



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

257316

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 295/02,
C 07 D 295/04

(22) Přihlášeno 07 11 86

(21) PV 8060-86.I

(40) Zveřejněno 17 09 87

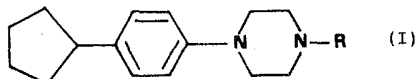
(45) Vydáno 15 02 89

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

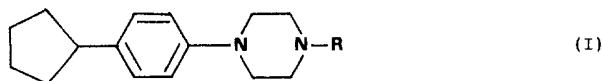
(54) 1-(4-Cyklopentylfenyl)piperaziny a jejich soli

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou 1-(4-cyklopentylfenyl)piperaziny obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku, nižší alkyl nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 uhlíkových atomech, fenylalkyl s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci a s případnými substituenty na benzenovém jádře, kterými jsou 1-2 metoxylové nebo hydroxylové skupiny, a 4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl, jakož i příslušné soli. Látky se vyznačují různými typy farmakodynamické a biologické účinnosti, které podmiňují jejich použitelnost v terapii jako trankvilizérů a dále jako chemoterapeutik některých infekčních onemocnění. Látky obecného vzorce I jsou synteticky přístupné z 4-cyklopentylanilinu, jehož hydrochlorid poskytne tavením s hydrochloridem dietanolaminu 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazin. Z této základní látky se další látky podle vynálezu získávají acylacemi a redukcemi vzniklých amidů hydridem lithnohlinitým, dále alkylačními reakcemi, adicemi na alifatické epoxidy a konečně látky s volnou fenolickou hydroxylovou skupinou se připraví demetylací metoxy-analogů kyselinou bromovodíkovou. Soli se připraví neutralizací bází příslušnými kyselinami, z nichž jsou preferovány kyselina maleinová a kyselina chlorovodíková.

Vynález se týká 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku, nižší alkyl nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 uhlíkových atomech, fenylalkyl s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci a s případnými substituenty na benzenovém jádře, kterými jsou 1 až 2 metoxylové nebo hydroxylové skupiny, a konečně 4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl, jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli podle vynálezu jsou nové a vyznačují se různými typy farmakodynamické účinnosti, které podmiňují jejich použitelnost v terapii. Hlavními typy jejich účinnosti je trankvilizační aktivita, která je využitelná u neurotických pacientů k jejich zklidnění, a dále aktivita antimikrobiální, která je podkladem možnosti použití látek podle vynálezu v chemoterapii infekčních chorob. Zvláště typická je účinnost látek podle vynálezu vůči *Mycobacterium tuberculosis*, dále vůči patogenním kvasinkám a nižším houbám v testech in vitro. Dále jsou konkrétně uvedeny vlastnosti jednotlivých látek, jak byly nalezeny v testech in vivo na zvířatech a v testech in vitro na izolovaných orgánech nebo na mikrobiálních kulturách.

1-(4-cyklopentylfenyl)piperazin (I, R = H) byl testován jako maleinát. Je velmi málo toxický; akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 1\ 250\text{ mg/kg}$ při orálním podání. Pokud v dalším není uvedeno jinak, týkají se všechny hodnoty orálního podání. V dávkách 100 až 250 mg/kg vykazuje hypotermickou účinnost u krys (v těchto dávkách snižuje rektálně měřenou teplotu o $1\text{ }^{\circ}\text{C}$). Hypotermický účinek spadá do farmakologického profilu trankvilizérů. V koncentracích 12,5 až 100 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje růst těchto mikroorganismů: *Streptococcus beta-haemolyticus*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Trichophyton mentagrophytes*.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-methylpiperazin (I, R = CH_3) byl testován rovněž jako maleinát. Jeho LD_{50} je přibližně 2 000 mg/kg. V dávkách 100 až 300 mg/kg rovněž snižuje tělesnou teplotu krys. V koncentracích 50 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje růst mikroorganismů *Mycobacterium tuberculosis* a *Trichophyton mentagrophytes*.

