



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254621

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 295/10

(22) Přihlášeno 28 05 86

(21) PV 3909-86.T

(40) Zveřejněno 14 05 87

(45) Vydáno 14 10 88

(75)

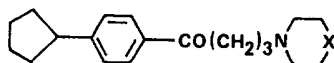
Autor vynálezu

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

(54) 4-Amino-1-(4-cyklopentylfenyl)butan-1-ony a jejich soli

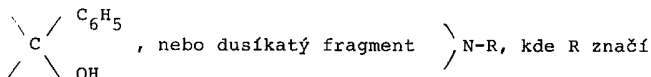
Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem jsou 4-amino-1-(4-cyklopentylfenyl)butan-1-ony obecného vzorce ve kterém dvojmocný zbytek X značí buď dvojmocný fenylkarbinolový fragment, nebo dusíkatý fragment, obecného vzorce = N-R kde R je metyl, 2-hydroxyetyl, fenyl, tolyl, trifluormetylfenyl, chlorfenyl nebo methoxyfenyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu vykazují v testech na zvířatech a v testech in vitro účinky diskoordinační, hytothermické, antiampfetaminové a antireserpinové, potencující účinky thiopentalu a inhibují lokomotorickou aktivitu; některé z nich inhibují růst pathogenních mikrobů. Látka lze tedy označit jako trankvilizéry a chemoterapeutika, přičemž těžiště jejich použitelnosti je v neurologii. Jejich příprava spočívá v substituačních reakcích 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu s příslušnými deriváty piperidinu a piperazinu. Ze solí jsou zvláště výhodné hydrochloridy a maleináty.

Vynález se týká 4-amino-1-(4-cyklopentylfenyl)butan-1-onů obecného vzorce I



(I),

ve kterém dvojnocný zbytek X značí buď fenylkarbinolový fragment



metyl, 2-hydroxyetyl, fenyl, tolyl, trifluormetylfenyl, chlorfenyl nebo methoxyfenyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu obecného vzorce I a jejich soli vykazují therapeuticky použitelné vlastnosti tranquilizérů. V testech na pokusných zvířatech se to projevuje inkoordiniční účinností, potenciací účinků thiopentalu, hypothermickým efektem, inhibicí lokomotorické aktivity, antiamfetaminovou a antiapomorfinovou účinností. Vykazují tedy souhrn centrálně tlumivých účinků a v terapii slouží k zklidnění neklidných neurotiků, k odstranění jejich psychomotorického neklidu a k prohloubení spánku u pacientů, kteří trpí nespavostí. Kromě toho vykazují některé z látek podle vynálezu antimikrobiální aktivitu v testech in vitro, což naznačuje jejich praktickou použitelnost jako chemotherapeutik.

Dále jsou uvedeny farmakologické a antimikrobiální účinky některých látek podle vynálezu, které byly zjištěny v testech na pokusných zvířatech in vivo nebo v testech in vitro.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)-butan-1-on byl testován ve formě monohydrátu hydrochloridu. Jeho akutní toxicita u myší  $LD_{50}$  je 500 mg/kg p.o. V orální dávce 50 mg/kg vyvolává ataxii v testu rotující tyčky u 50 % myší (inkoordiniční účinek). V orálních dávkách 50 až 100 mg/kg vykazuje výrazný hypothermický účinek u krys (snižuje rektálně měřenou tělesnou teplotu o 1 °C). V orální dávce 100 mg/kg prodlužuje trvání spánku myší, navozeného standardní dávkou thiopentalu, na dvojnásobek kontrolní hodnoty. V testech in vitro inhibuje růst dále uvedených mikroorganismů v uvedených minimálních koncentracích (v µg/ml): Streptococcus beta-haemolyticus, 25; Streptococcus faecalis, 25; Staphylococcus pyogenes aureus, 25; Escherichia coli, 12,5; Mycobacterium tuberculosis, 3,12; Trichophyton mentagrophytes, 25.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-fenylpiperazino)butan-1-on byl testován jako dihydrochlorid. Je prakticky netoxický, protože hodnota jeho orální akutní toxicity ( $LD_{50}$ ) je vyšší než 2,5 g/kg. V orální dávkách 100 až 300 mg/kg prodlužuje trvání thiopentalového spánku u myší 200 % kontrolní hodnoty.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(2-tolyl)piperazino)butan-1-on byl testován jako monohydrochlorid. Jeho orální akutní toxicita  $LD_{50}$  je 750 mg/kg. V orální dávce 150 mg/kg výrazně tlumí motorickou aktivitu a reaktivitu myší a ve vyšších dávkách vyvolává ataxii. V orální dávce 50 mg/kg má výrazný antiamfetaminový účinek (v této dávce chrání 100 % myší před letálním efektem standardní dávky amfetaminu). V orálních dávkách 100 až 150 mg/kg vykazuje protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myší (signifikantně prodlužuje latenci klonických křečí vyvolávaných pentetrazolem).

