavige uitvinding wordt voorgeschreven voor medische toepassing als een preparaat, dat versnijdingsmiddelen bevat, die in het algemeen gebruikt worden zoals bijvoorbeeld calciumcarbonaat, calciumfosfaat, zetmeel, sucrose, lactose, talk, magnesiumstearaat, gelatine, polyvinylpyrrolidon, arabische gom, sorbitol, microkristallijne cellulose, polyethyleenglycol, carboxymethylcellulose, siliciumoxide, polyvinylacetaaldiethylaminoacetaat, hydroxypropylmethylcellulose en schellak. Tabletten kunnen bekleed worden volgens op zichzelf bekende technieken.

Tot vloeibare preparaten voor orale toediening behoren suspensies, oplossingen, siropen, elixers in water of olie, die op algemeen bekende wijze toegediend worden.

Injectie-preparaten zijn suspensies of oplossingen in water of olie of gevulde poeders of gelyofiliseerde poeders, die voor gebruik moeten worden opgelost. De injectie-preparaten worden op gebruikelijke wijze bereid.

Voor rectale toepassing wordt het onderhavige analgeticum aangeboden als een suppositorium-preparaat, dat die farmaceutische versnijdingsmiddelen kan bevatten, die bekend zijn zoals bijvoorbeeld polyethyleenglycol, lanoline, cacaoboter en vetzuurtriglyceriden.

Het uitwendige preparaat wordt bij voorkeur aangebracht in de vorm van een zalf of een creme, die bereid wordt door het werkzame bestanddeel van de uitvinding in een zalfbasis of dergelijke op de gebruikelijke wijze op te nemen. De uitvinding wordt hierna gedetailleerd toegelicht onder verwijzing naar de voorbeelden van de synthese van allofanoylpiperazineverbindingen voorgesteld door de algemene formule 1, resultaten van proeven over de analgetische activiteit van de aldus verkregen verbindingen en voorbeelden van

8103286

farmaceutische preparaten, die de nieuwe verbindingen bevatten.

Voorbeelden van de synthese van allofanoylpiperazineverbindingen met de algemene formule 1 volgens de methoden A, B en C zijn hierna beschreven. De eigenschappen van de verbindingen verkregen in deze voorbeelden en in andere experimenten op soortgelijke wijze uitgevoerd als die in deze voorbeelden, zijn in tabel A opgenomen.

Synthese-voorbeelden volgens methode A:

Voorbeeld I

10 (Synthese van de verbinding no. 6 in tabel A).

In 40 ml dichloormethaan werden 6,5 g 1-fenylpiperazine opgelost. Aan de oplossing werden, terwijl werd geroerd en in ijs werd gekoeld, druppelsgewijze 3,0 g 2,4-dimethoxyallofanoylchloride toegevoegd. Na een reactieduur van 30 minuten bij omgevingstemperatuur werd het reactiemengsel met water gewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie verwijderd en het residu werd herkristalliseerd uit een mengsel van ethanol en petroleumether, waarbij 4,0 g (opbrengst 72 %) 1-(2,4-dimethylallofanoyl)-4-fenylpiperazine met een smeltpunt van 79 - 20 80°C verkregen werden.

Voorbeeld II

(Synthese van verbinding no. 19 in tabel A).

In 80 ml dichloormethaan werden 10,8 g 1-(p-fluorfenyl)piperazine en 6,1 g triethylamine opgelost. Aan de oplossing werden, 25 terwijl werd geroerd en in ijs werd gekoeld, druppelsgewijze 10,0 g 2,4,4-trimethylallofanoylchloride toegevoegd. Na een reactieduur van één uur bij omgevingstemperatuur werd het reactiemengsel met water gewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie verwijderd en het residu 30 werd herkristalliseerd uit een mengsel van ethanol en ether, waarbij 13,7 g (opbrengst 74 %) 1-(p-fluorfenyl)-4-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine met een smeltpunt van 83° - 84°C verkregen werden.

Synthese-voorbeelden volgens methode B:

35 Voorbeeld III .

(Synthese van verbinding no. 1 in tabel A).

