



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 09 17 (P. 236692)

Pierwszeństwo: 80 09 18 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 82 10 11

Opis patentowy opublikowano: 1986 01 31

Int. Cl.⁸ C07D 211/70

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: UCB, S.A., Bruksela (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]-octowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów kwasów 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]-octowych, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z nietoksycznymi kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi, odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, X oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższy rodnik alkoksylowy, m równa się 0, 1 lub 2, korzystnie 1 lub 2 a n równa się 1 lub 2, korzystnie 2.

Przez wyrażenie niższy rodnik alkilowy rozumie się rodniki węglowodorowe alifatyczne o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—4 atomów węgla, takie jak metyl, etyl, propyl, izpropyl i butyl. Analogicznie, wyrażenie niższy rodnik alkoksylowy oznacza rodniki takie jak metoksy, etoksy, propoksy itd., zawierające 1—4 atomów węgla. Atomem chlorowca jest korzystnie atom chloru lub fluoru.

Szczególnie korzystne są następujące związki o wzorze ogólnym 1: amid kwasu 2-[2-[2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]octowego, amid kwasu 2-[2-[4-[4-fluorofenylo(fenylometyleno)-1-piperydynylo]etoksy]octowego, amid kwasu 2-[2-[4-[2-chlorofenylo(fenylometyleno)-1-piperydynylo]etoksy]octowego i amid kwasu 2-[2-[4-[(2-chlorofenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]octowego i amid kwasu 2-[2-[4-[(4-metoksyfe-

2

nylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]octowego.

Związki o wzorze 1 posiadają interesujące właściwości farmakologiczne i są szczególnie użyteczne jako środki przeciwalergenne, przeciwhistaminowe, rozszerzające oskrzela i przeciwnadciężne.

Ponadto, drugorzędowe efekty stymulacji lub depresji centralnego układu nerwowego, charakterystyczne często dla znanych leków przeciwhistaminowych, są dla związków według wynalazku minimalne. Poza tym związki te są interesujące jako środki znieczulające i przeciwzapalne oraz wykazują aktywność przy niewydolności mózgowej lub sercowo-naczyniowej.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru stosuje się jako substraty do wytwarzania kwasów 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]octowych.

Sposobem według wynalazku amidy kwasów 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]octowych odpowiadające wzorowi 1, w którym R_1 , R_2 , X, m i n mają wyżej podane znaczenie wytwarza się podając reakcji w środowisku rozpuszczalnika obojętnego i w obecności akceptora kwasu, 4-(dwufenylometyleno)-piperydynę o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, z omega — chlorowcoacetamidem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 , m i n mają znaczenie podane powyżej a Z oznacza atom chlorowca i ewentualnie przekształca się otrzymany 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-

-piperydynylo]-acetamid w sól addycyjną z nietoksycznym kwasem farmaceutycznie dopuszczalnym.

Reakcję prowadzi się zazwyczaj przez ogrzewanie w temperaturze 80–150°C, w ciągu kilku godzin, w obojętnym rozpuszczalniku wybranym spośród alkoholi alifatycznych, benzenu, toluenu i ksylenu, w obecności akceptora kwasu takiego jak zasada organiczna trzeciorzędowa (na przykład trójetiloamina) lub zasada mineralna (na przykład węglan sodu), w przypadku gdy 2-[4-(dwufenylo-metyleno)-1-piperydynylo]-acetamidy otrzymuje się w postaci wolnej zasady można je przeprowadzić w ich sole addycyjne z nietoksycznymi kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi, znanymi sposobami.

Przez sole nietoksyczne farmaceutycznie dopuszczalne należy rozumieć sole addycyjne amidów o wzorze 1 z kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi takimi jak kwas octowy, cytrynowy, bursztynowy, askorbinowy, chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy lub fosforowy.

Farmakologia.

Następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku poddano próbom farmakologicznym, których rezultaty przytoczono poniżej:

-chlorowodorek 2-[2-[2-[4-(dwufenylo-metyleno)-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]acetamidu (produkt A, sporządzony w przykładzie I.2):

-chlorowodorek 2-[2-[4-[(4-chlorofenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu (produkt B, sporządzony w przykładzie I.2):

-2-[2-[2-[4-[(4-chlorofenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]acetamid (produkt C, sporządzony w przykładzie I.2):

-chlorowodorek 2-[2-[4-[(2-chlorofenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu (produkt D, sporządzony w przykładzie I.2):

-2-[2-[4-[(4-fluorofenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamid (produkt E, sporządzony w przykładzie I.2):

-chlorowodorek 2-[2-[4-[(4-metoksyfenylo)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu (produkt F, sporządzony w przykładzie I.2):

-chlorowodorek 2-[2-[2-[4-(dwufenylo-metyleno)-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]-N-fenylacetamidu (produkt G, sporządzony w przykładzie I.2).

