



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

223 496

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 28 04 82
(21) PV 3055-82

(51) Int. Cl.³ C 07 C 87/52

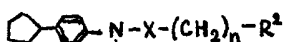
(40) Zveřejněno 31 12 82
(45) Vydáno 01 05 84

(75)

Autor vynálezu VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) N-substituční deriváty 4-cyklopentylanilinu a jejich soli

Vynález se týká oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou N-substituční deriváty 4-cyklopentylanilinu obecného vzorce I

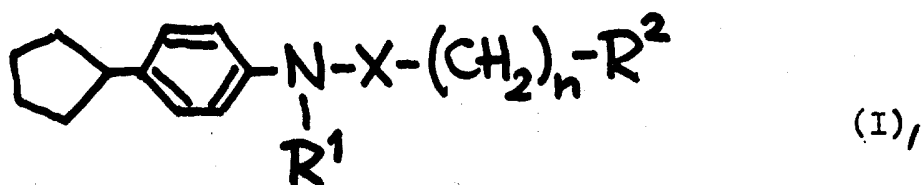


ve kterém X_1 značí $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CH}_2-$, a značí 1 nebo 2, R^1 je atom vodíku nebo ethyl a R^2 je zbytek diethylamino nebo piperidinu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Tyto látky lze připravit z 4-cyklopentylanilinu nebo jeho N-ethylderivátu acylací chloracetylchloridem nebo 3-chlorpropionylchloridem, následujícími substitučními reakcemi těchto chloramidů s diethylaminem nebo piperidinem a konečně redukcí získaných aminoamidů hydridem lithnohlinitým. Soli se získají obvyklými neutralizačními reakcemi. Soli látek vzorce I se vyznačují spasmolytickou, lokálně anestetickou, antireserpinovou a zčásti anorektickou a diuretickou účinností, takže jich lze použít jako léčiv při spastických stavech hladkých svalů zažívacího a urogenitálního systému, dále k místnímu znecitlivění při chirurgických zákrocích, k léčbě duševních depresí a konečně též při obezitě k redukci příjmu potravy.

223 498

1

Vynález se týká N-substitučních derivátů 4-cyklopentylanilinu obecného vzorce I



ve kterém X značí -CO- nebo -CH₂-, n značí 1 nebo 2, R¹ značí atom vodíku nebo ethyl a R² značí zbytek diethylamino nebo piperidino, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu vzorce I a jejich soli se vyznačují farmakodynamickou aktivitou, která je činí použitelnými jako léčiva. Nejtypičtější účinností látek podle vynálezu je účinnost spasmolytická, ve všech případech neurotropního typu (anticholinergická, parasymphatholytická), v některých případech i muskulotropního typu. Látky podle vynálezu jsou tedy vhodné k potlačování bolestivých spasmů hladkých svalů a to zvláště gastrointestinálního a urogenitálního systému. Některé z nich jsou účinné lokálně anesteticky a ty jsou vhodné k místnímu znecitlivění při lokálně omezených operativních zákrocích. Z hlediska vlivu na centrální nervový systém působí látky podle vynálezu ve vyšších dávkách excitačně, s čímž zřejmě souvisí nalezené inkoordinační působení částí látek v testu rotující tyčky u myší, dále antireserpinové účinky řady látek v testech antagonisace reserpinové ptosy a reserpinové hypothermie u myší a nakonec i anorektický účinek jedné z látek. Látky s antireserpinovou účinností jsou použitelné v léčbě duševních depresí (antidepresiva) a anorektické účinnosti lze využít u obesních individuí k potlačování chuti k jídlu a tím snížení spotřeby potravin.