In 70 ml dichloormethaan werden 4,1 g 4-fenylpiperazine-1-carboxamide en 1,2 g methylisocyaan opgelost. Aan de oplossing werden, terwijl werd geroerd en in ijs werd gekoeld, druppelsgewijze 5,2 g tin(IV)chloride toegevoegd. Na een reactieduur van 40

8103286

15 uren bij omgevingstemperatuur werd water toegevoegd om een organische laag te doen afscheiden. De organische laag werd boven watervrij natriumsulfaat gedroogd en door destillatie van oplosmiddel bevrijd. Het residu werd uit ethanol herkristalliseerd,
 5 waarbij 2,7 g (opbrengst 51 %) 1-(4-methylallofanoyl)-4-fenylpiperazine met een smeltpunt van 198 - 200°C werden verkregen.

Voorbeeld IV

(Synthese van verbinding no. 12 in tabel A).

In 70 ml dichloormethaan werden 4,3 g 1-(methylcarbamoyl)-4-
 10 (m-trifluormethylfenyl)-piperazine en 0,9 g methylisocyanaat opgelost. Aan de oplossing werden, terwijl werd geroerd en in ijs werd gekoeld, druppelsgewijze 3,9 g watervrij tin(IV)chloride toegevoegd. Na een reactieduur van 15 uren bij omgevingstemperatuur werd het neergeslagen produkt door filtratie verzameld en in een mengsel
 15 van dichloormethaan en water geroerd. De organische laag werd afgescheiden en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Na verwijdering van het oplosmiddel door destillatie werd het residu herkristalliseerd uit een mengsel van ethanol en petroleumether, waarbij
 20 3,2 g (opbrengst 62 %) 1-(2,4-dimethylallofanoyl)-4-(m-trifluormethylfenyl)piperazine werden verkregen.

Synthese-voorbeeld volgens methode C.

Voorbeeld V

(Synthese van verbinding no. 44 in tabel A).

Aan 20 ml ethanol werden 5,0 g 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-
 25 piperazine-hydrochloride en 3,7 g natriumcarbonaat toegevoegd. Aan het verkregen mengsel werden druppelsgewijze onder roeren 2,5 g isopropylbromide toegevoegd. Het mengsel werd 8 uren onder terugvloeiing omgezet en het neerslag werd door filtratie verwijderd. Het filtraat werd geconcentreerd en het residu werd gezuiverd met
 30 een silicagelkolom, waarbij een olie werd verkregen. Deze olie werd tot hydrochloride op de gebruikelijke wijze omgezet en uit ethanol herkristalliseerd, waarbij 3,8 g (opbrengst 65 %) 1-isopropyl-4-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine-hydrochloride met een smeltpunt van 213 - 215°C werden verkregen.

35 Het in het hiervoor vermelde voorbeeld gebruikte 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine-hydrochloride werd zoals hierna beschreven bereid.


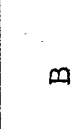

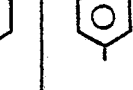
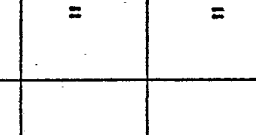

In 600 ml tetrahydrofuran werden 41 g 1-formylpiperazine en
 54,5 g triethylamine opgelost. Aan de oplossing werden, terwijl
 40 werd geroerd en in ijs werd gekoeld, druppelsgewijze 56 g 2,4,4-

trimethylallofanoylchloride toegevoegd. Het mengsel werd 6 uren bij omgevingstemperatuur omgezet en het neerslag werd door filtratie verwijderd. Het filtraat werd geconcentreerd en het residu werd uit tetrahydrofuran herkristalliseerd, waarbij 41 g 1-formyl-4-
 5 (2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine verkregen werden. Deze verbinding werd met 800 ml 6 N zoutzuur gemengd en het mengsel werd één uur bij 60°C onder roeren verwarmd. Het reactiemengsel werd geconcentreerd en het residu werd uit ethanol herkristalliseerd, waarbij 35,2 g 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine-hydrochloride met een smeltpunt van 215°C werden verkregen.
 10

Elementair analyse: (C₉H₁₈N₄O₂·HCl)

	C%	H%	N%
Berekend:	43,11	7,64	22,35
Gevonden:	42,92	7,90	22,11

Tabel A

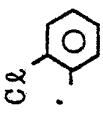
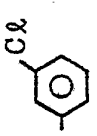
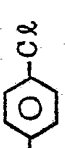
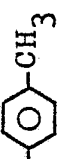
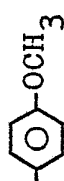
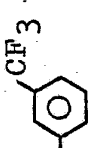