1. Aktywność przeciwcuczeniowa

Aktywność tę określono u szczura za pomocą testu „Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA)” (patrz J. Goose i A.M. J.N. Blair, Immunology, 16, 749-60 (1969) oraz U. Martin i D. Roemer, Arzneimittelforschung, 28, (5), 770-782 (1978)). Użyto samice szczurów, których boki zostały częściowo wygolone. Do tak wygolonej strefy wstrzyknięto drogą śródskórną, celem biernego uczulenia zwierząt, 0,05 ml surowicy „IGE antiovalbumine” w takim rozcieńczeniu, by według testu PCA, wyraźna plamka o powierzchni około 100 mm² pojawiła się w miejscu wstrzyknięcia. Po 72 godzinach od wstrzyknięcia podano drogą dożylną 0,25 ml roztworu alergenu zawierającego barwnik (5 mg owalalbuminy i 6 mg błękitu Evansa w 0,25 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%). W miejscu wstrzyknięcia śródskórnego pojawiała się wyraźna niebie-

ska plamka, której powierzchnię mierzono. Dla testowania aktywności produktów wytworzonych sposobem według wynalazku postępowano w ten sam sposób, jednakże:

- produkt do testowania podawano per os po 72 godzinach po wstrzyknięciu serum;
- po 15 minutach po podaniu związku wstrzyknięto drogą dożylną 0,25 ml roztworu alergenu;
- po 30 minutach po podaniu alergenu mierzono powierzchnię niebieskiej plamy.

W tablicy poniżej podano dawki immunologiczne (DI 50 w umol/kg) powodujące, u średniej ze wszystkich zwierząt poddanych testowi, redukcję o 50% powierzchni barwnej plamy. Z tablicy tej wynika, że przeciwnie do eromoglikatu sodu, produktu, którego aktywność antyastmatyczna drogą dożylną jest dobrze znana, produkty sporządzone sposobem według wynalazku są aktywne per os.

Produkty	DI 50 per os w umol/kg nieaktywny
Cromoglikat sodu	
A	76
B	67,4
C	34
D	66
E	5,5
F	31,4
G	15,2

2. Aktywność przeciwskurczowa i przeciwhistaminowa

- Aktywności te zmierzono u świnki morskiej metodą H. Konzetta i R. Roesslera (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74 (1940)) i porównano z aktywnością teofiliny. Uśpioną i kuraryzowaną świnkę morską sztucznie wentylowano. Rejestrowano ciśnienie wewnątrztrzewnicze. Powtarzające się skurcze oskrzeli wywoływano przez kolejne i stopniowe wstrzyknięcie dożylnie odpowiednio acetylocholiny, histaminy, i serotoniny. Substancje testowane wprowadzano również drogą dożylną. W tablicy, poniżej, podawano dawki produktów (w ug/kg) inhibitujące o 50% średnio dla całości zwierząt, wywołane skurcze oskrzeli.

Produkty	Serotonina	Histamina	Acetylocholina
Teofilina	2560	2650	4130
A	9	31	470
C	85	348	>4285
D	55	551	>1347
E	23	93	>11776
F	180	26	>41650
G	86	192	1347

- Z tablicy tej wynika, że w porównaniu z teofiliną substancje wytwarzane sposobem według wy-

3. Zachowanie ogólne myszy (test Irwina)

Ponadto w teście tym toksyczność produktów wytwarzanych sposobem według wynalazku okazała się bardzo mała. Toksyczność dla myszy przy podaniu drogą dootrzewnową (dawka powodująca śmierć dwóch z trzech zwierząt) podano w tablicy, poniżej.

Produkty	Toksyczność (w mg/kg)
A	258
B	126
C	128
D	421
E	368
F	416

4. Dawkowanie i podawanie

E

Mieszaniec 29,9 g 4-(dwufenylometyleno)piperydyny, 36,3 g 2-[2-(2-chloroetoksy)etoksy]acetamidu i 18 g węglanu sodu w 80 ml ksyleno ogrzewano w ciągu 20 godzin w temperaturze 90—110°C. Następnie dodano 80 ml benzenu, odsączono osad i ekstrahowano warstwę organiczną rozcieńczonym roztworem kwasu solnego (20 ml stężonego kwasu solnego plus 80 ml wody). Po dodaniu 30 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodu i ekstrakcji benzenem przemyto roztwór benzenowy, wysuszono go nad węglanem potasu i odparowano benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany 2-[2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydyno]etoksy]etoksy]acetamid rozpuszczono w eterze etylowym, do którego dodano stechiometryczną ilość eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego celem prze-

kształcenia zasady w chlorowodorek. Przekrystalizowano go kolejno z acetonu i z acetonitrylu. Ostаточно otrzymano 11,5 g chlorowodoru 2-[2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]acetamidu. Temperatura topnienia 145—146°C.

