(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 145182 B

(21) Ansøgning nr. 284/78

(51) Int.Cl.³ C 07 D 295/08

(22) Indleveringsdag 20. jan. 1978

(24) Løbedag 20. jan. 1978

(41) Alm. tilgængelig 22. jul. 1978

(44) Fremlagt 27. sep. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 21. jan. 1977, 7701712, FR 17. okt. 1977, 7731164, FR

(71) Ansøger ROUSSEL-UCLAF S.A., 75007 Paris, FR.

(72) Opfinder Andre Allais, FR: Francois Clemence, FR: Roger Deraedt, FR.

(74) Fuldmægtig Patentagentfirmaet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoylphenyleddikesyrepiperazinylethylestere eller additionssalte deraf med syrer.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzoylphenyleddikesyrepiperazinylethylestere med den i kravets indledning angivne almene formel I eller additionssalte af disse forbindelser med syrer.

Blandt additionssaltene med syrer skal især nævnes saltene med uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre eller sulfonsyrer såsom methansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

DK 145182 B

Reaktionen finder fortrinsvis sted i et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 50 og 200°C.

Forbindelserne med formlerne II, der benyttes som udgangsprodukter, er kendte forbindelser. De kan f.eks. fremstilles efter den fremgangsmåde, som er angivet i fransk patentskrift nr. 2.085.638.

Forbindelserne med formlerne III, der benyttes som udgangsprodukter, er ligeledes kendte forbindelser. De kan fremstilles efter den fremgangsmåde, som er angivet i fransk patentskrift nr. 2.141.526.

Den farmakologiske undersøgelse i den eksperimentelle del nedenfor viser klart, at de ved fremgangsmå ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er smertestillende stoffer helt uden betændelseshæmmende virkning, medens man finder en meget udtalt betændelseshæmmende virkning hos beslægtede kendte forbindelser ifølge fransk patentskrift nr. 2.085.638, jvf. den biologiske dokumentation nedenfor. Denne adskillelse af virkningerne er helt uventet og meget interessant i terapeutisk henseende, idet det er ønskværdigt at have forbindelser, hvis virkningsegenskaber er så udspecialiserede som muligt, så at man kan begrænse bivirkningerne mest muligt.

De hidtil ukendte derivater med den almene formel I samt deres additionssalte med terapeutisk acceptable syrer kan anvendes til fremstilling af farmaceutiske produkter, der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste et af disse derivater eller i det mindste et af disse salte.

Disse farmaceutiske produkter kan indgives ad oral, rektal eller parenteral vej eller ad lokal vej i topisk applikation på huden og slimhinderne.

Disse produkter kan være faste eller flydende og foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former som f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller, injektionspræparater, pomade, creme, gel og aerosolpræparater, og de fremstilles efter de gængse metoder. Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk og vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler,

diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler. Dosen varierer især i afhængighed af indgiftsmåden, den behandlede lidelse og den pågældende patient. F.eks. kan den hos voksne variere mellem 20 mg og 2 g aktivt stof pr. dag ad oral vej.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.
Hydrochloridet af 3-(4-chlorbenzoyl)-2-methylphenyleddikesyre-2-(4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl)-ethylester

Man blander 6 g 3-(4-chlorbenzoyl)-2-methylphenyleddikesyremethylester, 100 ml vandfrit toluen og 7,1 g 4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin-1-ylethanol. Man opvarmer reaktionsblandingen til tilbagesvaling i 1 time med tilbageføring af toluenet efter passage over en kolonne fyldt med silicagel. Man lader blive lunkent, tilsætter 100 mg af en 50%'s oliesuspension af natriumhydrid og tilbagesvaler derpå atter under de samme betingelser som ovenfor i 3 timer.

Man afkøler, tilsætter nogle dråber eddikesyre, inddamper til tørhed under formindsket tryk, optager i vandfri ether, frafiltrerer uopløseligt materiale og afdamper etheren til tørhed. Man opløser resten i methylenchlorid og vasker med vand. Man tørrer methylenchloridfasen, inddamper til tørhed, optager den resterende gummi i ether og udfælder med saltsur alkohol. Man filtrerer og tørrer i tørreskab. Smp. 197°C.