Verbin- ding no.	$ \begin{array}{c} R^2 \quad R^3 \\ \quad \\ R^1 - N - C - N - C - N - R^4 \\ \quad \quad \\ O \quad O \quad O \end{array} $				Synthese- methode	Smeltpunt (°C)	Bruto formule
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
1	-CH ₃	-H	-H		B	198 - 200	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂
2	"	"	"		B	177 - 178	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂
3	"	"	"		B	156 - 157	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂
4	"	"	"		B	208 - 209	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂
5	"	"	"		B	160 - 161	C ₁₄ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂
6	"	"	-CH ₃		A	79 - 80	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂

8103286

Tabel A (vervolg)

Elementair analyse (%)			
berekend (gevonden)			
C	H	N	
59,53 (59,43)	6,92 (7,15)	21,36 (21,27)	
60,85 (60,74)	7,30 (7,20)	20,28 (20,35)	
60,85 (60,95)	7,30 (7,30)	20,28 (20,35)	
60,85 (60,75)	7,30 (7,28)	20,28 (20,19)	
50,91 (50,89)	5,19 (5,21)	16,96 (16,84)	...
60,85 (60,83)	7,30 (7,49)	20,28 (20,16)	


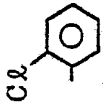
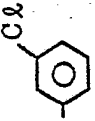


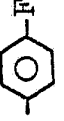

Tabel A (vervolg)

7	-CH ₃	-H	-CH ₃		A	118 - 119	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₂
8	"	"	"		A	114 - 115	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₂
9	"	"	"		A	120 - 121	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₂
10	"	"	"		B	111 - 112	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂
11	"	"	"		A	122 - 123	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃
12	"	"	"		B	97 - 98	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂
13	"	"	"		A	67 - 69	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂

Tabel A (vervolg)

54,11 (54,14)	6,16 (6,12)	18,03 (17,90)
54,11 (53,84)	6,16 (6,37)	18,03 (17,85)
54,11 (53,99)	6,16 (5,96)	18,03 (17,99)
62,05 (62,05)	7,64 (7,67)	19,30 (19,05)
58,81 (58,65)	7,24 (7,22)	18,29 (18,08)
52,32 (52,10)	5,56 (5,78)	16,27 (16,08)
62,05 (61,76)	7,64 (7,67)	19,30 (19,12)

Tabel A (vervolg)

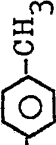
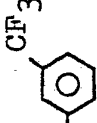
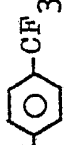
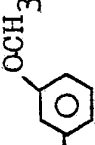
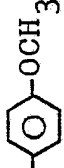
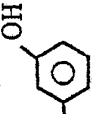
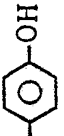
14	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		A	210 - 100	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ ·HCl
15	"	"	"		A	98 - 100	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
16	"	"	"		A	95 - 96	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
17	"	"	"		A	102 - 104	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
18	"	"	"		A	76 - 77	C ₁₅ H ₂₁ FN ₄ O ₂
19	"	"	"		A	83 - 84	C ₁₅ H ₂₁ FN ₄ O ₂
20	"	"	"		A	91 - 93	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₄ O ₂

8103286

Tabel (vervolg)

55,12 (54,81)	7,09 (6,97)	17,14 (16,98)
55,47 (55,38)	6,52 (6,77)	17,25 (17,02)
55,47 (55,26)	6,52 (6,70)	17,25 (17,07)
55,47 (55,37)	6,52 (6,36)	17,25 (17,15)
58,43 (58,55)	6,86 (6,78)	18,17 (18,31)
58,43 (58,60)	6,86 (7,09)	18,17 (18,13)
48,79 (48,66)	5,73 (5,76)	15,17 (15,16)

Tabel A (vervolg)

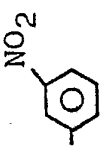
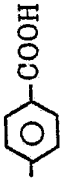
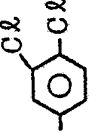
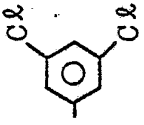
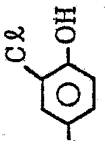
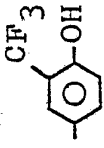
21	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		A	106 - 107	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₂
22	"	"	"		A	98 - 100	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
23	"	"	"		A	78 - 80	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
24	"	"	"		A	102 - 104	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃
25	"	"	"		A	101 - 103	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃
26	"	"	"		A	144 - 145	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃
27	"	"	"		A	175 - 177	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃

8103286

Tabel A (vervolg)