Dále jsou uvedeny jednotlivé látky podle vynálezu, které byly farmakologicky testovány na zvířatech nebo na izolovaných orgánech, jsou uvedeny jejich střední smrtné dávky u myší při i.v. podání (akutní toxicita) a dále jednotlivé nalezené efekty:

N-(4-Cyklopentylfenyl)diethylaminoacetamid byl testován jako hydrochlorid. LD_{50} = 50 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky na izolovaném krysím duodenu vůči acetylcholinovým spasmům (snižuje je na 50 %) a v těchto koncentracích tlumí podobně též baryumchloridové spasmy izolovaného krysího duodenu. V koncentracích 0,05 až 0,5% působí lokálně anesteticky v testu rohovkové anestezie na králičím oku (u 50 % zvířat). V dávkách 1 až 5 mg/kg i.v. vyvolává ataxii u myší v testu rotující tyčky. V i.p. dávkách 10 mg/kg má statisticky signifikantní účinek proti reserpinové ptose u myší a antagonisuje reserpinovou hypothermií u myší (zvyšuje teplotu o 1 °C ve srovnání s reserpinovou kontrolní skupinou).

N-(2-Diethylaminoethyl)-4-cyklopentylanilin byl testován jako dihydrochlorid. LD_{50} = 70 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým spasmům. V dávkách 14 mg/kg i.p. má antireserpinovou účinnost v testu ptosy i v testu hypothermie u myší.

N-(4-Cyklopentylfenyl)piperidinoacetamid byl testován jako hydrochlorid. LD_{50} = 62,5 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím. V dávkách 5 až 12 mg/kg i.v. vyvolává ataxii u myší v testu rotující tyčky.

N-(2-Piperidinoethyl)-4-cyklopentylanilin byl testován jako dihydrochlorid. LD_{50} = 60 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím izolovaného duodenu. V dávce 10 mg/kg i.v. vyvolává ataxii u 50 % myší v testu rotující tyčky. V i.p. dávkách 12 mg/kg má signifikantní antireserpinový účinek v testech ptosy i hypothermie u myší.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-diethylaminopropionamid byl testován jako hydrochlorid. LD_{50} = 75 mg/kg. V koncentraci 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým spasmům. V i.v. dávkách 5 až 15 mg/kg vyvolává ataxii u myší v testu rotující tyčky. V i.p. dávkách 15 mg/kg působí antireserpinově u myší v testech

reserpinové ptosy a reserpinové hypothermie. V orální dávce 75 mg/kg působí anorekticky u myši (snižuje příjem potravy o 50 %). V orální dávce 75 mg/kg působí tato látka též diureticky u myši (zvyšuje diuresu o 100 % ve srovnání s kontrolou).

N-(3-Diethylaminopropyl)-4-cyklopentylanilin byl testován jako dihydrochlorid. LD_{50} = 62,5 mg/kg. V koncentraci 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým kontrakcím.

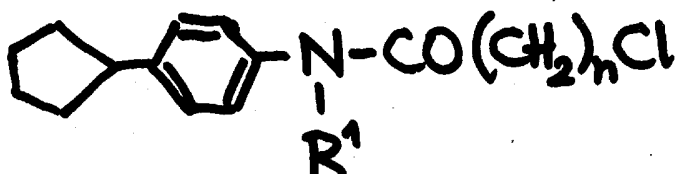
N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-piperidinopropionamid byl testován jako hydrochlorid. LD_{50} = 62,5 mg/kg. V koncentraci 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým kontrakcím. V i.v. dávce 5 mg/kg vyvolává ataxii u myši v testu rotující tyčky.

N-(3-Piperidinopropyl)-4-cyklopentylanilin byl testován jako dihydrochlorid-hemihydrát. LD_{50} = 50 mg/kg. V koncentraci 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým kontrakcím.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-piperidinoacetamid byl testován jako hydrogenmaleinát. LD_{50} = 43,7 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým kontrakcím. V koncentracích 0,1 až 0,5% působí lokálně anesteticky v testech rohovkové anestésie na králičím oku i infiltrační anestésie u morčat.

N-Ethyl-N-(2-piperidinoethyl)-4-cyklopentylanilin byl testován jako dihydrochlorid. LD_{50} = 50 mg/kg. V koncentracích 1 až 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím. V koncentracích 0,1 až 0,5% má lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestésie u morčat.

