



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138090

(51) Int. Cl.² C 07 D 498/10

(21) Patentsøknad nr. 353/73
(22) Inngitt 29.01.73
(23) Løpedag 29.01.73

(41) Alment tilgjengelig fra 02.08.73
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.03.78
(30) Prioritet begjært 01.02.72, Sveits, nr. 1420/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive spiromorfolinpipera-zinderivater.

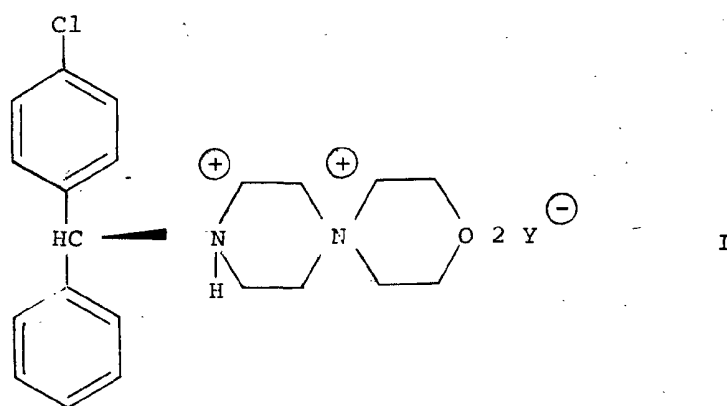
(71)(73) Søker/Patenthaver CRC COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA S.A.,
Via Motta 18,
CH-6830 Chiasso,
Sveits.

(72) Oppfinner FRANJO KAJFEZ,
VESNA SUNJIC,
VITOMIR SUNJIC,
alle: Chiasso, Sveits.

(74) Fullmektig A/S Bergen Patentkontor, Bergen.

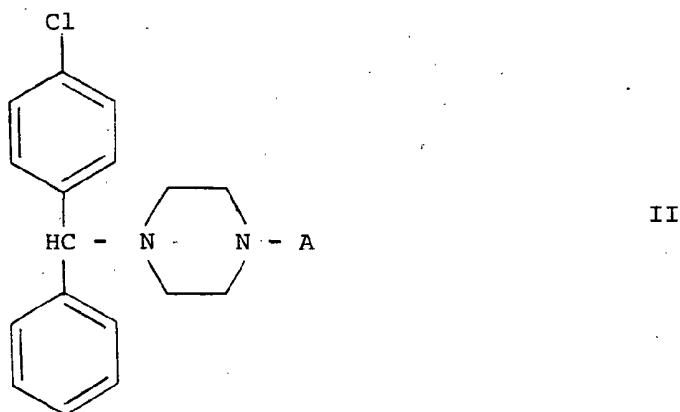
(56) Anførte publikasjoner Britisk patent nr. 1174819

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive spiromorfolin-piperazin-derivater med den generelle formel:



hvor Y er et halogen, SO_3H^- , SO_4^{2-} eller en annen anion.

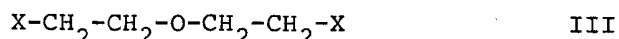
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved at en forbindelse med den generelle formel:



138090

2

hvor A er et hydrogen eller en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ -gruppe, enten, når A er hydrogen, omsettes med en forbindelse med den generelle formel:



hvor X er et halogen, eller, når A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ omsettes med et halogeneringsmiddel, og, at det oppnådde tilsvarende halogenidhydrohalogenid nøytraliseres og cykliserer i et inert løsningsmiddel i nærvær av vannfri syre, og når det ønskes andre betydninger av Y enn halogen fremstilles disse ved kjente fremgangsmåter for fremstilling av salter.

Som halogeneringsmiddel anvendes det fortrinnsvis tionylklorid eller fosfortribromid.

Salter med uorganiske eller organiske syrer for forbindelser med den generelle formel I oppnås ved enkel oppløsning av den frie base, som vanligvis foreligger som olje, av forbindelsene med den generelle formel I i et inert løsningsmiddel (helst etanol) som på forhånd er mettet med syre, ved innføring av gassformet HCl, HBr eller en ekvivalent mengde vannfri organisk syre.

Dessuten kan saltene fremstilles ved enkel substitusjon av anionen Y når denne er halogen med en annen anion. Denne substitusjon gjennomføres også i et inert løsningsmiddel eller i vann i nærvær av et salt av den annen anion.

Slik kan man for eksempel fremstille forbindelser hvor $Y = J$, av forbindelsen med den generelle formel I, hvor $Y = \text{Cl}$ eller Br, ved substitusjon av klor- eller bromatomet med jod ved hjelp av kaliumjodid i et inert løsningsmiddel.

Forbindelser med den generelle formel I og deres salter er nye, tidligere ikke beskrevne forbindelser som har god cytostatisk virkning.