63,13 (63,03)	7,95 (7,82)	17,49 (17,22)
53,63 (53,57)	5,91 (5,88)	15,63 (15,61)
53,63 (53,64)	5,91 (6,05)	15,63 (15,71)
59,98 (60,06)	7,55 (7,28)	17,49 (17,46)
59,98 (59,79)	7,55 (7,73)	17,49 (17,22)
58,81 (58,77)	7,24 (7,40)	18,29 (18,49)
58,81 (59,05)	7,24 (7,36)	18,29 (18,13)

Tabel A (vervolg)

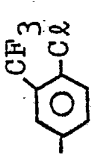
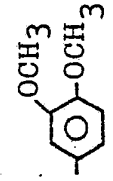
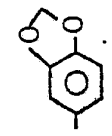



28	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		A	132 - 134	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₄
29	"	"	"		A	203 - 205	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₂ · $\frac{1}{4}$ H ₂ O
30	"	"	"		A	81 - 83	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂
31	"	"	"		A	108 - 110	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ · HCl
32	"	"	"		A	225 - 227	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₃
33	"	"	"		A	193 - 195	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃

8103286

Tabel A (vervolg)

53,72 (53,96)	6,31 (6,68)	20,88 (20,77)
56,71 (56,75)	6,69 (6,83)	16,53 (16,52)
50,15 (50,09)	5,61 (5,65)	15,60 (15,58)
45,53 (45,70)	5,35 (5,22)	14,16 (14,14)
52,86 (52,81)	6,21 (6,23)	16,44 (16,21)
51,33 (51,77)	5,65 (5,90)	14,97 (14,93)

Tabel A (vervolg)




34	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		A	110 - 112	C ₁₆ H ₁₉ ClF ₃ N ₄ O ₂ ·HCl
35	"	"	"		A	177 - 180	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ ·HCl
36	"	"	"		A	136 - 137	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄
37	"	"	"		A	108 - 109	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₂
38	"	"	"		A	166 - 167	C ₁₃ H ₂₀ N ₆ O ₂
39	"	"	"		A	159 - 161	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ S

8103286

Tabel A (vervolg)

44,77 (44,76)	4,93 (5,09)	13,05 (12,93)
52,78 (52,54)	7,03 (7,22)	14,48 (14,26)
57,47 (57,28)	6,63 (6,89)	16,76 (16,54)
57,71 (57,75)	7,27 (7,17)	24,04 (23,90)
53,41 (53,37)	6,90 (7,10)	28,75 (28,41)
48,47 (48,84)	6,44 (6,88)	23,55 (23,51)

Tabel A (vervolg)


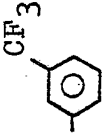
40	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ - 	A	95 - 97	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₂
41	"	"	"	-CH ₂ CH=CH- 	C	208 - 210	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·HCl
42	"	"	"	- 	A	212 - 214	C ₁₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·HCl
43	"	"	"	-CH ₃	A	189 - 191	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ ·HCl
44	"	"	"	-CH(CH ₃) ₂	C	213 - 215	C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ ·HCl
45	"	"	"	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C	191 - 193	C ₁₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·HCl
46	"	"	"	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	C	199 - 200	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·HCl

8103286

Tabel A (vervolg)

63,13 (62,98)	7,95 (8,31)	18,41 (18,18)
58,93 (58,92)	7,42 (7,53)	15,27 (15,28)
54,12 (53,99)	8,78 (8,84)	16,83 (16,87)
45,36 (45,46)	7,99 (8,07)	21,16 (21,06)
49,22 (48,95)	8,61 (9,05)	19,14 (19,09)
50,89 (50,54)	8,87 (9,20)	18,26 (18,16)
52,74 (52,33)	8,53 (8,63)	17,57 (17,30)

Tabel A (vervolg)

47	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH	A	159 - 161	C ₁₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ ·HCl
48	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ Cl	A	156 - 158	C ₁₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ ·HCl
49		-H	-H	-CH ₃	B	184 - 187	C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ₂
50	"	"	-CH ₃		A	119 - 120	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂

Tabel A (vervolg)

44,82 (44,73)	7,86 (8,04)	19,01 (19,05)
42,18 (42,20)	7,08 (7,05)	17,89 (17,63)
59,93 (59,31)	6,92 (7,08)	21,36 (21,27)
59,11 (58,91)	5,21 (5,26)	13,79 (13,82)

Farmacologische proef.

De methoden voor het onderzoek van de analgetische activiteit en de acute toxiciteit zijn zoals hierna beschreven en de proefresultaten zijn zoals in tabel B vermeld.