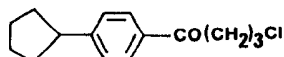
1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazino)butan-1-on byl testován jako hydrochlorid. Jeho orální akutní toxicita  $LD_{50}$  je 300 mg/kg. V orálních dávkách 25 až 60 mg/kg prodlužuje thiopentalový spánek myší na 200 % kontrolní hodnoty. V orální dávce 30 mg/kg inhibuje apomorfinem vyvolané stereotypie u krys, což znamená náznak neuroleptické účinnosti.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(3-chlorfenyl)piperazino)-butan-1-on byl testován jako maleinát.

Jeho orální akutní toxicita u myší  $LD_{50}$  je 1,5 g/kg. V orálních dávkách 100 až 300 mg/kg vykazuje významný hypothermický účinek u krys. V dávkách 10 až 50 mg/kg orálně potencuje efekt thiopentalu u myší na 200 % kontrolní hodnoty. V dávkách 100 až 300 mg/kg orálně vyvolává ataxii u myší v testu rotující tyčky. V dávce 300 mg/kg p.o. významně tlumí lokomotorickou aktivitu myší.

1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(4-methoxyfenyl)piperazino)-butan-1-on byl testován jako dihydrochlorid. Jeho orální  $LD_{50}$  u myší je vyšší než 2,5 g/kg. V orální dávce 300 mg/kg výrazně tlumí motilitu myší. V téže dávce má výrazný protikřečový účinek u myší vůči pentetrazolu.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu lze připravit substitučními reakcemi 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu vzorce II



(II)

s aminy obecného vzorce III



(III)

ve kterém X značí totéž jako ve vzorci I. Substituční reakce se provedou v dimetylsulfoxidu při 120 °C za přítomnosti uhlíčitanu draselného, přičemž chlorderivát vzorce II a aminy vzorce III se použijí v přibližně ekvimolekulárních množstvích. Výchozí chlorderivát II je látkou novou a jeho příprava je popsána v 1. příkladu. Z použitých piperazinů jsou komerčně dostupné 1-methylpiperazin a 1-(2-hydroxyetyl)piperazin. Další se připraví podle uvedené literatury: 1-fenylpiperazin (Vejdělek Z. J. a spol.; Collet. Czech. Commun. 40, 1 204, 1975), 1-(2-tolyl)piperazin (Pollard C. B., Wicker T. J. Jr.; J. Am. Chem. Soc. 76, 1 853, 1954), 1-(3-trifluormethylfenyl)piperazin (Holand. pat. přihl. 65/4788; Chem. Abstr. 64, 9 744 1966), 1-(3-chlorfenyl)piperazin (Pollard C. B., již citováno), 1-(4-methoxyfenyl)piperazin (Prelog V., Blažek Z.; Collect. Czech. Chem. Commun. 6, 211, 1934). Zpracování reakčních směsí a izolace produktů jsou popsány v příkladech, které jsou samozřejmě pouhou ilustrací možností vynálezu. Většina získaných basí jsou látky krystalické a jejich identita byla potvrzena analysami a spektry. Všechny base byly převedeny na krystalické soli (hydrochloridy a v jednom případě maleinát).