1-benzyl-4-(4-cyklopentylfenyl)piperazin (I, R = benzyl) byl testován jako dihydrochlorid. Jeho LD_{50} je vyšší než 2 500 mg/kg. V dávkách 50 až 100 mg/kg snižuje tělesnou teplotu krys. V koncentracích 12,5 až 50 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje růst mikroorganismů *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces pastorianus* a *Trichophyton mentagrophytes*.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-hydroxybutyl)piperazin (I, R = 2-hydroxybutyl) byl testován jako maleinát. Jeho akutní toxicita, LD_{50} je 90 mg/kg při intravenosním podání. V koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$ snižuje koncentraci izolovaného krysího duodenu, vyvolávanou acetylcholinem, na 50 % (tj. spasmolytický účinek). V koncentraci 25 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje růst mykobakterií.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-fenyletyl)piperazin (I, R = 2-fenyletyl) byl testován rovněž jako maleinát. Jeho orální akutní toxicita, LD_{50} , je vyšší než 2 500 mg/kg. V dávce 100 mg/kg snižuje tělesnou teplotu krys. V dávkách 50 až 100 mg/kg prodlužuje trvání thio-pentalového spánku u myší na 200 % kontrolní hodnoty. V dávce 300 mg/kg signifikantně tlumí spontánní lokomotorickou aktivitu myší. Tato látka svými účinky představuje typický trankvilizér. V koncentracích 12,5 až 100 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje růst těchto mikroorganismů: *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces pastorianus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl)piperazin (I, R = 2-(3,4-dimetoxy-enyl, fenyl)etyl) byl testován jako maleinát. Jeho LD_{50} je přibližně 2 000 mg/kg. Látka má proti-

křečový účinek a to jak v testu vůči pentetrazolu (účinné dávky 100 až 300 mg/kg) u myší, tak vůči elektrošoku u myší (dávka 300 mg/kg). V dávce 100 mg/kg látka zvyšuje diuresu myší o 100 % (diuretický účinek) a v dávce 300 mg/kg snižuje hladinu krevního cukru u krys o 20 % (hypoglykemický účinek). V koncentracích 12,5 až 50 µg/ml inhibuje růst těchto mikroorganismů: *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces pasteurianus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* a *Aspergillus niger*.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-(3,4-dihydroxyfenyl)etyl)piperazin (I, R = 2-(3,4-dihydroxyfenyl)etyl) byl testován jako maleinát. Jeho akutní toxicita, LD₅₀, je vyšší než 2 500 mg/kg. V koncentracích 12,5 a 100 µg/ml inhibuje růst těchto mikroorganismů: *Streptococcus beta-haemolyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus pyofenes aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomaces pasteurianus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*. Je to antimikrobiální látka širokého spektra účinku.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl)piperazin (I, R = 4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl) byl testován jako maleinát. Jeho akutní toxicita u myší, LD₅₀, je vyšší než 1 000 1 000 mg/kg. Má diskoordinační účinek v testu rotující tyčky u myší, ED₅₀ (střední účinná dávka) je 30 mg/kg. U krys působící mírně katalépticky (v dávkách 10 až 50 mg/kg). V koncentracích 25 až 50 µg/ml inhibuje růst těchto mikroorganismů: *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomaces pasteurianus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Látky podle vynálezu lze připravit standardními reakcemi, přičemž výchozí látkou je známý 4-cyklopentylanilin (Vejdělík Z. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 48, 156, 1983). Zahříváním hydrochloridu této látky s hydrochloridem dietanolaminu až na 250 °C se získá základní látka vzorce I, R = H. Z této látky se připraví N-metylderivát formylací vroucím etylformiátem a následující redukcí N-formylderivátu hydridem lithnohlinitým. N-benzylderivát se získá reakcí základní látky s benzylchloridem v 1-butanolu při 110 °C za přítomnosti uhlíčitane draselného. N-(2-hydroxybutylderivát) se připraví adicí základního 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu na 1,2-epoxybutan.

Acyací základní látky fenylacetylchloridem a (3,4-dimetoxyfenyl)acetylchloridem připravené amidy se redukuje hydridem lithnohlinitým na příslušný N-(2-fenyletyl)derivát a N-(2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl)derivát. Demethylací právě uvedené dimetoxysloučeniny vroucí kyselinou bromovodíkovou se dospěje k N-(2-(3,4-dihydroxyfenyl)etyl)derivátu základní látky. Konečně alkylací základního 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu 4-chlor-1-(4-fluorfenyl)butan-1-onem (Janssen P. A. J. et al., J. Med. Pharm. Chem. 1, 281, 1959) při 110 až 120 °C se získá uvedený N-(4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl)derivát. Uvedené látky se převedou na soli neutralizací příslušnými kyselinami, přičemž preferovanými solemi jsou maleináty a hydrochloridy.