Mikroanalyse: $C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_2O_3$ = 581,47									
beregnet:	C%	59,9	H%	5,02	F%	9,8	Cl%	12,19	N% 4,81
fundet:		60,1		5,2		10,1		12,2	4,8

Eksempel 2.
Hydrochloridet af 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(3-(trifluormethyl)-phenyl)-1-piperazinyl)-ethylester.

Trin A: Fremstilling af 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyrechlorid.

Man opløser 8,235 g 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre i 20 ml thionylchlorid. Man opvarmer til tilbagesvaling, uddriver reagensoverskuddet under vakuum, opløser resten i benzen og destillerer til tørhed under formindsket tryk. Man opløser den tørre rest i 50 ml vandfrit benzen og får således en opløsning, som man umiddelbart benytter i det næste trin.

Trin B: 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(3-(trifluormethyl)-phenyl)-1-piperazinyl)-ethylester.

Man opløser 8,22 g 4-(3-(trifluormethyl)-phenyl)-1-piperazinylethanol i 80 ml vandfrit benzen. Man tilsætter 4,57 ml vandfrit triethylamin og indfører den i trin A fremstillede opløsning. Man holder reaktionsblandingen i 19 timer på 20°C, filtrerer, fortynder filtratet med 100 ml ether, vasker med vand og tørrer. Man

filtrerer, uddriver opløsningsmidlerne ved inddampning og tørrer den resterende gummi under formindsket tryk ved 80°C. Der fås 15,98 g råprodukt i form af en lysebrun gummi. Rf = 0,25 (silicagel), elueringsmiddel: benzen og ethylacetat (7:3).

Trin C: Hydrochloridet af 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(3-(trifluormethyl)-phenyl)-1-piperazinyl)-ethylester

Man opløser det i trin B opnåede produkt i 30 ml ethanol, omrører og tilsætter 4,28 ml af en 7 N vandfri ethanolisk opløsning af hydrogenchlorid. Man tilsætter vandfri ether, lader henstå natten over i køleskab, suger fra, vasker med vandfri ether og tørrer ved 60°C under formindsket tryk. Der fås 14,18 g af det ønskede produkt i rå tilstand, som man renser, idet man vasker med 100 ml vand ved 20°C. Man frasuger de fremkomne krystaller, vasker dem ved udrivning med vand og tørrer dem under formindsket tryk ved 100°C. Man får således det ønskede produkt med smp. 136°C.

Eksempel 3.

Hydrochloridet af 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(4-(chlor)-phenyl)-1-piperazinyl)-ethylester.

Trin A: 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyrechlorid.

Dette produkt fremstilles som angivet i trin A i eksempel 2.

Trin B: 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinyl)-ethylester.

Idet man arbejder som i eksempel 2, trin B, ud fra 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyrechlorid og 4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinylethanol, får man det ønskede produkt. Rf = 0,68 (silicagel), elueringsmiddel: benzen, ethylacetat og triethylamin (9:1:0,05).

Trin C: Hydrochloridet af 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinyl)-ethylester.

Idet man arbejder som i trin C i eksempel 2 ud fra 3-(4-chlorbenzoyl)-phenyleddikesyre-2-(4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinyl)-ethylester, får man det ønskede produkt med smp. 142°C.

Farmakologisk undersøgelse.
Undersøgelse af den smertestillende virkning af produkterne fremstillet ifølge eksempel 1 og 2.

Den benyttede prøve er baseret på den iagttagelse ifølge R. Koster m.fl. (Fed. Proc. 1959, 18, 412), at intraperitoneal indsprøjtning af eddikesyre på mus fremkalder gentagne strække- og vridningsbevægelser, som kan vare ved i mere end 6 timer. Smertestillende stoffer forebygger eller formindsker dette syndrom, som således kan betragtes som en eksteriorisering af en diffus abdominal smerte.

Man benytter en 1%'s opløsning af eddikesyre i vand, idet den dosis, som under disse betingelser udløser dette syndrom, er på 0,01 ml pr. g eller 100 mg pr. kg eddikesyre.

Det undersøgte produkt indgives ad oral vej 30 minutter før indsprøjtningen af eddikesyre, idet musene er fastende fra dagen før forsøget.

Strække- og vridebevægelserne iagttages og tælles for hver mus i en observationsperiode på 15 minutter, som begynder straks efter indsprøjtningen af eddikesyre.

