



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

250580
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 29 11 85
(21) [PV 8665-85]

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 295/12

[75]

Autor vynálezu

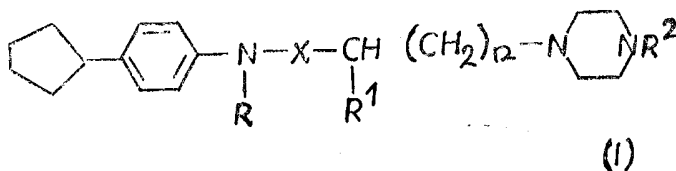
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

[54] N-(Piperazinoacyl)- a N-(piperazinoalkyl)deriváty 4-cyklopentylanilinu
a jejich soli

1

2

Vynález se týká N-(piperazinoacyl)- a N-(piperazinoalkyl)derivátů 4-cyklopentylanilinu obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, ethyl nebo propionyl,

R¹ je atom vodíku nebo isobutyl,

R² je methyl, 2-hydroxyethyl nebo 2-propionoxyethyl,

X značí CO nebo CH₂ a

n je 0, 1 nebo 2, a jejich soli s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli se vyznačují několika typy biologické účinnosti, pro kterou přichází v úvahu jejich použití jako léčiv. Jde zejména o účinnost lokálně anestetickou (použití k místnímu znecitlivění při malých chirurgických zákrocích), mírnou spasmolytickou účinnost anticholi-

nergního typu a značnou spasmolytickou účinnost muskulotropního typu (použití při bolestivých spasmech hladkých svalů, zejména gastrointestinálního a urogenitálního traktu), analgetickou účinnost neopiátového typu (použití k potlačování bolesti nejrůznějšího původu bez nebezpečí návyku) a antimikrobiální účinnost in vitro (chemoterapie bakteriálních a mykotických infekcí). V dalším je uvedeno několik látek podle vynálezu s konkrétními údaji o jejich účincích, které byly zjištěny v testech na pokusných zvířatech in vivo i v testech in vitro.

N-[4-Cyklopentylfenylfenyl]-2-[4-methylpiperazino]acetamid byl testován jako dihydrochlorid. Akutní toxicita na myších LD₅₀ = 150 mg/kg i. v. Lokálně anestetický ú-

činek v testu infiltrační anestezie (koncentrace v %, která způsobuje úplné znecitlivění u 50 % morčat; pro prokain, EC = 1 procento) : 0,1 až 0,5 % (látko je tedy účinnější než prokain).

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]acetamid byl testován jako dihydrochlorid. LD₅₀ = 175 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-[4-methylpiperazino]propionamid byl testován jako dihydrochlorid. LD₅₀ = 150 mg/kg i. v. Spasmolytický (anticholinergní) účinek (koncentrace v µg/ml vyvolávající snížení acetylcholinových kontrakcí izolovaného krysího duodena o 50 %; pro atropin, EC = 0,05 µg/ml) : 1 až 10 µg/ml. Spasmolytický (muskulotropní) účinek (koncentrace v µg/ml vyvolávající snížení baryumchloridových kontrakcí izolovaného krysího duodena o 50 %; pro papaverin, EC = 5 µg/ml) : 10 µg/ml. Látka je tedy účinkem blízká papaverinu.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]propionamid byl testován jako dihydrochlorid. LD₅₀ = 150 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[3-(4/2-hydroxyethyl/piperazino)propyl]propionamid byl testován jako dihydrochlorid. LD₅₀ = 75 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %. Lokálně anestetický účinek v testu rohovkové anestezie (koncentrace v %, která navozuje u 50 % králíků úplnou anestezii oční rohovky; pro trimekain, EC = 1 %) : 0,1 až 0,5 %; látka je tedy účinnější než prokain i než trimekain.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[3-(4/2-propionyethyl/piperazino)propyl]propionamid byl testován jako monohydrát dihydrochloridu. LD₅₀ = 62,5 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu rohovkové anestezie, ED = 0,1 až 0,5 %. Spasmolytický (muskulotropní) účinek, EC = 1 až 10 µg/ml.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4-methylpiperazino)butyl]propionamid byl testován jako hemihydrát dihydrochloridu. LD₅₀ = 56,3 miligramu/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %; v testu rohovkové anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %. Spasmolytický (muskulotropní) účinek, EC = 10 µg/ml.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4/2-hydroxyethyl/piperazino)butyl]propionamid byl testován jako monohydrát dihydrochloridu. LD₅₀ = 100 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-[4-methylpiperazino]-4-methylvaleramid byl testován jako hemihydrát dihydrochloridu. LD₅₀ = 27,5 miligramu/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %; v testu rohovkové anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %. Spasmolytický (anticholinergní) účinek, EC = 1 až 10 µg/ml; spasmolytický (muskulotropní) účinek, EC = 1 až 10 µg/ml.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]-4-methylvaleramid byl testován jako hemihydrát dihydrochloridu. LD₅₀ = 37,5 mg/kg i. v. Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestezie, EC = 0,1 až 0,5 %. Spasmolytický (anticholinergní) účinek, EC = 1 až 10 µg/ml; spasmolytický (muskulotropní) účinek, EC = 1 až 10 µg/ml.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4-methylpiperazino)-4-methylpentyl]propionamid byl testován jako jantaran. LD₅₀ = 1 500 mg/kg p. o. Analgetická účinnost u myši za použití chemické stimulace (intraperitoneální podání kyseliny octové), D₅₀ = 2,4 mg/kg p. o. (pro morfin, D₅₀ = 0,24 mg/kg p. o., pro meperidin, D₅₀ = 3,1 mg/kg p. o.); látka je v tomto testu účinnější než meperidin.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-hydroxyethyl/piperazino)ethyl]propionamid byl testován jako dihydrochlorid. LD₅₀ = 100 mg/kg i. v. Analgetická účinnost u myši v „peritoneálním“ testu, D₅₀ je nižší než 10 mg/kg p. o.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4/2-propionyethyl/piperazino)butyl]propionamid byl testován jako dihydrát dihydrochloridu. Analgetická účinnost u myši v „peritoneálním“ testu, D₅₀ = 17,2 mg/kg p. o.