Všechny látky podle vynálezu jsou nové. Jejich identita byla zajištěna jednak analyticky, jednak pomocí spekter. V dále uvedených příkladech jsou uvedeny podrobnosti jednotlivých způsobů přípravy, které slouží jako ilustrace možností vynálezu; není jejich účelem popisovat všechny možnosti vynálezu.

P ř í k l a d 1

1-(4-cyklopentylfenyl)piperazin

Směs 52,2 g 4-cyklopentylanilinu, 15 ml etanolu, 37,2 g dietanolaminu, 50 ml vody a 60 ml kyseliny chlorovodíkové se přivede za atmosférického tlaku k varu a těkavé podíly se zvolna oddestilují. Teplota netěkavého zbytku se potom zvolna zvyšuje pomocí olejové lázně až dosáhne 230 až 250 °C. Po stání přes noc se tavenina přihřeje, rozpustí se v 500 ml vody, po ochlazení se roztok zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného a bazický produkt se extrahuje směsí benzenu a éteru 3:7. Extrakt se vysuší pevným hydroxidem draselným a zpracuje se destilací.

První frakce (12,5 g), vroucí při 120 až 130 °C/0,2 kPa, představuje regenerovaný 4-cyklopentylanilin. Žádaná báze destiluje potom při 175 až 184 °C/0,2 kPa a získá se ve výtěžku 49,0 g (86 % konverze). Produkt krystaluje z hexanu a taje při 79 až 80 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát tající při 166 až 167 °C (etanol).

P ř í k l a d 2

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-metylpiperazin

Směs 10,0 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu (příklad 1) a 25 ml mravenčanu etylnatého se vaří 6 h pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek krystaluje z 30 ml hexanu a představuje 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-formylpiperazin ve výtěžku 9,60 g (86 %), t. t. 123 až 124 °C (benzen-hexan).

Roztok 14,0 g tohoto formylderivátu ve 150 ml benzenu se přikape k míchanému roztoku 6,2 g hydridu lithnohlinitého ve 110 ml éteru a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se za míchání rozloží pomalým přidáním 25 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá 30 min, pevná látka se odfiltruje a promyje se benzenem. Odpařením filtrátu se získá v teoretickém množství (13,2 g) žádaná báze, která stáním krystaluje, t. t. 78 až 79 °C (benzen-pentan). Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát tající při 180 až 181 °C (etanol).

P ř í k l a d 3

1-benzyl-4-(4-cyklopentylfenyl)piperazin

K míchanému roztoku 6,8 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu (příklad 1) v 50 ml teplého 1-butanolu se přidá 5,0 g uhličitanu draselného a 4,4 g benzylchloridu a směs se míchá 6 h při 110 °C. Pevná látka se potom odfiltruje, promyje se benzenem a etanolem, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se protřepe s roztokem 20 ml kyseliny chlorovodíkové v 80 ml vody. Vyloučený pevný dihydrochlorid produktu se zfiltruje, promyje vodou a benzenem a vysuší se ve vakuu; 8,0 g (76 %), t. t. 225 až 226 °C (v Koflerově bloku), resp. 235 až 237 °C (v kapiláře).

P ř í k l a d 4

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-hydroxybutyl)piperazin

K míchanému roztoku 6,1 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu v 15 ml metanolu v 15 ml se během 20 min přikape 4,0 g 1,2-epoxybutanu a směs se zahřívá 3 h na 55 až 60 °C. Těžké složky se odpaří za sníženého tlaku, pevný zbytek se rozmíchá v 25 ml hexanu, odsaje, promyje, hexanem a vysuší ve vakuu. Získá se 6,1 g (76 %) báze, t. t. -111 až 112 °C (hexan). Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, t. t. 159 až 160 °C (etanoléter).