Látky podle vynálezu lze připravit ze známého 4-cyklopentylanilinu, resp. jeho N-acetylderivátu (P.V.Hai, N.P.Buu-Hoi a N.D.Xuong, J.Org.Chem. 23, 39, 1958). Reakcemi 4-cyklopentylanilinu nebo N-ethyl-4-cyklopentylanilinu s chloracetylchloridem nebo 3-chlorpropionylchloridem (R.Wolffenstein a J.Rolle, Ber.Deut.Chem.Ges. 41, 736, 1908) ve vroucím chloroformu za přítomnosti uhličitanu draselného se získají chloracylderiváty obecného vzorce II.



(II),

ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I. Tyto chloracylderiváty se podrobí substitučním reakcím s přebytečným diethylaminem nebo piperidinem ve vroucím benzenu, čímž se získá první typ látek vzorce I, tj. bážické amidy ($X = CO$). Redukcí těchto amidů hydridem lithnohlinitým v etheru se získají diaminy vzorce I ($X = CH_2$). Výchozí N-ethyl-4-cyklopentylanilin je látkou novou, jejíž příprava je popsána v příkladu provedení. Amidy vzorce I ($X = CO$) jsou většinou látky krystalické a neutralisací kyselinami poskytují krystalické soli. Diaminy vzorce I ($X = CH_2$) jsou olejovité, avšak jejich soli jsou krystalické. Všechny nové látky ve vynálezu popisované, tj. báže vzorce I a jejich soli, jakož i všechny nové meziprodukty byly z hlediska identity zajištěny analýsami a dále spektry, zvláště IČ a 1H NMR spektry.

Příklad 1

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-diethylaminoacetamid. Směs 11,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-chloracetamidu, 70 ml benzenu a 8,5 g diethylaminu se vaří 6 h pod zpětným chladičem a potom se ponechá v klidu přes noc. Vyloučený hydrochlorid diethylaminu se odsaje, filtrát se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. V teoretickém výtěžku (12,6 g) se získá surová olejovitá báže, která krystaluje z hexanu a v čistém stavu taje při 47 až 48 °C. Neutralisací chlorovodíkem v ethanolu a přidavkem etheru se získá krystalický hydrochlorid, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 187 až 188 °C.

Výchozí N-(4-cyklopentylfenyl)-2-chloracetamid je látkou novou, která se získá tímto způsobem: K roztoku 16,1 g 4-cyklopentylanilinu v 50 ml chloroformu se přidá 16,6 g uhličitanu draselného (bezvodého) a ke směsi se za míchání během 45 min při teplotě místnosti přikape roztok 15 g chloracetylchloridu v 50 ml chloroformu. Pak se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem, ochladí se a zředí 150 ml chloroformu za účelem rozpuštění vyloučeného produktu. Potom se chloroformový roztok promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek se smísí s 50 ml hexanu, zfiltruje se, promyje hexanem a vysuší ve vakuu. Žádaný produkt se získá ve výtěžku 22,1 g (93 %) a v tomto stavu (t.t. 145 až 147 °C) je použitelný k další práci. Krystalisací vzorku ze směsi benzenu a hexanu se získá čistá látka tající při 151 až 152 °C.

Příklad 2

N-(2-Diethylaminoethyl)-4-cyklopentylanilin. K míchané suspenzi 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru se zvolna přidá roztok 6,3 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-diethylaminoacetamidu (příklad 1) v 50 ml benzenu a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se rozloží za míchání pomalým přidáním 10 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá ještě 30 min, pevná látka se odfiltruje a promyje benzenem. Filtrát se odpaří a v teoretickém výtěžku (6,0 g) se získá surový olejovitý produkt. Rozpustí se v 60 ml etheru a roztok se zneutralizuje ethanolickým roztokem chlorovodíku. Směs se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu a k roztoku se přidá 70 ml ethylacetátu. Po stání přes noc se zfiltruje 6,2 g vyloučeného dihydrochloridu, který krystaluje ze směsi acetonu a ethylacetátu a v čistém stavu taje při 116 až 117 °C.