Deres toksisitet er meget liten sammenliknet med hittil kjente cytostatika. Således er toksisiteten pr. os for

$X = \text{Cl}$	$\text{LD}_{50} = 315,5 \text{ mg/kg}$
$X = \text{Br}$	$\text{LD}_{50} = 308,5 \quad "$
$X = J$	$\text{LD}_{50} = 276,7 \quad "$

Administrert intraperitonealt i doser på 1 - 2 mg/kg har de en god inhibitorisk effekt ved Hepatom "AH 130" av

Walker-Karzinoms, ved Erlich-Karzinom, ved "Sarkom 180" samt ved Oberling-Guerin-Guerin (OGG) Mielon som ble frembrakt kunstig hos mus.

Dessuten innvirket i parallelle forsøk forbindelsen med den generelle formel I vesentlig på forlengelsen av levetiden på dyr med en svulst. Forsøkene ble gjennomført på albinomus med en vekt på 120 - 240 g.

Dessuten ble det ikke iaktatt histologiske forandringer i det indre epitel eller forandring av testiklene.

Hos "Yoshido AH 130 Hepatom" og Walker Karzinom forsvant svulsten fullstendig dersom det ble direkte kontakt mellom substansene og svulstcellen.

Fra britisk patentskrift 1.174.819 er det kjent at den ovennevnte forbindelse som cykliseres har beroligende og anti-histaminisk virkning, men den har imidlertid ikke cytostatisk virkning.

Oppfinnelsen vil i det etterfølgende bli belyst ved hjelp av eksempler.

Eksempel 1

80 g av en 40-prosentig løsning av 1-(klorbenzhydryl)-4-piperazin i m-xylene (32 g $C_{17}H_{19}ClN_2$, molekylvekt 282,780, eller 0,113 mol) og 335 ml 2,2'-diklor-dietyler (440 g = 3,08 mol $C_4H_8Cl_2O$, molvekt 143,022, overskudd 27 x) ble blandet i en kolbe og oppvarmet med tilbakekjøling. Etter 13 timer ble en utfelling av N'-(4'-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolin-piperazinklorid-hydroklorid avsuget og vasket med eter.

OmkrySTALLISASJON ble foretatt av en vandig etanol-eterblanding. Det ble utvunnet 35,2 g (72%) N'-(4'-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolin-piperazinklorid-hydroklorid med smeltepunkt 282-285°C.

Analyse:	$C_{21}H_{27}Cl_3N_2O$	Molvekt 429,834
Beregnet:	C 58,68, H 6,33, N 6,52 %	
Funnet:	C 58,42, H 6,36, N 6,40 %	
Smeltepunkt:	286-288°C	

IR-spektrum (KBr) 2940 ($-CH_2-$), 2440 ($=NH^+$), 1600 (fenyl) 1450 ($-CH_2-$), 1250 (C-O-C) cm^{-1} .

Eksempel 2

Når det ble arbeidet som beskrevet i eksempel 1, men 2,2'-

dibromdietyleteren anvendt istedenfor 2,2'-diklor-dietyleteren, oppnådde man med 90% utbytte N'-(4-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolinpiperazinbromid-hydrobromid med smeltepunkt 268-270°C (av etanol-eter).

Analyse:	C ₂₁ H ₂₇ Br ₂ ClN ₂ O,	Molvekt	518,731
Beregnet:	C 48,63, H 5,24, N 5,40 %		
Funnet:	C 48,75, H 5,46, N 5,25 %		

Eksempel 3

Det ble arbeidet som ifølge eksempel 1, men krystallene som ble utskilt etter oppvarmingen ble løst i 10 prosentig NaOH, og det vandige sjikt ble ekstrahert med kloroform. Kloroformekstraktene ble tørket, kloroformen ble avdestillert, og den resterende olje ble innført i 600 ml etanol som var mettet med hydrogenklorid. Etter en viss tid falt krystaller av N'-(4'-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolinpiperazinklorid-hydrokloridet ut. Utbytte 70%, smeltepunkt 285-286°C.

Eksempel 4

2,58 g N'-(4'-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolinpiperazin-klorid-hydroklorid (C₂₁H₂₇Cl₃N₂O, molvekt 429,834, det vil si 6 millimol) ble løst i destillert vann og nøytralisert med K₂CO₃. Vannet ble avdampet til resten var tørr, og det ble tilsett 150 ml aceton og 1,99 g KJ (molvekt 166,02 = 12 millimol) og omrørt med tilbaketilbake i 5½ time. Utfellingen (2,9 g) ble avsuget, og acetonfiltratet ble inndampet til et lite volum. Den utskilte utfelling ble igjen avsuget (1,5 g). De kombinerte utfellinger ble oppslemmet i kaldt vann for å løse KCl som oppsto, og overskudd av KJ. Resten ble filtrert og tørket, og det ble oppnådd 2,9 g (100%) N'-(4'-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolinpiperaziniodid. Smeltepunkt 276-278°C. Etter omkrystallisering av varm etanol var smeltepunktet 279-280,5°C

Analyse:	C ₂₁ H ₂₆ IN ₂ O	Molvekt	434,801
Beregnet:	C 52,03, H 5,41, N 5,78 %		
Funnet:	C 52,32, H 5,62, N 5,52 %		
Smeltepunkt:	279-280,5°C.		