N-[4-(4-Methylpiperazino)butyl]-4-cyklopentylanilin byl testován jako trihydrochlorid. Antimikrobiální účinnost in vitro (uvedeny minimální inhibiční koncentrace v µg/ml) : Streptococcus β-haemolyticus, 100; Pseudomonas aeruginosa, 100; Mycobacterium tuberculosis, 25; Saccharomyces pasteurianus, 50; Trichophyton mantagrophytes, 50.

N-[4-(4/2-Hydroxyethyl/piperazino)butyl]-4-cyklopentylanilin byl testován jako hemihydrát trihydrochloridu. Antimikrobiální účinnost in vitro : Streptococcus β-haemolyticus, 100; Pseudomonas aeruginosa, 100; Mycobacterium tuberculosis, 100; Saccharomyces pasteurianus, 50; Trichophyton mantagrophytes, 50.

N-[2-(4-Methylpiperazino)-4-methylpentyl]-4-cyklopentylanilin byl testován jako seskvihydrát seskvimaleinátu. Antimikrobi-

ální účinnost in vitro : Streptococcus β -haemolyticus, 12,5; Streptococcus faecalis, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Mycobacterium tuberculosis, 6,25; Saccharomyces pasterianus, 50; Trichophyton mentagrophytes, 25.

N-[2-(4-/2-Hydroxyethyl)piperazino]-4-methylpentyl]-4-cyklopentylanilin byl testován jako seskvihydrát seskvimaleinátu. Antimikrobiální účinnost in vitro : Streptococcus β -haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 50; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Pseudomonas aeruginosa, 100; Mycobacterium tuberculosis, 12,5; Saccharomyces pasterianus, 50; Trichophyton mentagrophytes, 25.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu lze připravit z těchto N-(4-cyklopentylfenyl)-halogenalkancarboxamidů:

N-(4-cyklopentylfenyl)chloracetamidu,
N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethylchloracetamidu,
N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamidu,
N-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutyramidu a
N-(4-cyklopentylfenyl)-2-brom-4-methylvaleramidu;

