

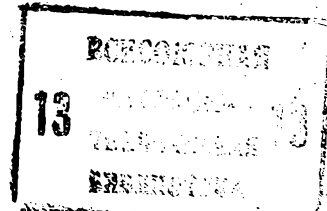


4(51) C 07 D 491/04, 487/04,
C 07 D 495/04 // A 61 K 31/55

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

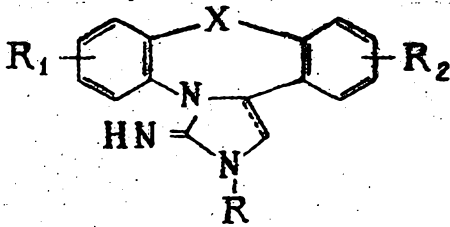
К ПАТЕНТУ



- (21) 3484887/23-04
- (22) 31.08.82
- (31) Р 3134672.3
- (32) 02.09.81
- (33) ФРГ
- (46) 07.05.85. Бюл. № 17
- (72) Герхард Вальтер, Клаус Шнейдер, Карл-Гейн Вебер и Армин Фюгнер (ФРГ)
- (71) Берингер Ингельгейм КГ (ФРГ)
- (53) 547.781/.785(088.8)
- (56) 1. Эрнст Мутшлер. Arzneimittelwirkungen. "Виссеншафтliche форлагсаншталь Штутгарт", ФРГ, 1981.

2. W.L. Matier et al. Synthesis and biological properties of 2-amino-4-aryl-2-imidazolines. - Journal of medical Chemistry", 1973, 16/8, s.901-908.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗИМИДАЗОАЗЕПИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
- (57) Способ получения производных дибензимидазоазепина общей формулы



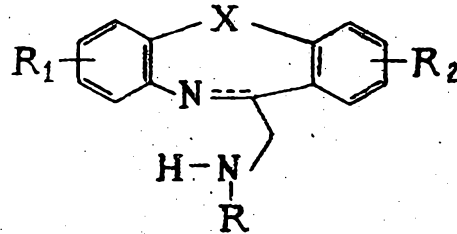
где R - метил, этил, изопропил или аллил;

R₁ - водород или метил;

R₂ - водород, метил или хлор;

X - кислород, сера или метилен;

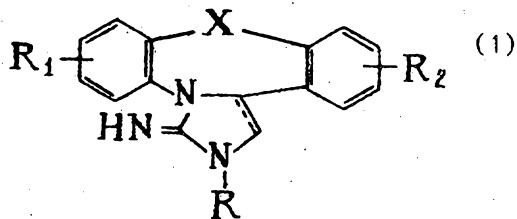
пунктирная линия означает наличие простой или двойной связи; или их гидробромидов или гидрохлоридов, отличающийся с тем, что соединение общей формулы



где пунктирная линия, радикалы R, R₁, R₂ и X имеют

указанные значения, подвергают взаимодействию с бромцианом в среде органического растворителя с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлорида или гидробромида.

Изобретение относится к способу получения новых производных азепина, обладающих ценными фармакологическими свойствами, в частности к способу получения производных дибензимидазоазепина общей формулы



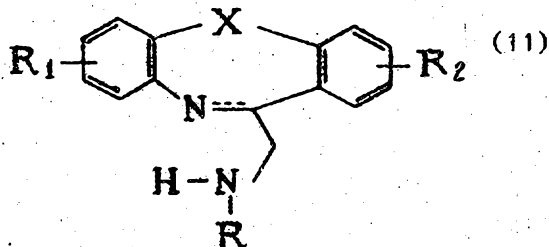
где R - метил, этил, изопропил или аллил;
 R₁ - водород или метил;
 R₂ - водород, метил или хлор;
 X² - кислород, сера или метилен, пунктирная линия означает наличие простой или двойной связи, или их гидрохлоридов или гидробромидов, обладающих ценными фармакологическими свойствами, в частности антиаллергической активностью.

Известно применение натриевой соли хромоглициновой кислоты (интал) в качестве средства с высокой антиаллергической активностью [1].

Известен способ получения иминопроводных гетероциклических соединений путем циклизации соответствующего аминопроводного бромцианом в среде органического растворителя, например тетрагидрофурана [2].

Цель изобретения - способ получения новых производных азепина общей формулы (1), обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных дибензимидазоазепина формулы (1), соединение общей формулы



где пунктирная линия, радикалы R, R₁, R₂ и X имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с бромцианом в среде органического растворителя с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлорида или гидробромиды.

Пример 1. Гидробромид 2-метил-3-имино-1,2,9,13 б-тетрагидро-3-Н-добенз(с, f) имидазо (1,5-а)азепина (соединение 1).

Размешивая, к суспензии 7,15 г (0,03 моль) 6-метиламинометил-6,11-дигидро-5Н-добенз (b, e)азепина (формулы II; R₁ и R₂ = H; R = -CH₃; X = -CH₂-; пунктирная линия - простая связь) в 70 мл абсолютного этанола прибавляют раствор 3,2 г (0,03 моль) бромциана в 8 мл абсолютного тетрагидрофурана. При слегка экзотермической реакции образуется раствор, который перемешивают еще при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем к реакционному раствору прибавляют простой эфир. Образовавшиеся кристаллы отсасывают и сушат.