IR-spektrum (KBr) 2980 (-CH₂-), 1600 (fenyl), 1485 (-CH₂-), 1120 og 1085 (C-O-C) cm⁻¹.

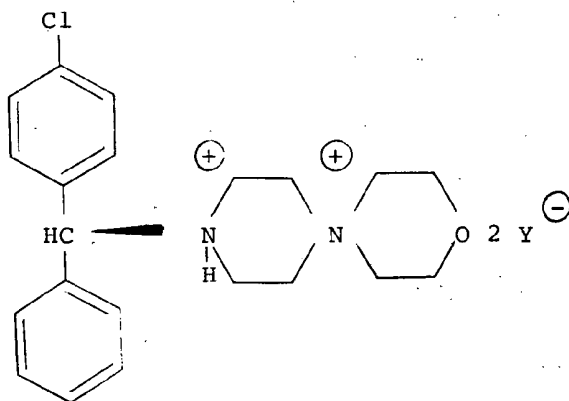
Eksempel 5

3,0 g 1-(p-klor-benzhydryl)-4-[2-(2-hydroksyetyl)]-piperazinhydroklorid ($C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_2$, molvekt 411,385, 7,3 millimol) ble i en kolbe løst i 30 ml varm nitrometan (CH_3NO_2 , kokepunkt $99-101^\circ C$, $d_4^{20} = 1,134$). Under kjøling i et isbad ble det dråpevis tilsatt en blanding av CH_3NO_2 (7,5 ml) og fosfortribromid (PBr_3 , 2,5 ml, $d_4^{18} = 2,852$, molvekt 270,72, 7,1 g = 26,3 millimol, overskudd 12 x). Etter omrøring i 24 timer ved romtemperatur ble overskuddet av fosfortribromid nedbrutt med vann. Blandingen ble nøytralisert med $NaHCO_3$ og Na-acetat. Nitrometanet og det vandige sjikt ble fraskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert ytterligere to ganger med nitrometan. Nitrometanekstraktene ble forenet og tørket med natriumsulfat (brent). Nitrometanet ble avdampet. Det ble tilbake et gult produkt (2,3 g, 72%), smeltepunkt ($244-247^\circ C$). Ved omkrystallisasjon av etanol-eter (1 : 2) fikk man 1,46 g N'-(4-klorbenzhydryl)-N⁴-spiromorfolinpiperazinbromid. Smeltepunkt $248-251^\circ C$.

Analyse:	$C_{21}H_{26}BrClN_2O$	Molvekt	437,813
Beregnet:	C 57,62, H 5,98, N 6,40		
Funnet:	C 57,74, H 6,02, N 6,38		
Smeltepunkt:	253-256 $^\circ C$.		

P A T E N T K R A V.

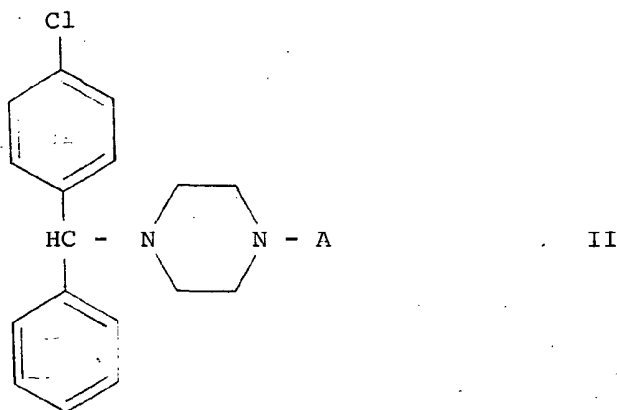
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive spiromorfolinpiperazinderivater med den generelle formel:



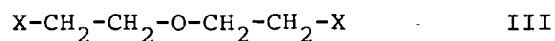
138090

6

hvor Y er et halogen, SO_3H^- , SO_4^{2-} eller en annen anion,
karakterisert ved at en forbindelse med den
generelle formel:



hvor A er et hydrogen eller en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ -gruppe,
enten, når A er hydrogen, omsettes med en forbindelse med den
generelle formel:



hvor X er et halogen, eller, når A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
omsettes med et halogeneringsmiddel, og at det oppnådde til-
svarende halogenidhydrohalogenid nøytraliseres og cycliserer
i et inert løsningsmiddel i nærvær av vannfri syre, og når
det ønskes andre betydninger av Y enn halogen fremstilles
disse ved kjente fremgangsmåter for fremstilling av salter.