příprava těchto látek byla popsána (Vejdělík Z. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **48**, 156, 1983). Reakcemi těchto halogenderivátů s 1-methylpiperazinem a 1-(2-hydroxyethyl)piperazinem lze získat amidy vzorce I ($X = \text{CO}$, $R = \text{H}$ nebo C_2H_5 , $R^2 = \text{methyl}$ nebo 2-hydroxyethyl). Redukcí těchto amidů lze získat příslušné aminy vzorce I ($X = \text{CH}_2$). Acylací těchto aminů propionylchloridem rezultují propionamidy vzorce I ($R = \text{COC}_2\text{H}_5$) a v případě, že výchozími aminy jsou 2-hydroxyethylpiperazinoderiváty, jsou vzniklé propionamidy současně i propionovými estery (I, $R^2 = 2\text{-propionoxyethyl}$). Varem s ethanolom za přítomnosti ethoxidu sodného dochází k ethanolýse těchto amid-esterů za vzniku příslušných aminoalkoholamidů (I, $R = \text{COC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Podrobnosti přípravy všech těchto látek vysvítají z příkladů, jejichž účelem však není omezovat vynález na metody v příkladech uvedené. Všechny látky vzorce I jsou bazické povahy; báze jsou zčásti krystalické, zčásti olejovité. Neutralizací kyselinami poskytují všechny báze krystalické soli, z nichž hydrochloridy a maleináty se nejlépe osvědčily pro své dobré krystalizační vlastnosti, rozpustnost ve vodě a vhodnost pro farmakologické testy. Všechny popisované látky obecného vzorce I jsou nové; jejich identita byla zajištěna analýzami a zčásti i spektrálními metodami.

Příklad 1

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-(4-methylpiperazino)acetamid

K roztoku 11,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-chloracetamidu v 70 ml benzenu se přidá 10,0 g 1-methylpiperazinu, míchaná směs se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem a ponechá v klidu přes noc. Vyloučený hydrochlorid 1-methylpiperazinu se odsaje, promyje se benzenem, filtrát se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu; 11,9 g (86 %) olejovité báze, která stáním krystaluje, t. t. 70 až 71 °C (hexan). Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje dihydrochlorid, který krystaluje v jemných destičkách z vodného ethanolu a taje při 204 až 205 °C (jihne při 180 až 190 °C).

Příklad 2

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]acetamid

Analogicky se provede reakce 21,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)chloracetamidu s 26,0 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve 140 ml vroucího benzenu a reakční směs se analogicky zpracuje. Získá se 29,3 g surové olejovité báze, která stáním z větší části krystaluje, t. t. 81 až 82 °C (benzen-hexan). Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 194 až 195 °C (95% ethanol).

Příklad 3

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-(4-methylpiperazino)acetamid

Jako v předešlých případech se provede reakce 17,1 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethylchloracetamidu s 13,5 g 1-methylpiperazinu ve 120 ml vroucího benzenu. Po stání přes noc se benzenová vrstva oddělí dekantací od vyloučeného hygroskopického hydrochloridu 1-methylpiperazinu, promyje se vodou a báze se vyextrahuje do roztoku 30 mililitrů kyseliny chlorovodíkové v 300 ml vody. Vyloučená pevná látka se odfiltruje, filtrát se zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného a olejovitá báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a etheru; 17,3 g (82 procent). Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru se převede na krystalický bis(hydrogenmaleinát), t. t. 158 až 159 °C (ethanol).

Příklad 4

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-(4-methylpiperazino)propionamid

Jako v příkladu 1 se provede reakce 11,7 gramu N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamidu s 10,0 g 1-methylpiperazinu v 70 ml vroucího benzenu (var 9 h). Analogickým zpracováním se získá 13,0 g (89 %) olejovité báze, která krystaluje ze směsi benzenu a hexanu, t. t. 122 až 123 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 221 až 222 °C (95% ethanol).

Příklad 5

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]propionamid

Jako v předešlém případě se provede reakce 23,4 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamidu s 26,0 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve 120 ml vroucího benzenu (8 hodin). Zpracováním se získá 30,4 g (95 %) olejovité báze, která krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a taje při 119 až 120 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru se získá dihydrochlorid, který krystaluje z 90% ethanolu a taje při 223 až 225 °C.

Příklad 6

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-(4-methylpiperazino)-4-methylvaleramid

Reakcí 20,3 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-brom-4-methylvaleramidu s 13,0 g 1-methylpiperazinu ve 120 ml benzenu (7 h var) se získá 18,6 g (87 %) olejovité báze, která krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a taje při 93 až 94 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru se získá dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi 90% ethanolu a etheru jako hemihydrát a taje při 218 až 220 °C (jihne při 200 až 210 stupních Celsia).