Příklad 3

N-(4-Cyklopentylfenyl)-2-piperidinoacetamid. Roztok 11,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-chloracetamidu (viz příklad 1) a 8,5 g piperidinu v 70 ml benzenu se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se vyloučený hydrochlorid piperidinu odstraní odsátím a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. V teoretickém výtěžku (13,2 g) se získá surová olejovitá báze, která stáním krystaluje. Krystalizací z hexanu se získá čistý produkt, který taje při 79 až 80 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje hydrochlorid, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 219 až 220 °C.

Příklad 4

N-(2-Piperidinoethyl)-4-cyklopentylanilin. K míchané suspenzi 3,0 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru se zvolna přikape roztok 7,2 g N-(4-cyklopentylfenyl)-2-piperidinoacetamidu (viz příklad 3) v 60 ml benzenu a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se za míchání rozloží přikapáním 12 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá 30 min a pevný podíl se odsaje a promyje etherem. Filtrát se odpaří, čímž se získá v teoretickém množství (6,9 g) surová olejovitá báze. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický dihydrochlorid (7,7 g), který je po rekrystalizaci z ethanolu čistý a taje při 252 až 253 °C.

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-diethylaminopropionamid. K roztoku 11,7 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamidu v 70 ml benzenu se přidá 8,5 g diethylaminu a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se vyloučený hydrochlorid diethylaminu odstraní odsátím a promyje se benzenem. Filtrát se důkladně promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. V teoretickém výtěžku (13,3 g) se získá surová olejovitá base. Protože nemá tendenci ke krystalizaci, rozpustí se ve směsi 60 ml acetonu a 60 ml etheru a přidá se slabý přebytek roztoku chlorovodíku v ethanolu. Po přidavku 40 ml etheru se zvolna vyloučí krystalický hydrochlorid (14,0 g), který je po krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru čistý a taje při 180 až 181 °C.

Použitý výchozí N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamid je látkou novou a získá se tímto způsobem: K roztoku 40,3 g 4-cyklopentylanilin ve 125 ml chloroformu se přidá 41,5 g uhličitanu draselného a za míchání se během 90 min při teplotě místnosti přikape roztok 41 g 3-chlorpropionylchloridu ve 125 ml chloroformu. Směs se vaří 1,5 h pod zpětným chladičem. Po zředění 580 ml chloroformu se ochladí a promyje vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek krystaluje po smísení se 100 ml hexanu; 59,8 g (95 %), t.t. 135 až 138 °C. Čistý produkt se získá rekrytalizací ze směsi benzenu a hexanu a taje při 138 až 139 °C.

Příklad 6

N-(3-Diethylaminopropyl)-4-cyklopentylanilin. Jako v předešlých příkladech se provede redukce 7,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-diethylaminopropionamidu (viz příklad 5) pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml etheru a 50 ml benzenu. Zpracováním se získá 6,4 g (96 %) olejovité báze. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá 7,5 g dihydrochloridu, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru obsahující volný chlorovodík a v čistém stavu taje při 157 až 158 °C.

Příklad 7

N-(4-Cyklopentylfenyl)-3-piperidinopropionamid. Reakce 11,7 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-chlorpropionamidu (viz příklad 5) s 8,5 g piperidinu v 70 ml benzenu se provede podobně jako v předešlých příkladech (var 8 h pod zpětným chladičem). Zpracováním se získá 13,4 g (96 %) surového produktu, který stáním krystalu-

je. Rekrystalizací z hexanu se získá čistá látka tající při 66 až 67 °C. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi acetonu a ethanolu a přidavkem etheru se získá krystalický hydrochlorid, který je po rekrystalizaci z ethanolu čistý a taje při 223 až 224 °C.

