



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261337

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 17 09 87

(21) PV 6723-87.B

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 495/04

(75)

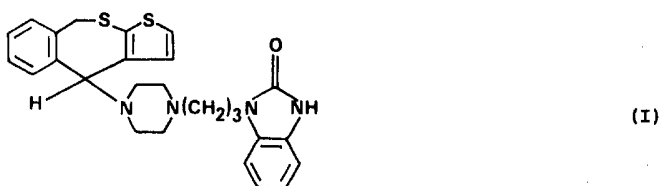
Autor vynálezu

JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc., POMYKÁČEK JOSEF, METYŠ JAN MUDr. CSc.,
FRYCOVÁ HANA, PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Piperazinový derivát 4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepinu a jeho hydrochlorid

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je 1-(3-(4-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yl)-1-piperazinyl)propyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on a jeho hydrochlorid. Jmenovaná látka a její hydrochlorid má antihistaminové a antianafylaktické účinky a je vhodná pro léčbu alergických onemocnění včetně astmatu. Získá se substituční reakcí 1-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yl)piperazinu s 1-(3-chlorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onem.

Vynález se týká piperazinového derivátu 4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepiňu vzorce I



a jeho hydrochloridu.

Látka vzorce I a její hydrochlorid vykazují v testech na zvířatech antihistaminové a antianafylaktické působení. Přicházejí tedy v úvahu k praktickému použití v terapii alergických onemocnění včetně astmatu.

Látka vzorce I, tj. 1-(3-(4-(4,9-dihydrothieno/2,3-c/-2-benzothiepin-4-yl)-1-piperazinyl)propyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, byla farmakologicky testována ve formě hydrochloridu (solvátu s ethanolem). V testu akutní toxicity na myších při orálním podání se jeví jako minimálně toxická; střední smrtelná dávka LD_{50} je vyšší než 1,0 g/kg. V orální dávce 3 mg/kg vykazuje látka výrazný protektivní účinek v testu histaminového aerosolu u morčat (antihistaminový účinek). Signifikantně prodlužuje trvání prekonvulsního intervalu a chrání 50 % zvířat. V orální dávce 10 mg/kg projevuje mírný protektivní účinek v testu pasivní kožní anafylaxe u krys.

Látka vzorce I je přístupná substituční reakcí 1-(4,9-dihydrothieno/2,3-c)-2-benzothiepin-4-yl)piperazinu vzorce II



s 1-(3-chlorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onem vzorce III



Zatímco látka vzorce III je známá (US pat. 4 200 641; Belg. pat. 852 405; NSR zveřejňovací spis 2 714 437), látka vzorce II ještě nebyla v literatuře popsána a její příprava a charakterizace je proto uvedena v příkladu. Reakci látek vzorce II a III lze provést za různých podmínek, avšak výhodné je provést ji ve vroucím toluenu za přítomnosti triethylaminu a malého množství jodidu draselného. Surový produkt vzorce I krystalizuje z ethanolu a získá se tedy ve formě krystalické base. Ta se potom převede působením chlorovodíku na hydrochlorid, který krystalizuje z 98% ethanolu jako solvát s ethanolem (1:1).

Dále uvedený příklad má za účel ilustrovat možnosti přípravy látky vzorce I, avšak ne tyto možnosti popisovat vyčerpávajícím způsobem. Všechny látky, v příkladu popsané, jsou nové a jejich identita byla zajištěna obvyklými analytickými a spektrálními metodami.

P ř í k l a d

1-(3-(4-(4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-yl)-1-piperazinyl)propyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (I)

K 70 ml toluenu se postupně přidá 4,7 g 1-(4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-yl)-piperazinu (II), 4,9 g 1-(3-chlorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onu (III), 2,4 g triethylaminu a 0,15 g jodidu draselného a směs se za míchání vaří 20 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 60 ml vody, po protřepání se vodná fáze oddělí, extrahuje 25 ml toluenu a toluenové fáze se spojí, promyje vodou, vysuší bezvodým uhličitánem draselným a po filtraci odpaří ve vakuu. Zbytek (7,5 g) se za tepla rozpustí v 10 ml ethanolu. Stáním vykřystaluje 3,7 g (50 %) žádané base vzorce I, t.t. 195 až 198 °C. Zcela čistá látka se získá rekrystalizací z acetonu, t.t. 205 až 206 °C. Neutralizací base kyselinou chlorovodíkovou v ethanolu se získá monohydrochlorid, který krystaluje z 98% ethanolu jako 1:1 solvát s ethanolem, t.t. 187 až 188 °C.

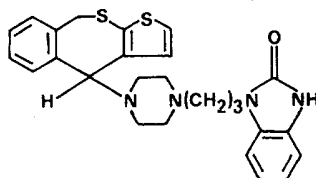
Výchozí 1-(4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-yl)piperazin (II), jehož příprava nebyla zatím v literatuře popsána, se připraví dále uvedeným postupem, při kterém se vychází ze známého 4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-olu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 2 854, 1967):

K míchanému roztoku 16,2 g 4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-olu v 32 ml pyridinu se za vnějšího chlazení ledem a vodou přikape 7,9 g methansulfonfylchloridu takovou rychlostí, aby se teplota směsi udržovala při 25 až 28 °C. Směs se potom ponechá 24 h při teplotě místnosti v klidu. Potom se přidá 38 g 1-(ethoxykarbonyl)piperazinu, vzniklý roztok se míchá 8 h a ponechá se dalších 16 h v klidu při teplotě místnosti. Potom se směs třepáním rozdělí mezi 300 ml benzenu a 250 ml vody, organická fáze se promyje vodou, vysuší a odpaří. Sklovitý zbytek se rozpustí v benzenu a chromatografuje se na koloně 500 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II). Po vymytí malé méně polární frakce se benzenem eluuje 16,0 g (62 %) homogenního olejovitého 1-(ethoxykarbonyl)-4-(4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-yl)piperazinu, který krystalizuje po trituraci s vodou a byl identifikován jako monohydrát, t.t. 55 až 58 °C.

K roztoku 20,4 g předešlé látky ve 20 ml ethanolu se přidá 10,2 g hydroxidu draselného a směs se za míchání vaří 5 h pod zpětným chladičem (lázeň 105 až 110 °C). Po ochlazení se zředí 200 ml vody a produkt se extrahuje benzenem. Benzenový extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací zbytku ze směsi 20 ml etheru a 5 ml petroletheru se získá 11,7 g (71 %) čistého žádaného 1-(4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepin-4-yl)piperazinu (II), t.t. 132 až 135 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Piperazinový derivát 4,9-dihydrothieno[2,3-c]-2-benzothiepinu vzorce I



(I)

a jeho hydrochlorid.