P ř í k l a d 5

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-fenyletyl)piperazin

K roztoku 6,0 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu (příklad 1) ve 25 ml chloroformu se přidá 4,4 g bezvodého uhličitanu draselného a k směsi se zamíchání přikape během 25 min roztok 4,8 g fenylacetylchloridu ve 20 ml chloroformu. Směs se potom vaří 90 min pod zpětným chladičem, po ochlazení se rozloží přidávkou 40 ml vody a 10 ml 6% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, po rozpuštění anorganických solí se organická fáze oddělí, promyje se 100 ml 6% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se chloridem vápenatým a odpaří. Protřepáním zbytku s 50 ml hexanu a ochlazením se indukuje krystalizace 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(fenylacetyl)piperazinu, který se získá ve výtěžku 6,5 g (72 %) a který taje při 92 až 93 °C (cyklohexan).

Roztok 6,1 g tohoto amidu v 50 ml benzenu se zvolna přidá k míchanému roztoku 2,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml éteru a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 10 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá 30 min, pevná látka se odfiltruje a filtrát se odpaří. Pevný zbytek (5,9 g) představuje teoretický výtěžek na žádané bázi, která krystaluje z hexanu a taje při 104 až 105 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, který taje při 177 až 178 °C (etanol).

P ř í k l a d 6

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl)piperazin

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 11,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu s 12,0 g (3,4-dimetoxyfenyl)acetylchloridu (Lindenmann A., *Helv. Chim. Acta* **32**, 69, 1949) v 90 ml chloroformu za přítomnosti 9,2 g uhličitanu draselného (2 h vaření pod zpětným chladičem). Získá se 18,0 g (89 %) 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(3,4-dimetoxyfenylacetyl)-piperazinu, který taje při 121 až 122 °C (etanol).

Tento amid (17,5 g) se zredukuje podobně jako v předešlém příkladu pomocí 6,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 100 ml benzenu a 60 ml éteru. V teoretickém výtěžku (16,8 g) se získá žádaná krystalická báze, t. t. 105 až 106 °C (benzen-hexan). Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, t. t. 176 až 177 °C (etanol).

P ř í k l a d 7

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-(3,4-dihydroxyfenyl)etyl)piperazin

Směs 9,0 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl)piperazinu (příklad 6) a 120 g 46% kyseliny bromovodíkové se vaří 11 h pod zpětným chladičem (lázeň 150 až 160 °C). Těkalé podíly se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 100 ml vody, přidá se přebytek vodného amoniaku a vyloučená pevná báze se zfiltruje. Rozpustí se ve 210 ml chloroformu, roztok se zfiltruje, odpaří, zbytek se rozpustí ve 100 ml vroucího etanolu a roztok se opět odpaří. Získá se 6,70 g (81 %) žádané fenolické báze, t. t. 181 až 182 °C (etanol). Reakcí a kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, t. t. 203 až 205 °C (vodný etanol).

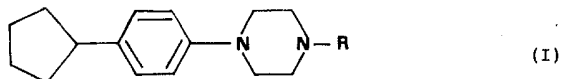
P ř í k l a d 8

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl)piperazin

Směs 13,8 g 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu a 6,0 g 4-chlor-1-(4-fluorfenyl)butan-1-onu (lit. citována) se zahřívá 50 h na 110 až 120 °C (vzdušný chladič s uzávěrem naplněným pevným hydroxidem draselným). Po ochlazení se tavenina rozvaří s 80 ml benzenu a po ochlazení se odsaje vyloučený hydrochlorid regenrovaného 1-(4-cyklopentylfenyl)piperazinu (7,7 g). Filtrát se promyje vodou a protřepe se ve 100 ml 1:9 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vzniknou tři vrstvy; hustá olejovitá vrstva se spojí s vodnou fází, směs se zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného a surová olejovitá báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru; 7,7 g (65 %). Její čištění se provede chromatografií na sloupci 200 g neutrálního kyslíčnicku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se předně oddělí 0,34 g méně polární komponenty a potom se eluuje žádaná krystalická báze, t. t. 112 až 113 °C (hexan-benzen). Neutralizací kyselinou maleinovou poskytuje krystalický maleinát, t. t. 164 až 165 °C (etanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1-(4-cyklopentylfenyl)piperaziny obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku, nižší alkyl nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 uhlíkových atomech, fenylalkyl s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci a s případnými substituenty na benzenovém jádře, kterými jsou 1 až 2 metoxylové nebo hydroxylové skupiny, a konečně 4-(4-fluorfenyl)-4-oxobutyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.