Příklad 7

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]-4-methylvaleramid

Jako v předešlých příkladech se provede reakce 20,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-brom-4-methylvaleramidu se 17,0 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve 120 ml benzenu (7 h varu). Směs se zpracuje podobně jako v příkladu 3 a získá se 16,5 g (72 %) olejovité báze. Její neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru se získá dihydrochlorid, který krystaluje z 95% ethanolu jako hemihydrát, t. t. 228 až 230 °C (jihne při 200 až 205 °C).

Příklad 8

N-(4-Cyklopentyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]butyramid

K roztoku 19,1 g N-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutyramidu ve 150 ml toluenu se přidá 19,5 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu a směs se za míchání vaří 16 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí benzenem, promyje se důkladně vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu, roztok se zneutralizuje a slabě okyselí chlorovodíkem a znovu odpaří ve vakuu. Surový hydrochlorid se rozpustí ve 130 ml vody, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, zalkalizuje vodným amoniakem a ponechá stát přes noc při 4 °C. Filtrací se získá 10,2 g (40 %) žádané krystalické báze, t. t. 99 až 100 °C (benzen-hexan). Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu se připraví dihydrochlorid, který krystaluje z 96% ethanolu a taje při 222 až 223 °C.

Příklad 9

N-(4-Cyklopentylfenyl)-4-(4-methylpiperazino)butyramid

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 10,6 g N-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutyramidu s 9,0 g 1-methylpiperazinu v 80 ml vroucího toluenu (16 h varu). Analogickým zpracováním se získá 5,40 g (41 %) báze, která krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a taje při 82 až 83 °C.

Příklad 10

2-[4-(3-/4-Cyklopentylanilino/propyl)piperazino]ethanol

Roztok 22,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]propionamidu (příklad 5) ve 150 ml benzenu (připraví se za přihřátí a potom se ochladí) se zvolna přidá k míchané suspenzi 8,0 g hydridu lithnohlinitého ve 100 ml etheru a směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 32 ml 20% roztoku hydroxidu sodného za míchání, vyloučená sraženina se po 30 min. odfiltruje, promyje se benzenem a filtrát se odpaří ve vakuu. Surová olejovitá báze stáním krystaluje; 18,9 g (90 %), t. t. 75 až 76 °C (benzen-hexan). Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje trihydrochlorid, který krystaluje z ethanolu obsahujícího chlorovodík a taje při 231 až 232 °C.

Příklad 11

N-[2-(4-Methylpiperazino)ethyl]-4-cyklopentylanilin

Jako v předešlém případě se redukuje 6,0 gramů N-(4-cyklopentylfenyl)-2-(4-methylpiperazino)acetamidu (příklad 1) v 50 ml benzenu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 5,8 g surové olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje 7,50 g trihydro-

chloridu, t. t. 224 až 226 °C (ethanol obsahující chlorovodík).

Příklad 12

2-[4-(2-/4-Cyklopentylanilino/ethyl)-piperazino]ethanol

Jako v předešlých případech se redukuje 22,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]acetamidu (příklad 2) ve 150 ml benzenu pomocí 7,0 g hydridu lithnohlinitého ve 100 ml etheru. Získá se 19,4 g (93 %) olejovité báze, která se neutralizuje chlorovodíkem v ethanolu na dihydrochlorid, t. t. 213 až 214 °C (vodný ethanol).

Příklad 13

N-Ethyl-N-[2-(4-methylpiperazino)-ethyl]-4-cyklopentylanilin

Jako v předešlých případech se redukuje 6,1 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-(4-methylpiperazino)acetamidu (příklad 3) v 50 mililitrech benzenu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 5,70 gramů olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje 6,90 g trihydrochloridu, t. t. 215 až 217 °C (ethanol-ether obsahující chlorovodík).

Příklad 14

N-[3-(4-Methylpiperazino)propyl]-4-cyklopentylanilin

Jako v předešlých případech se redukuje 7,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-(4-methylpiperazino)propionamidu (příklad 4) v 50 ml benzenu pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 6,7 g olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidávkou etheru poskytuje 8,3 g (91 %) trihydrochloridu, t. t. 243 až 245 °C (vodný ethanol-ether obsahující chlorovodík).

Příklad 15

N-[4-(4-Methylpiperazino)butyl]-4-cyklopentylanilin

Jako v předešlých případech se redukuje 5,2 g N-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-methylpiperazino)butyramidu (příklad 9) v 70 ml benzenu pomocí 2,0 g hydridu lithnohlinitého v 30 ml etheru. Získá se 5,0 g olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje 6,0 g trihydrochloridu, t. t. 215 až 216 °C (95% ethanol obsahující chlorovodík).

