



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261313

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 295/18

(22) Přihlášeno 03 08 87
(21) PV 5754-87.H

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 06 89

(75)

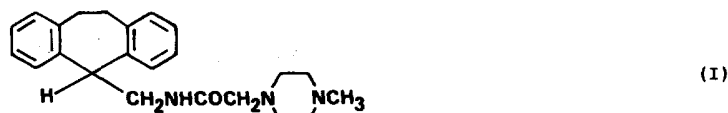
Autor vynálezu

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

(54) 4-Methylpiperazinoacetamid dibenzo/a,d/cykloheptenové řady a jeho dihydrochlorid

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je 4-methylpiperazinoacetamid dibenzo/a,d/cykloheptenové řady konkrétně N-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-ylmethyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)acetamid, a jeho dihydrochlorid. Ve formě této soli vykazuje jmenovaná látka v testu na krysách význačnou inhibiční účinnost vůči vzniku žaludečních vředů vyvolávaných experimentálně indomethacinem. Přichází tedy v úvahu jako léčivo proti vředové chorobě. Je přípustná substituční reakcí N-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-ylmethyl)chloracetamidu s 1-methylpiperazinem.

Vynález se týká 4-methylpiperazinoacetamidu dibenzo/a,d/cykloheptenové řady vzorce I



a jeho dihydrochloridu.

Látka vzorce I, které přísluší korektní chemický název N-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/-cyklohepten-5-ylmethyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)acetamidu, vykazuje v testu na krysách význačnou inhibiční účinnost vůči vzniku žaludečních vředů, vyvolávaných experimentálně indomethacinem. Její střední účinná dávka v tomto testu ED_{50} je 41,2 mg/kg při orálním podání. Touto vysokou účinností je látka vzorce I podobná preparátu pyrenzepinu (Kitagawa H. et al.: *Arzneim.-Forsch.* 28, 2 122, 1978), který se používá v praxi k léčbě vředové choroby. Na rozdíl od tohoto preparátu je však téměř prostá anticholinergní účinností, což bylo prokázáno v testu ovlivnění šíře zornic u myší; orální dávka 100 mg/kg vyvolává mydriasis jen u 10 % zvířat. Pyrenzepin je naproti tomu silně anticholinergicky účinný, což je patrně příčinou některých jeho vedlejších účinků. Látka vzorce I ve formě dihydrochloridu má jen mírnou akutní toxicitu u myší při orálním podání; LD_{50} = 612 mg/kg. Na základě uvedených dat přichází látka vzorce I v úvahu jako léčivo proti vředové chorobě.

Látka vzorce I je přístupná substituční reakcí chloracetamidového derivátu vzorce II



s methylpiperazinem. Tuto reakci lze provést za různých podmínek, přičemž výhodné je provedení za použití nejméně 100% přebytku 1-methylpiperazinu ve vroucím chloroformu. Po zředění chloroformem se z reakční směsi odstraní promytím vodou přebytečný 1-methylpiperazin i jeho hydrochlorid, který vzniká jako vedlejší produkt. Base vzorce I se získá ve vysokém výtěžku a je krystalická. Výchozí látka vzorce II nebyla ještě v literatuře popsána a proto je její příprava uvedena v příkladu; vychází se při ní ze známého (10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yl)methylaminu (Humber L. G. et al.: *J. Heterocycl. Chem.* 3, 247, 1966). Příprava dihydrochloridu látky I se provede např. neutralisací base vzorce I chlorovodíkem v ethanolu; dihydrochlorid látky vzorce I je rovněž krystalická látka, která krystalizuje např. z vodného ethanolu. Látky podle vynálezu jsou nové. Jejich identita byla zajištěna analytickými a spektrálními metodami. Dále uvedený příklad je pouze ilustrací možností přípravy látky podle vynálezu a není jeho účelem popisovat všechny možné způsoby této přípravy.

P ř í k l a d

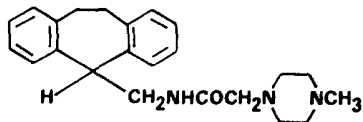
Směs 18,6 g N-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-ylmethyl)chloracetamidu (II), 100 ml chloroformu a 13,7 g 1-methylpiperazinu se míchá a vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí dalšími 100 ml chloroformu, důkladně se několikrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Olejovitý odparek krystalizuje z malého objemu ethanolu. Odsátím a vysušením se získá 19,0 g (84 %) žádané base vzorce I, která v čistém stavu taje při 148 až 149,5 °C. Neutralisací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje dihydrochlorid, který dobře krystalizuje z vodného ethanolu a v čistém stavu taje při 187 až 189 °C.

Dosud nepopsaná výchozí látka vzorce II se připraví tímto způsobem: Surový olejovitý (10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-yl)methylamin (připravený podle citované literatury) (17,8 g) se rozpustí ve 180 ml benzenu, přidá se 9,7 g N,N-dimethylacetamidu a k získané směsi se za míchání zvolna přikape roztok 12,6 g chloracetylchloridu v 15 ml benzenu. Směs se míchá 1 h při 50 až 60 °C, benzen se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 500 ml chloroformu, roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhlíči-

tanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek krystalisuje z benzenu. Filtrací se získá 20,5 g (83 %) N-(10,11-dihydro-5H-dibenzo/a,d/cyklohepten-5-ylmethyl)chloracetamidu (II), který taje při 135 až 137 °C.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

4-methylpiperazinoacetamid dibenzo/a,d/cykloheptenové řady vzorce I



(I)

a jeho dihydrochlorid.