5 Analgetische activiteit.

1. Met azijnzuur opgewekte strekmethode:

Volgens de methode van Koster c.s. [Fed. Pro., 18, (1959), 412] werden mannelijke muizen van de ddy stam (elk met een lichaamsgegewicht van 20 tot 25 g) voor de proef gebruikt. Eén uur na de orale toediening van 100 mg/kg van het te onderzoeken geneesmiddel werd 0,35 ml van een 0,6-procents azijnzuur-oplossing intraperitoneaal aan elke muis toegediend om het streksymptoom waar te nemen en de remmingsverhouding (in %) te berekenen. In tabel B zijn getallen gemerkt met een sterretje (*) gemiddelde werkzame doseringen, ED₅₀ (mg/kg) en NT staat voor "niet onderzocht".

2. Haffner-methode:

De proef werd uitgevoerd volgens de gemodificeerde methode van Fujimura c.s. [Bulletin of the Institute for Chemical Research, Kyoto University, 25, (1951), 36] onder toepassing van mannelijke muizen van ^{de} ddy stam (elk met een lichaamsgegewicht van 20 tot 25 g). Dertig minuten na de orale toediening van 100 mg/kg van het te onderzoeken geneesmiddel werd een drempeldosering (2,5 mg/kg) morfinehydrochloride subcutaan toegediend. De pijnreactie van de muis veroorzaakt door afklemmen werd één uur waargenomen om de remmingsverhouding (in %) vast te stellen. In tabel B zijn getallen gemerkt met een sterretje (*) gemiddelde werkzame doseringen, ED₅₀ (mg/kg) en staat NT voor "niet onderzocht".

Acute toxiciteit:

De acute toxiciteitsproef werd uitgevoerd onder toepassing van mannelijke muizen van ^{de} ddy stam (elk met een lichaamsgegewicht van 20 tot 25 g). Elke muis werd waargenomen op algemene symptomen gedurende een week na orale toediening van het te onderzoeken geneesmiddel. De dosering (mg/kg) en de overeenkomstige verhouding (aantal dode dieren)/(aantal proefdieren in één groep) waren zoals aangegeven in tabel B, waarin de getallen gemerkt met een sterretje (*) gemiddelde lethale doseringen zijn, LD₅₀ (mg/kg).

Bij de voorafgaande proeven werden geneesmiddelen gebruikt als een oplossing of suspensie in een 0,1 - 0,25 procents carboxymethylcellulose-oplossing.

8103286

Tabel B

Verbin- ding no.	Acute toxiciteit	Analgetische activiteit (%)	
		azijnzuur strekmethode	Haffner- methode
1	2000 - 0/4	75	25
2	2000 - 0/4	37,5	25
3	2000 - 0/4	75	37,5
4	2000 - 0/4	37,5	62,5
5	2000 - 0/4	50	25
6	1000 - 0/4 2000 - 4/4	62,5	50
7	1000 - 0/4 2000 - 4/4	75	25
8	1000 - 0/4 2000 - 1/4	75	37,5
9	1000 - 2/4 2000 - 3/4	87,5	50
10	2000 - 1/4	75	50
11	1000 - 0/4 2000 - 1/4	NT	37,5
12	500 - 0/4 1000 - 4/4	* 8,0	75
13	1000 - 0/4 2000 - 1/4	37,5	50
14	500 - 1/4 1000 - 4/4	*39	*20
15	500 - 1/4 1000 - 4/4	100	50
16	500 - 2/4 1000 - 4/4	100	62,5

8103286

Tabel B (vervolg)

17	*546	*2,1	*15,1
18	*500	*2,5	*30
19	*660	*3,0	*26
20	*432	*1,0	*6,2
21	1000 - 3/4	87,5	50
22	*715	*2,2	*8,2
23	*281	*11	60
24	*1012	*8,0	60
25	500 - 0/4 1000 - 4/4	25	62,5
26	2000 - 0/4	37,5	NT
27	2000 - 0/4	37,5	NT
28	500 - 1/6 1000 - 6/6	*30	*30
29	1000 - 0/6 2000 - 1/6	*60	*40
30	500 - 3/6 1000 - 6/6	*15	*15
31	500 - 0/6 1000 - 2/6	*61,5	NT
32	2000 - 0/4	37,5	NT
33	2000 - 0/4	37,5	NT
34	250 - 0/6 500 - 2/6	*14,6	*13,3
35	1000 - 0/4 2000 - 4/4	*25	NT
36	500 - 0/4 1000 - 4/4	*28	80
37	1000 - 1/4 2000 - 4/4	50	25

