

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) **263975**

(13) B1

(21) PV 563-88.I
(22) Přihlášeno 29 01 88

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl. 4
C 07 E 403/06

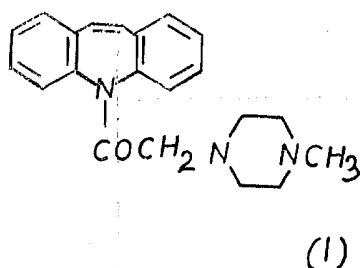
(75)
Autor vynálezu

HULINSKÁ HANA RNDr., FRYCOVÁ HANA,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Derivát 5H-dibenz(b,f)azepinu a jeho soli

(57) Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je derivát 5H-dibenz(b,f)azepinu, konkrétně 5-[2-(4-methyl-1-piperaziny)acetyl]-5H-dibenz(b,f)azepin, a dále jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látka a její soli jsou málo toxické a vyznačují se vysokým stupněm protivředové a anticholinergické účinnosti. Přicházejí tedy v úvahu jako léčiva proti vředové chorobě. Jmenovaná látka je přístupná substituční reakcí 5-(chloracetyl)-5H-dibenz(b,f)azepinu s 1-methylpiperazinem. Získaná báze je krystalická a neutralizačními reakcemi poskytuje soli, z nichž jsou uvedeny bis(hydrogenmaleinát) a dihydrochlorid.

Vynález se týká derivátu 5H-dibenzo(b,f)-azepinu vzorce I



a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látku vzorce I podle vynálezu lze označit jako 5-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-5H-dibenz(b,f)azepin.

Látka vzorce I a její soli, s výhodou dihydrochlorid, se vyznačují protivředovou a anticholinergickou účinností, takže přicházejí v úvahu jako léčiva proti vředové chorobě. Akutní toxicita dihydrochloridu při orálním podání, stanovená na myších, je velmi nízká; LD₅₀ = 928 mg/kg. Protivředová účinnost v testu indomethacinem vyvolávaných žaludečních lézí u krys je značná; střední inhibiční dávka ED₅₀ při orálním podání je 42,3 mg/kg. Látka je svou účinností velmi blízká protivředovému preparátu „pirenzepin“ (Kitagawa H. et al., *Arzneim.-Forsch.* **28**, 2122, 1978), jehož ED₅₀ je 32,7 mg/kg. Anticholinergická aktivita, která je typická pro právě jmenovaný „pirenzepin“, byla pro látku podle vynálezu prověřována dvěma metodami. V první řadě to byl test mydriasy u myší. Mydriatický účinek byl stanovován po podání orálních dávek 10 a 100 mg/kg a byl hodnocen počtem pozitivně reagujících zvířat v procentech z celkového počtu zvířat v pokusu. V tomto testu je látka vzorce I podle vynálezu rovnocenná pirenzepinu, protože obě látky jsou v obou dávkách 100% účinné. Jako druhé kritérium anticholinergní aktivity byla zvolena afinita látky k muskarinovým receptům v krysím mozku. Jako ligand byl použit [³H]chinuklidinylbenzilát v koncentraci 0,5 nM a afinita látky vzorce I byla vyjádřena jako střední inhibiční koncentrace (IC₅₀ v nM), která inhibuje z 50 % vazbu ligandu na receptory: IC₅₀ = 439,8

nM (afinita pirenzepinu je jen o málo vyšší [IC₅₀ = 275,3 nM]).

Látka vzorce I podle vynálezu je přístupná substituční reakcí známého 5-(chloracetyl)-5H-dibenz(b,f)azepinu (Arya V. P. et al., *Indian J. Chem.* **15** B, 148, 1977) s 1-methylpiperazinem. Tuto reakci lze provést za různých podmínek: při teplotách 40 až 100 stupňů Celsia, v různých netečných rozpouštědlech nebo bez prostředí, za použití přebytku 1-methylpiperazinu nebo za přítomnosti alkalických kondenzačních činidel, s výhodou alkalických uhličitů a potom za použití ekvivalentu 1-methylpiperazinu atd. Jednoduché provedení této reakce, které je popsáno v příkladu, používá 1-methylpiperazinu jako reakčního prostředí, tj. za použití jeho přebytku, kdy reakce probíhá dostatečně rychle již při teplotách 50 až 75 °C.

Látka vzorce I je nová; její identita byla zajištěna analyticky i pomocí spekter. Báze vzorce I je krystalická a k jejímu čištění je vhodná krystalizace ze směsi ethanolu a etheru. Neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytuje krystalické soli, které jsou zahrnuty do předmětu vynálezu a pro farmakologické testy i pro přípravu lékových forem jsou výhodnější než báze.

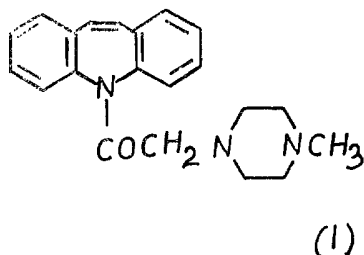
Podrobnosti jedné z možností přípravy látky I jsou uvedeny v příkladu, který představuje pouhou ilustraci těchto možností.

Příklad

Směs 5,0 g 5-(chloracetyl)-5H-dibenz(b,f)azepinu a 7,4 g 1-methylpiperazinu se míchá 6 h při teplotě 55 °C. Za tepla se zředí 100 ml chloroformu, roztok se po ochlazení promyje několikrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek stáním krystalizuje a představuje 4,9 g (79 %) surového produktu vzorce I, který taje při 121 až 126,5 °C. Vzorek pro analýzu se překrystalizuje ze směsi ethanolu a etheru, t. t. 128,5 až 131 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický bis-(hydrogenmaleinát) tající při 107 až 110 °C. Neutralizací báze chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický dihydrochlorid, t. t. 203,5 až 207 °C (95 % ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Derivát 5H-dibenz(b,f)azepinu vzorce I



a jeho soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.