Analiza dla wzoru $C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl$, %:
obliczono C 66,9 H 7,20 N 6,50 Cl⁻ 8,25
znaleziono 66,5 7,21 6,17 8,08

Użyty do tej syntezy 2-[2-(2-chloroetoksy)etoksy]acetamid sporządzono metodą podaną w brytyjskim opisie patentowym nr 1 357 547.

Wydajność: 77%. Temperatura topnienia 51—53°C.
I.2. Następujące związki otrzymano metodą z przykładu I.1:

— 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]acetamid.

Wydajność 40%, temperatura topnienia 220°C
Analiza dla wzoru $C_{20}H_{22}N_2O$, %:
obliczono C 78,40 H 7,24 N 9,14
znaleziono 77,64 7,36 8,90

— chlorowodorek 2-[4-[(4-chlorofenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]acetamidu.

Wydajność 77%, temperatura topnienia 221—223°C.
Analiza dla wzoru $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot HCl$, %:
obliczono C 63,66 H 5,87 N 7,42 Cl^{całk.} 18,79
znaleziono 63,38 6,13 7,69 18,76

— chlorowodorek 2-[2-[4-[(4-chlorofenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu.

Wydajność 65%, temperatura topnienia 166—169°C.
Analiza dla wzoru $C_{22}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$, %:
obliczono C 62,74 H 6,22 N 6,65 Cl⁻ 8,42 Cl^{całk.} 16,83
znaleziono 61,22 6,40 6,47 8,71 16,51

— 2-[2-[2-[4-[(4-chlorofenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]acetamid.

Wydajność 93%.
Analiza dla wzoru $C_{24}H_{26}ClN_2O_3$, %:
obliczono N 6,53 Cl 8,63
znaleziono 5,59 8,74

Widmo masowe: jon molekularny M^+ przy $m/e = 428$

— chlorowodorek 2-[2-[4-[(2-chlorofenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu.

Wydajność 86%, temperatura topnienia 240—241°C.

Analiza dla wzoru $C_{22}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$, %:
obliczono C 62,70 H 6,21 N 6,64 Cl⁻ 8,41 Cl^{całk.} 16,82
znaleziono 62,56 6,29 6,52 8,17 16,79
— 2-[2-[4-[(4-fluorofenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamid.

Wydajność 65%, temperatura topnienia 118—119°C.
Analiza dla wzoru $C_{22}H_{25}FN_2O_2$, %:

obliczono C 71,71 H 6,84 N 7,60
znaleziono 71,66 6,93 7,53

10 — chlorowodorek 2-[2-[4-[(4-metoksyfenyl)fenylometyleno]-1-piperydynylo]etoksy]acetamidu.

Wydajność 47%, temperatura topnienia 196—198°C.
Analiza dla wzoru $C_{23}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$, %:

obliczono C 66,25 H 7,01 N 6,71 Cl⁻ 8,50
znaleziono 65,71 7,29 6,70 8,40

15 — chlorowodorek 2-[2-[2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]etoksy]etoksy]-N-fenylacetamidu

Temperatura topnienia 133—134°C.

20 Analiza dla wzoru $C_{30}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl$, %:
obliczono C 71,07 H 6,91 N 5,53
znaleziono 70,90 7,03 5,29

Zastrzeżenie patentowe

25 Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]octowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub fenylowy, X oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższy rodnik alkoksylowy, m oznacza liczbę 0, 1 lub 2 zaś n oznacza liczbę 1 lub 2, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z nietoksycznymi kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji w środowisku rozpuszczalnika obojętnego i w obecności akceptora kwasu, 4-(dwufenylometyleno)-piperydynę o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, z omega-chlorowcoacetamidem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 , m i n mają znaczenie podane powyżej a Z oznacza atom chlorowca i ewentualnie przekształca się otrzymany 2-[4-(dwufenylometyleno)-1-piperydynylo]acetamid w sól addycyjną z nietoksycznym kwasem farmaceutycznie dopuszczalnym.