P ř í k l a d 1

#### 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butan-1-on

Ke směsi 9,3 g 4-fenylpiperidin-4-olu (Protiva M. et al.; Collect. Czech. Chem. Commun. 47, 636, 1982), 7,5 g uhlíčitanu draselného a 20 ml dimetylsulfoxidu se za míchání přidá 13,2 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu a směs se zahřívá 16 h na 110 až 120 °C. Po ochlazení se zředí 200 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek je surová olejovitá base, která se rozpustí ve směsi benzenu a etheru a roztok se protřepe se směsí 10 ml kyseliny chlorovodíkové a 140 ml vody. Vyloučí se krystalický hydrochlorid žádaného produktu, který se odsaje, promyje trochou vody a vysuší ve vakuu. Získá se ve výtěžku 7,3 g (54 %). Z vodného etanolu krystaluje tento hydrochlorid jako monohydrát a v čistém stavu taje při 237 až 238 °C.

Potřebný výchozí 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-on, který dosud nebyl v literatuře popsán, se připraví tímto postupem: K roztoku 14,0 g cyklopentylbenzenu (Hai P. V. et al.: J. Org. Chem. 23, 39, 1958) a 14,0 g 4-chlorbutyrylchloridu ve 100 ml menzenu se za míchání při teplotě 0 až 5 °C přidá po malých dávkách 14,0 g chloridu hlinitého.

Směs se míchá ještě 1 h za chlazení, potom 2 h při teplotě místnosti a nakonec se nalije do míchané směsi 100 g ledu a 20 ml kyseliny chlorovodíkové. Produkt se extrahuje benzenem, extrakt se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří. Zbytek se destiluje. Získá se 19,0 g (79 %) žádané látky vroucí při 190 až 195 °C/0,5 kPa. Destilát stáním krystaluje a čistý produkt lze připravit krystalisací vzorku ze směsi benzenu a hexanu, t.t. 40 až 41 °C.

## P ř í k l a d 2

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(metylpiperazino)butan-1-on

Směs 2,6 g 1-metylpiperazinu, 7,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu (viz příkl. 1), 4,0 g uhličitany draselného a 15 ml dimetylsulfoxidu se míchá a zahřívá 16 h na 115 až 125 °C. Po ochlazení se směs zředí 200 ml vody a extrahuje se chloroformem. Získá se 7,9 g surového olejovitého produktu, který se rozpustí ve 150 ml etheru a roztok se neutralizuje roztokem chlorovodíku v 10 ml etanolu. Přidá se 50 ml etheru a ponechá se krystalovat v chladničce. Vyloučený dihydrochlorid se odsaje, promyje trochou acetonu a vysuší ve vakuu. Získá se 5,0 g (50 %) produktu tajícího při 237 až 239 °C. Krystalisací ze směsi vodného etanolu a etheru se získá hemidrát, který v čistém stavu taje při 223 až 224 °C.

## P ř í k l a d 3

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazino)-butan-1-on

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 3,65 g 1-(2-hydroxyetyl)piperazinu se 7,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu za přítomnosti 4,0 g uhličitany draselného v 15 ml dimetylsulfoxidu při 110 až 120 °C (16 h). Podobným zpracováním se získá 3,9 g (31 %) dihydrochloridu, který krystaluje ze směsi vodného etanolu a etheru a taje při 226 až 227 °C. Rozkladem vzorku dihydrochloridu vodným amoniakem a extrakcí etherem se získá krystalická base, která krystaluje z cyklohexanu a v čistém stavu taje při 73 až 74 °C.