8103286

Tabel B (vervolg)

38	500 - 0/4 1000 - 4/4	25	12,5
39	1000 - 0/4 2000 - 4/4	62,5	50
40	500 - 0/4 1000 - 4/4	50	37,5
41	500 - 0/4 1000 - 4/4	25	25
42	1000 - 3/4	*91	*64
43	2000 - 0/4	*74	*60
44	2000 - 0/4	75	50
45	2000 - 0/4	37,5	37,5
46	1000 - 0/4 2000 - 3/4	50	37,5
47	2000 - 0/4	*82	*103
48	500 - 4/4	NT	*62
49	500 - 0/4 1000 - 2/4	50	NT
50	1000 - 0/4	25	37,5
Amino- pyrine	*792	*45	60
fenyl- butazon	*689	*120	37,5

Tenslotte worden enkele voorbeelden van farmaceutische preparaten, die de allofanoylpiperazine-verbindingen van de onderhavige uitvinding bevatten, gegeven.

Preparaat-voorbeeld 1

5 Granules worden op de gebruikelijke wijze vervaardigd volgens de volgende receptuur:

		mg
	1-(3-trifluormethylfenyl)-4-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine (verbinding no. 22)	5
10	lactose	695
	maïszetmeel	280
	hydroxypropylcellulose	20
	per granule	1000

Preparaat-voorbeeld 2

15 Tabletten worden op de gebruikelijke wijze vervaardigd volgens de volgende receptuur:

		mg
	1-(4-chloorfenyl)-4-(2,4,4-trimethylallofanoyl)piperazine (verbinding no. 17)	10
	lactose	85
20	kristallijne cellulose	50
	hydroxypropylzetmeel	30
	talk	4
	magnesiumstearaat	1
	per tablet	180

25 Preparaat-voorbeeld 3

Capsules worden op de gebruikelijke wijze vervaardigd volgens de volgende receptuur

		mg
	1-(3-nitrofenyl)-4-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-piperazine (verbinding no. 28)	100
30	lactose	50
	aardappelzetmeel	50
	kristallijn cellulose	109
	magnesiumstearaat	1
	per capsule	400

Preparaat-voorbeeld 4

Een suppositorium wordt op de gebruikelijke wijze vervaardigd volgens de volgende receptuur:

		mg
5	1-(3-trifluormethylfenyl)-4-(2,4,4-trimethylalloyfanoyl)-piperazine (verbinding no. 22)	10
	Witepzol W-35 (handelsmerk van Dynamit Nobel Co.)	990
	per stuk	1000

Preparaat-voorbeeld 5

10 Een injectie-preparaat wordt op de gebruikelijke wijze vervaardigd volgens de volgende receptuur:

		mg
	1-(2,4,4-trimethylalloyfanoyl)-4-fenylpiperazine (verbinding no. 14)	5
	natriumchloride	18
15	Gedestilleerd water voor injectie tot	2 ml/ampul

Preparaat-voorbeeld 6

Een zalf wordt op de gebruikelijke wijze bereid volgens de volgende receptuur:

		g
20	1-(3,4-dichloorfenyl)-4-(2,4,4-trimethylalloyfanoyl)piperazine (verbinding no. 30)	2,0
	kleurloze vaseline	23,0
	stearylalcohol	22,0
	propyleenglycol	12,0
	natriumlaurylsulfaat	1,5
25	ethyl p-hydroxybenzoaat	0,025
	propyl p-hydroxybenzoaat	0,015
	gezuiverd water tot	100