Příklad 16

2-[4-(4-/4-Cyklopentylanilino/butyl)-piperazino]ethanol

Podobně jako v předešlých případech se redukuje 8,7 g N-(4-cyklopentylfenyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]butyramidu (příklad 8) v 60 ml benzenu pomocí 3,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 8,5 g olejovité báze, která se neutralizuje chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru. Získaný trihydrochlorid (9,8 g) krystaluje z 95% ethanolu obsahujícího chlorovodík jako hemihydrát, t. t. 223 až 224 °C.

Příklad 17

N-[2-(4-Methylpiperazino)-4-methylpentyl]-4-cyklopentylanilin

Podobně jako v předešlých případech se redukuje 11,6 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-(4-methylpiperazino)-4-methylvaleramidu (příklad 6) v 75 ml benzenu pomocí 3,6 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 10,6 g (95 %) olejovité báze, která se neutralizuje kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru. Získá se seskvimoleinát, který krystaluje s 1,5 molekulou vody (seskvihydrát), t. t. 168 až 169 °C (95% ethanol-ether).

Příklad 18

2-[4-(1-/4-Cyklopentylanilino/-4-methyl-2-pentyl)piperazino]-ethanol

Podobně jako v předešlých případech se provede redukce 11,5 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]-4-methylvaleramidu (příklad 7) v 70 ml benzenu pomocí 4,0 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru. Získá se 9,50 g (86 %) olejovité báze, která se neutralizuje kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru. Získá se krystalický seskvihydrát seskvimaleinátu, t. t. 160 až 161 °C (95% ethanol-ether).

Příklad 19

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4-methylpiperazino)butyl]propionamid

K míchané směsi 4,8 g N-[4-(4-methylpiperazino)butyl]-4-cyklopentylanilinu (příklad 15), 25 ml chloroformu a 4,3 g uhlíkatu draselného se přikape během 25 min. roztok 1,7 g propionylchloridu v 20 ml chloroformu a směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se promyje několikrát vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 5,3 g (93 %) olejovité báze. Tato se rozpustí v 80 ml etheru a přidá se

malý přebytek roztoku chlorovodíku v ethanolu. Vyloučený dihydrochlorid krystaluje z 98% ethanolu jako hemihydrát, t. t. 211 až 213 °C.

Příklad 20

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4-methylpiperazino)-4-methylpentyl]-propionamid

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 7,9 g N-[2-(4-methylpiperazino)-4-methylpentyl]-4-cyklopentylanilinu (příklad 17) s 2,35 g propionylchloridu v 60 ml chloroformu za přítomnosti 3,5 g uhlíčitanu draselného. Získá se 9,0 g olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje 9,6 g maleinátu, t. t. 139 až 140 °C (ethanol-ether).

Příklad 21

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]ethylpropionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 17,0 g 2-[4-(2/4-cyklopentylanilino/ethyl)piperazino]ethanolu (příklad 12) s 11,0 g propionylchloridu ve 120 ml chloroformu za přítomnosti 15 g uhlíčitanu draselného. Získá se 18,5 g (81 %) žádané olejovité báze, která se neutralizuje chlorovodíkem v ethanolu. Přídavkem etheru se vyloučí dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru jako monohydrát, t. t. 172 až 173 °C.

Příklad 22

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[3-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]propylpropionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 13,5 g 2-[4-(3/4-cyklopentylanilino/propyl)piperazino]ethanolu (příklad 10) s 8,3 g propionylchloridu ve 110 ml chloroformu za přítomnosti 11,5 g uhlíčitanu draselného. Získá se 16,2 g (90 %) žádané olejovité báze. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přídavkem etheru se vyloučí dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru jako monohydrát, t. t. 177 až 178 °C.

Příklad 23

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]butylpropionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 9,0 g 2-[4-(4/4-cyklopentylanilino/butyl)piperazino]ethanolu (příklad 16) s 4,75 g propionylchloridu v 70 ml chlo-

roformu za přítomnosti 6,5 g uhlíčitanu draselného. Získá se 10,0 g surové olejovité báze, která se neutralizuje chlorovodíkem v ethanolu. Přídavkem etheru se vyloučí 10,8 g dihydrochloridu, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru jako dihydrát, t. t. 170 až 171 °C.