## P ř í k l a d 4

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(2-tolyl)piperazino)butan-1-on

K míchané směsi 4,6 g 1-(2-tolyl)piperazinu, 15 ml dimetylsulfoxidu a 4,0 g uhličitany draselného se přidá 7,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu a směs se zahřívá 16 h na 120 °C. Po ochlazení se zředí 250 ml vody a extrahuje se směsí benzenu a etheru. Extrakt se protřepe se 150 ml 1:10 zředěné kyseliny chlorovodíkové, vyloučený hydrochlorid (2,0 g, t.t. 208 až 210 °C) se odsaje, kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a žádaná base izoluje extrakcí etherem; 2,80 g t.t. 76 až 77 °C (cyklohexan). Celkový výtěžek (base a hydrochlorid) je 47 %. Hydrochlorid se vyčistí krystalisací z etanolu a v čistém stavu taje při 212 až 213 °C.

## P ř í k l a d 5

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-fenylpiperazino)butan-1-on

Podobně jako v předešlém příkladu se provede reakce 4,2 g 1-fenylpiperazinu a 7,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu za přítomnosti 4,0 g uhličitany draselného v 15 ml dimetylsulfoxidu při 115 až 125 °C (15 h). Po zředění vodou se krystalující base extrahuje 200 ml benzenem, extrakt se vysuší a odpaří. Získá se 6,5 g (67 %) krystalické base, která se vyčistí krystalizací z cyklohexanu a taje při 123 až 124 °C. Neutralizací base v roztoku ve směsi benzenem a etanolu přídatkem etanolického roztoku chlorovodíku a etheru se získá dihydrochlorid tající při 193 až 194 °C (vodný etanoether).

## P ř í k l a d 6

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazino)butan-1-on

Jako v příkladě 5 se provede reakce 17,0 g 1-(3-trifluormetylfenyl)piperazinu s 19,0 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu v 35 ml dimetylsulfoxidu za přítomnosti 11,2 g uhlíčitanu draselného při 110 až 130 °C (16 h). Získaná olejovitá base poskytne neutralisací etherickým roztokem chlorovodíku v etheru 27,8 g (78 %) surového monohydrochloridu, který taje při 184 až 186 °C. Analyticky čistý hydrochlorid taje při 188 až 189 °C (etanol-ether). Uvolněná base krystaluje ze směsi cyklohexanu a hexanu a taje při 66 až 67 °C.

## P ř í k l a d 7

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(3-chlorfenyl)piperazino)-butan-1-on

Jako v příkladě 5 se provede reakce 5,1 g 1-(3-chlorfenyl)piperazinu se 7,5 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu za přítomnosti 4,0 g uhlíčitanu draselného v 15 ml dimetylsulfoxidu při 115 až 125 °C (16 h). Isolovaná surová base krystaluje z hexanu; 4,0 g (33 %), t.t. 87 až 88 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou v etanolu a přidavkem etheru poskytuje maleinát, který krystaluje ze směsi etanolu a etheru a taje při 157 až 158 °C.

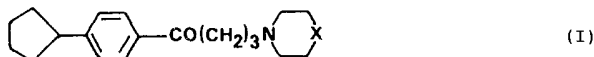
## P ř í k l a d 8

## 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-(4-(4-methoxyfenyl)piperazino)butan-1-on

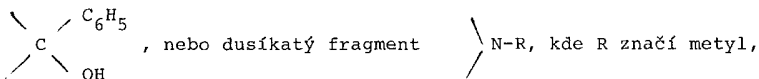
Jako v předešlých příkladech se provede reakce 5,0 g 1-(4-methoxyfenyl)piperazinu se 7,0 g 1-(4-cyklopentylfenyl)-4-chlorbutan-1-onu v 15 ml dimetylsulfoxidu za přítomnosti 4,0 g uhlíčitanu draselného při 110 až 120 °C (16 h). Získá se 6,0 g (57 %) krystalické base, která krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a taje při 125 až 126 °C. Poskytuje dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi vodného etanolu a etheru a taje při 202 až 203 °C.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

4-amino-1-(4-cyklopentylfenyl)butan-1-ony obecného vzorce I,



ve kterém dvojmocný zbytek X značí buď fenylkarbinolový fragment



2-hydroxyetyl, fenyl, tolyl, trifluormetylfenyl, chlorfenyl nebo methoxyfenyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.