Resultaterne udtrykt ved hjælp af DA_{50}, dvs. den dosis, som gør det muligt at opnå en formindskelse på 50% i antallet af strække- og vridebevægelserne i forhold til kontroldyrene, er som følger:

Produkt fremstillet ifølge eksempel 1: DA_{50} : 3,5 mg/kg
Produkt fremstillet ifølge eksempel 2: DA_{50}: 5 mg/kg

Betændelseshæmmende virkning.
Plantært ødem fremkaldt med carragenin.

Denne prøve udføres på grupper på 8 hanrotter på 150-200 g, som har været fastende i 16 timer, og prøven hviler på carragenins phlogogene virkning. Stoffet indsprøjtes under den plantære aponeurose i en bagpote i en dosis på 0,5 mg i et rumfang på 0,05 ml. Rumfanget af poten måles ved hjælp af et elektrisk kviksølvplethysmometer før samt 5 timer efter indsprøjtningen af carrageninet. Forskellen mellem disse to rumfang repræsenterer betændelsesgraden. Dyrene behandles efter randomiserede blokke, samtidig med at carrageninet indgives.

Den dosis, som sikrer en 50%'s beskyttelse i forhold til

kontroldyr med betændelse, altså DA_{50}, beregnes efter de mindste kvadraters metode.

De undersøgte forbindelser indgives oralt.

Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen:

	DA_{50}
Eksempel 1	100 mg/kg
eksempel 3	100 mg/kg
eksempel 2	100 mg/kg

Forbindelser ifølge fransk patentskrift nr. 2.085.638.

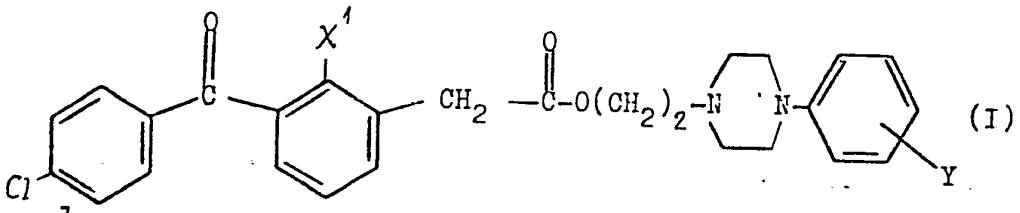
	DA_{50}
Eksempel 1: (4'-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan)) -methyl-3-p-chlorbenzoylphenyl-acetat	9 mg/kg
Eksempel 3: (4'-(2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan))-methyl-3-p-chhorbenzoyl-2-methyl-phenylacetat	10 mg/kg
Eksempel 2: 2',3'-dihydroxypropyl-3-p-chlor-benzoylphenylacetat	1,5 mg/kg

Konklusion:

Medens den kendte tekniks forbindelser er meget aktive som betændelseshæmmende stoffer, har de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser praktisk taget ikke nogen betændelseshæmmende virkning.

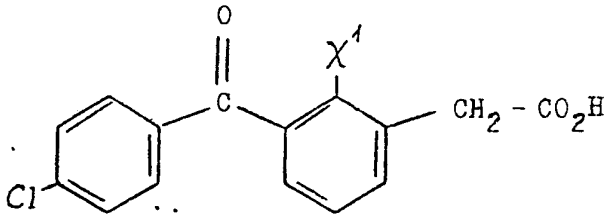
P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoylphenyleddikesyrepiperazinylethylestere med den almene formel I



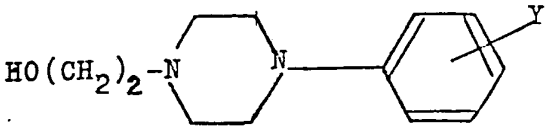
(I)

hvor X^1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, og Y betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en trifluormethylgruppe, en trifluormethoxygruppe, en trifluormethylthiogruppe, en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer eller en alkoxygruppe med 1-8 carbonatomer, eller additionssalte af disse forbindelser med syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en syre med formlen II



(II)

hvor X^1 har samme betydning som ovenfor, eller et funktionelt syrederivat deraf med en alkohol med formlen III



(III)

hvor Y har samme betydning som ovenfor, til opnåelse af den tilsvarende forbindelse med formlen I, som man eventuelt underkaster indvirkning af en syre til dannelse af saltet deraf.

Fremdragne publikationer:
FR patent nr. 2085638.

Langkjær København