Příklad 8

N-(3-Piperidinopropyl)-4-cyklopentylanilin. Podobně jako v předešlých příkladech se provede redukce 7,2 g N-(4-cyklopentylfenyl)-3-piperidinopropionamidu (viz příklad 7) pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml etheru a 60 ml benzenu (5 h varu pod zpětným chladičem). Zpracováním se získá 6,7 g (98 %) olejovitého produktu, který se neutralizuje chlorovodíkem v ethanolu. Přidavkem etheru se vyloučí 7,5 g dihydrochloridu, který krystaluje z ethanolu obsahujícího chlorovodík jako hemihydrát a v čistém stavu taje při 209 až 211 °C (při 193 až 195 °C ztrácí krystalovou vodu).

Příklad 9

N-(4-Cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-piperidinoacetamid. Směs 5,0 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-chloracetamidu, 2,7 g uhličitanu draselného, 1,7 g piperidinu a 60 ml acetonu se míchá a vaří 7 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se odsají vyloučené anorganické soli a promyje se acetonem, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve směsi benzenu a etheru a base se extrahuje do zředěné přebytké kyseliny chlorovodíkové. Vodný kyselý roztok se oddělí, zalkalizuje se 20% roztokem hydroxidu sodného a báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a etheru. Po vysušení extraktu síranem sodným a odpaření se získá 4,9 g (83 %) olejovité báze. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru se získá 6,3 g krystalického hydrogenmaleinátu, který po krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru je čistý a taje při 116 až 117 °C.

Výchozí N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-chloracetamid je látkou novou, která se získá tímto postupem :

K suspenzi 5,0 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru se za míchání zvolna přikape roztok 14 g N-(4-cyklopentylfenyl)acetamidu (literatura citována) ve 100 ml benzenu a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se za míchání rozloží přikapáním 20 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, po 30 min míchání se vyloučený pevný podíl odsaje a promyje benzenem a filtrát

se odpaří. Zbytek se destiluje. Získá se 12,0 g (90 %) čistého N-ethyl-4-cyklopentylanilinu, t.v. 122 až 124 °C/0.12 kPa.

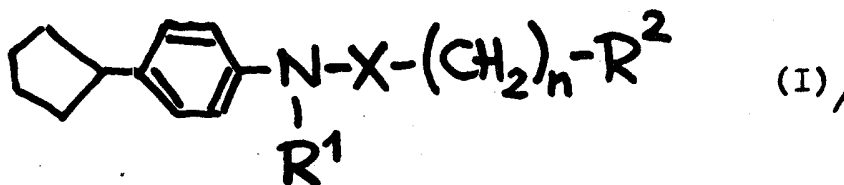
K roztoku 18,9 g N-ethyl-4-cyklopentylanilinu ve 100 ml chloroformu se přidá 16,6 g uhličitanu draselného a k míchané suspenzi se během 60 min přikape roztok 15,0 g chloracetylchloridu v 50 ml chloroformu. Směs se potom vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se promyje vodou, potom zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se v teoretickém výtěžku (26,6 g) homogenní olejovitý produkt, tj. N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-chloracetamid, který se v tomto stavu použije k další práci.

Příklad 10

N-Ethyl-N-(2-piperidinoethyl)-4-cyklopentylanilin. Podobně jako v předešlých příkladech se provede redukce 7,2 g N-(4-cyklopentylfenyl)-N-ethyl-2-piperidinoacetamidu (viz příklad 9) pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 60 ml etheru a 60 ml benzenu (5 h var pod zpětným chladičem). Zpracováním se získá 6,8 g (99 %) olejovitého produktu, který nemá tendenci ke krystalizaci. Proto se neutralisuje chlorovodíkem v ethanolu a získá se 7,4 g krystalického dihydrochloridu. Krystalisace ze směsi ethanolu a etheru poskytne čistou látku tající při 226 až 227 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

N-Substituční deriváty 4-cyklopentylanilinu obecného vzorce I



ve kterém X značí -CO- nebo -CH₂-, n značí 1 nebo 2, R¹ značí atom vodíku nebo ethyl a R² značí zbytek diethylamino nebo piperidino, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.