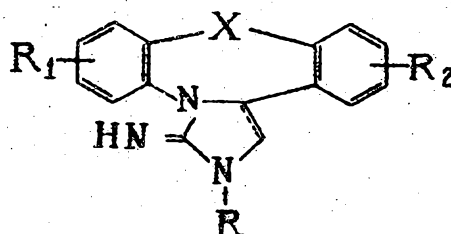
Выход 8,6 г (83% от теоретического); т.пл. 247-250°C. После перекристаллизации из смеси метанола и уксусного эфира целевой продукт имеет т.пл. 247-250°C.

Пример 2. Гидробромид 2-метил-3-имино-2,3-дигидро-9Н-добенз(с, f)-имидазо (1,5-а)азепина (соединение 2).

К раствору 44,4 г (0,188 моль) 6-метиламинометил-морфантридина (формула II; пунктирная линия = двойная связь; R₁ и R₂ = H; R = -CH₃; X = CH₂), размешивая и охлаждая льдом, по каплям прибавляют раствор 19,93 г (0,188 моль) бромциана в 140 мл абсолютного тетрагидрофурана. Реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре и затем прибавляют уксусный эфир. Образовавшиеся кристаллы отсасывают и сушат.

Выход 49,5 г (77% от теоретического); т.пл. 287-289°C. После перекристаллизации из смеси этанола и уксусного эфира целевой продукт имеет т.пл. 291-293°C.

Аналогично получают соединения 3-16, сведенные в табл.1.



Т а б л и ц а 1

Соединение	R	R ₁	R ₂	X	Пунктирная линия	Точка плавления, °C	Выход, % от теоретического
1	2	3	4	5	6	7	8
3	-C ₂ H ₅	H	H	-CH ₂ -	Простая связь	213-216	64,2
4	-изо-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ -	То же	230-233 (из ацетонитрила, простого эфира), HBr	59,7
5	-CH ₃	H	H	-O-	"	297-300 (из спирта, уксусного эфира), HCl	44,4
6	-CH ₃	H	H	-S-	"	204-206 (из спирта, уксусного эфира), HBr	51,7
7	-C ₂ H ₅	H	H	CH ₂ -	Двойная связь	297-282 разлож. (из метанола, простого эфира), HBr	63,5
8	Аллил	H	H	-CH ₂ -	Двойная связь	244-245 (из метанола, простого эфира), HBr	56,3
9	-изо-C ₃ H ₇	H	H	-CH ₂ -	То же	291-294 (из ацетонитрила), HBr	69,8
10	-CH ₃	H	H	-O-	"	296-299 (из метанола, уксусного эфира), HBr	60,9
11	-CH ₃	H	H	-S-	"	314-317 разлож. (из метанола, уксусного эфира), HBr	52,6

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
12	-CH ₃	6-CH ₃	H	-O-	"-	303-305 (из метанола, уксусного эфира)	63,7
13	-CH ₂	6-CH ₃	H	-S-	"-	327-328 (из метанола, уксусного эфира)	71,8
14	-CH ₃	6-CH ₃	12-CH ₃ -S-		"-	295-297 (из метанола, уксусного эфира)	47,2
15	-CH ₃	6-CH ₃	H	-O-	Простая связь	257-259 (из метанола, уксусного эфира)	69,0
16	-CH ₃	6-CH ₃	12-Cl	-O-	То же	288-298 (из метанола, уксусного эфира)	49,9

Опыты по исследованию антиаллергической активности проводят на аллергизированных крысах после пассивной сенсibilизации животных антителами и последующей провокации антигена. Таким образом вызывают пассивную кожную анафилаксию. Данные по антиаллергической активности новых соединений и известного продукта сведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Соединение	Антиаллергическая активность, ЭД ₅₀ , мг/кг (орально)	Соединение	Антиаллергическая активность, ЭД ₅₀ , мг/кг (орально)
1	2,3	10	5,9
2	1,1	11	4,3
3	3,2	12	3,9
4	2,4	13	2,9
5	5,1	14	4,0

Продолжение табл. 2

Соединение	Антиаллергическая активность, ЭД ₅₀ , мг/кг (орально)	Соединение	Антиаллергическая активность, ЭД ₅₀ , мг/кг (орально)
6	4,7	15	2,2
7	3,8	16	1,9
8	2,7	Инталь	10,0
9	2,0	(известный)	

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что новые соединения являются более активными (максимальная эффективная доза ЭД₅₀ = 5,9 мг/кг), чем известное.

Опыты по изучению антигистаминной активности проводят на крысах, у которых путем внутрикожной инъекции гистамина вызывают волдырь. После экстравазации синего красителя Эвенса в кожу определяют объем волдыря. Результаты опытов сведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Соединение	Антигистаминная активность, ЭД ₅₀ , мг/кг		ЛД ₅₀ , мг/кг
	Внутривенно	Через рот	Через рот (мышь)
2	0,07	2,7	280

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получать новые производные азепина общей формулы (1), обладающие ценными фармакологическими свойствами, в частности антиаллергической активностью.

Составитель Н. Нарышкова

Редактор А. Шенкина

Техред М.Пароцай

Корректор В. Бутыга

Заказ 2743/46

Тираж 384

Подписное

ВНИИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал НИИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4