C O N C L U S I E S

1. Allofanoylpiperazine-verbinding met de algemene formule 1, waarin R¹ een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen of een fenylgroep voorstelt, R² en R³ elk een waterstofatoom of een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstellen en R⁴ een fenylgroep, een gesubstitueerde fenylgroep met als substituent een halogeenatoom of methyl, trifluormethyl, hydroxy, methoxy, methyleendioxy, nitro of carboxy, een pyridylgroep, een pyrimidylgroep, een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclohexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen met een chlooratoom of hydroxylgroep als substituent of een alkenylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstelt.
2. 1-(2,4-dimethylallofanoyl)-4-fenylpiperazine.
3. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3-fluorfenyl)-piperazine.
4. 1-(4-methylallofanoyl)-4-fenylpiperazine.
5. 1-(2,4-dimethylallofanoyl)-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperazine.
6. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-isopropyl-piperazine-hydrochloride.
7. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3-trifluormethylfenyl)-piperazine.
8. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(4-chloorfenyl)piperazine.
9. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3-nitrofenyl)piperazine.
10. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-fenyl-piperazine.
11. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3,4-dichloorfenyl)-piperazine.
12. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(4-fluorfenyl)piperazine.
13. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(4-broomfenyl)piperazine.
14. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3-methoxyfenyl)piperazine.
15. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(4-carboxyfenyl)piperazine.
16. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(4-chloor-3-trifluormethylfenyl)piperazine.
17. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-piperazine.
18. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(3,4-methyleendioxyfenyl)piperazine.
19. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-cyclohexyl-piperazine.

8103286

20. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-methylpiperazine.

21. 1-(2,4,4-trimethylallofanoyl)-4-(β -hydroxyethyl)piperazine.

22. Werkwijze ter bereiding van een allofanoylpiperazine-verbinding met de algemene formule 1, waarin R^1 een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen of een fenylgroep is, R^2 en R^3 elk een waterstofatoom of een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen zijn en R^4 een fenylgroep, een gesubstitueerde fenylgroep met een of meer halogeenatomen, methylgroepen, trifluormethylgroepen, hydroxylgroepen, methoxygroepen, methyleendioxygroepen, nitrogroepen of carboxygroepen als substituent(en), een pyridylgroep, een pyrimidinylgroep, een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclohexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylgroep met een chlooratoom of hydroxylgroep als substituent of een alkenylgroep met een klein aantal koolstofatomen is, m e t h e t k e n m e r k, dat men een allofanoylchloride met de algemene formule 2, waarin R^1 , R^2 en R^3 zoals hiervoor gedefinieerd zijn, omzet met een piperazineverbinding met de algemene formule 3, waarin R^4 de hiervoor vermelde betekenissen heeft.

23. Werkwijze ter bereiding van een allofanoylpiperazineverbinding met de algemene formule 1', waarin R^1 , R^3 en R^4 zoals hiervoor gedefinieerd zijn, m e t h e t k e n m e r k, dat men een isocyanaatverbinding met de algemene formule 4, waarin R^1 de hiervoor vermelde betekenissen heeft, omzet met een carbamoylpiperazineverbinding met de algemene formule 5, waarin R^3 en R^4 de hiervoor vermelde betekenissen bezitten.

24. Werkwijze ter bereiding van een allofanoylpiperazineverbinding met de algemene formule 1'', waarin R^1 , R^2 en R^3 de hiervoor vermelde betekenissen bezitten en R^5 een pyridylgroep, een pyrimidylgroep, een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclohexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen met een chlooratoom of hydroxylgroep als substituent of een alkenylgroep met een klein aantal koolstofatomen is, m e t h e t k e n m e r k, dat men een allofanoylpiperazineverbinding met de algemene formule 6, waarin R^1 , R^2 en R^3 de hiervoor vermelde betekenissen hebben, omzet met een gehalogeneerde verbinding met de algemene formule 7, waarin R^5 de hiervoor vermelde betekenissen heeft en X een halogeenatoom is.

25. Farmaceutisch preparaat, in het bijzonder een analgetisch preparaat, g e k e n m e r k t d o o r de aanwezigheid als werkzaam bestanddeel van een allofanoylpiperazineverbinding met de algemene formule 1, waarin R^1 een alkylgroep met een klein aantal 5 koolstofatomen of een fenylgroep voorstelt, R^2 en R^3 elk een waterstofatoom of een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstellen en R^4 een fenylgroep, een gesubstitueerde fenylgroep met als substituent een halogeenatoom of methyl, trifluormethyl, hydroxy, methoxy, methyleendioxy, nitro of carboxy, een pyridyl- 10 groep, een pyrimidylgroep, een thiazolylgroep, een benzylgroep, een cinnamylgroep, een cyclohexylgroep, een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen met een chlooratoom of hydroxyl- 15 groep als substituent of een alkenylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstelt.

fig.1.