Příklad 24

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]-4-methylpentylpropionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede reakce 9,1 g 2-[4-(1/4-cyklopentylanilino/-4-methyl-2-pentyl)piperazino]ethanolu (příklad 18) s 5,0 g propionylchloridu v 70 ml chloroformu za přítomnosti 6,8 g uhlíčitanu draselného. Získá se 10,9 g (92 %) olejovité báze, která se neutralizuje kyselinou maleinovou v ethanolu. Přídavkem etheru se vyloučí bys(hydrogenmaleinát), který krystaluje ze směsi 96% ethanolu a etheru jako monohydrát, t. t. 88 až 89 °C.

Příklad 25

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazino]propylpropionamid

K roztoku ethoxidu sodného, připraveného ze 70 ml absolutního ethanolu a 0,4 g sodíku, se přidá roztok 8,3 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-[3-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]propylpropionamidu (příklad 22) v 30 mililitrech ethanolu a směs se ponechá 24 hodin v klidu při teplotě místnosti. Přídavkem vypočteného množství roztoku chlorovodíku v ethanolu se vyloučí chlorid sodný, který se odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek (7,25 g) je žádaná olejovitá báze, která se rozpustí ve 20 ml ethanolu a roztok se neutralizuje roztokem chlorovodíku v 10 ml ethanolu. Odpařením za sníženého tlaku se získá pevná sůl, která se rozpustí ve 20 ml vroucího ethanolu, roztok se ochladí a pomalu se k němu přidá 100 ml etheru. Po 2 hodinách stání se odsaje 7,60 g (88 %) dihydrochloridu, t. t. 201 až 202 °C (ethanol-ether).

Příklad 26

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-hydroxyethyl)piperazino]ethylpropionamid

Podobně jako v předešlém příkladu se provede ethanolýza 9,5 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-propionoxyethyl)piperazino]ethylpropionamidu (příklad 21) ve 110 mililitrech ethanolu za přítomnosti ethoxidu

sodného z 0,5 g sodíku. Získá se 8,25 g olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru poskytuje 7,7 g dihydrochloridu, t. t. 157 až 159 °C (ethanol-ether).

Příklad 27

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[4-(4/2-hydroxyethyl/piperazino)butyl]propionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede ethanolysa 5,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-[4-(4/2-propionoxyethyl/piperazino)butyl]propionamidu (příklad 23) v 65 ml absolutního ethanolu obsahujícího ethoxid sodný z 0,25 g sodíku. Získaná surová báze se rozpustí v ethanolu, roztok se neutralizuje roztokem chlorovodíku v ethanolu a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 10 ml teplého 96% ethanolu a přidavkem 80 ml e-

theru se vyloučí 5,1 g monohydrátu dihydrochloridu, t. t. 145 až 146 °C (96% ethanol-ether).

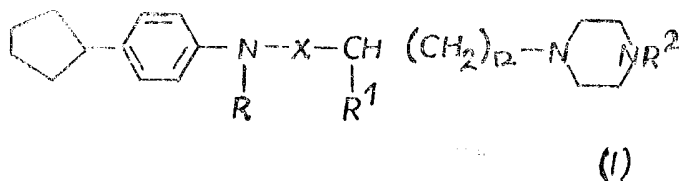
Příklad 28

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-hydroxyethyl/piperazino)-4-methylpentyl]propionamid

Podobně jako v předešlých příkladech se provede ethanolysa 6,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-[2-(4/2-propionoxyethyl/piperazino)-4-methylpentyl]propionamidu (příklad 24) v 65 ml ethanolu za přítomnosti ethoxidu sodného z 0,28 g sodíku. Získá se 5,4 g olejovité báze, která se neutralizuje kyselinou maleinovou v 96% ethanolu. Přidavkem etheru se vyloučí hemihydrát maleinátu, t. t. 69 až 72 °C (96% ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N-(Piperazinoacyl)- a N-(piperazinoalkyl)-deriváty 4-cyklopentylanilinu obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, ethyl nebo propionyl,

R¹ je atom vodíku nebo isobutyl,

R² je methyl, 2-hydroxyethyl nebo 2-propionoxyethyl,

X značí CO nebo CH₂ a

n je 0, 1 nebo 2, a jejich soli s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.