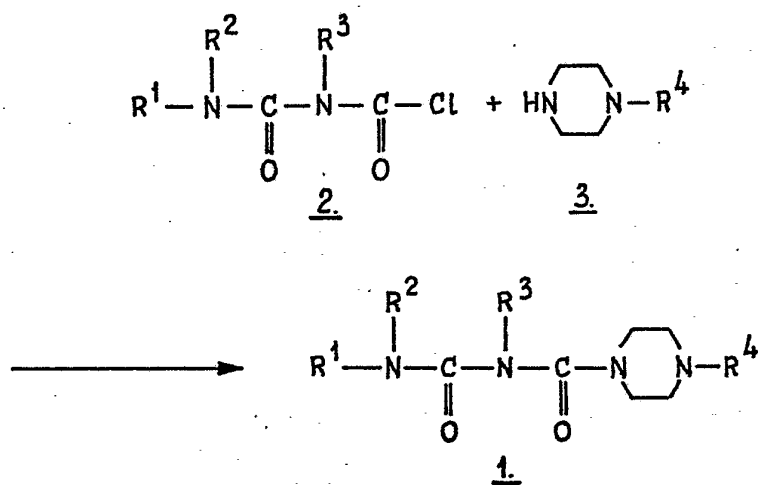


fig.2.

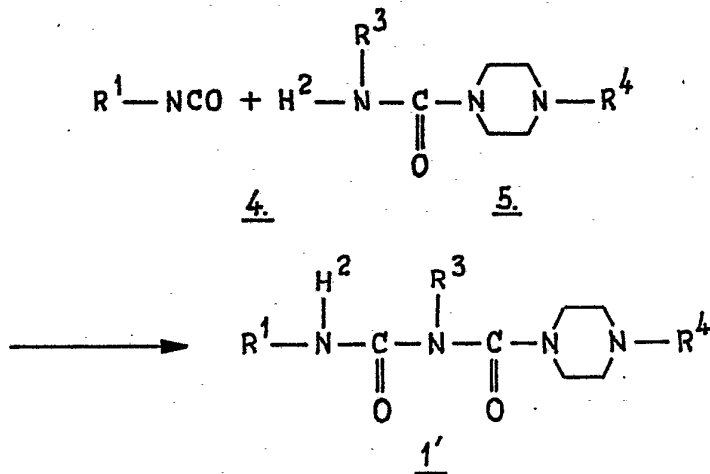


fig.3.

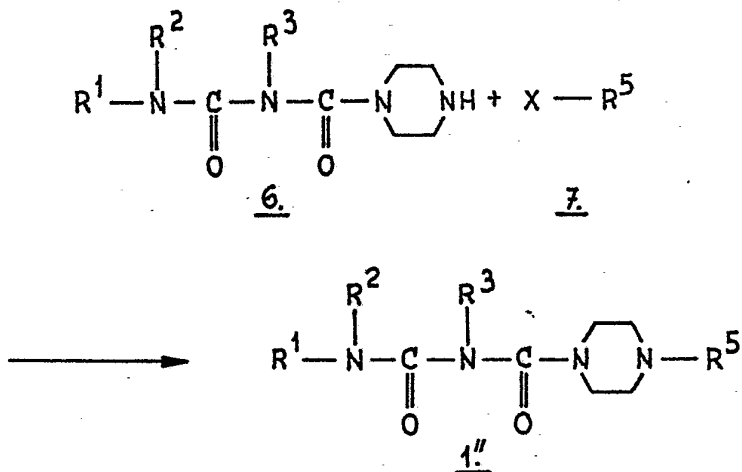
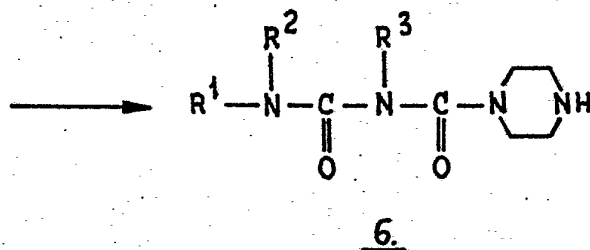
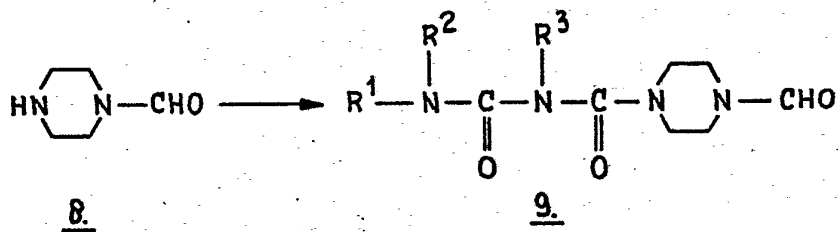


fig.4.



10.

