



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

(11) 955860

К П А Т Е Н Т У

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 25.07.80 (21) 2950853/23-04

(23) Приоритет - (32) 02.08.79

(31) Р 2931398.2 (33) ФРГ

Опубликовано 30.08.82. Бюллетень №32

Дата опубликования описания 30.08.82

(51) М. Кл. 3

С 07 D 313/08
//А 61 К 31/335

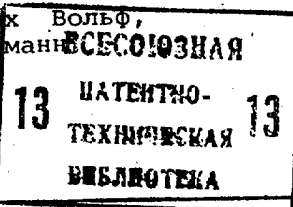
(53) УДК 547.816.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Хайнрих-Вильгельм Олендорф, Клаус-Ульריך Вольф,
Вильгельм Каупманн и Хеннинг Хайнеманн
(ФРГ)

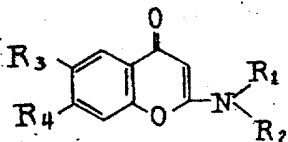
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Кали-Хеми Фарма ГмбХ"
(ФРГ)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
3-АМИНО-1-БЕНЗОКСЕПИН-5/2Н/-ОНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых соединений - произ-
водных 3-амино-1-бензоксепин-5/2Н/-
она формулы



где R_1 и R_2 - независимо друг от дру-
га в каждом отдельном случае водород,
 C_1-C_5 -алкил, который в конце цепи мо-
жет иметь незамещенный фенильный ос-
таток или C_2-C_5 -алкил, который в кон-
це цепи может быть замещен метокси-
группой, или один из двух радикалов
 R_1 и R_2 - водород или C_1-C_5 -алкил,
а другой - C_2-C_5 -алкил, замещенный в
конце цепи группой NR_5R_6 , где R_5 и
 R_6 - независимо друг от друга в каж-
дом отдельном случае водород или C_1-
 C_5 -алкил, или алкильные группы R_1 и
 R_2 вместе с N-атомом, с которым они
связаны, образуют пиперидиновое,
морфолиновое, пирролидиновое или
 N^1 -бензилпиперазиновое кольцо, R_3 и
 R_4 - независимо друг от друга в каж-
дом отдельном случае водород или га-

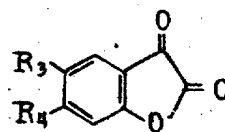
логен, C_1-C_4 -алкил или C_1-C_4 -алкокси-
группа, или один из двух радикалов
 R_3 и R_4 - нитрогруппа, а другой - во-
дород, или их солей.

Эти соединения обладают ценными
физиологическими активными свойст-
вами, в частности хорошо воздейст-
вуют на моторику желудка.

Способ основан на известной реак-
ции взаимодействия галогензамещенного
гетероциклического кольца, например
фурана, с первичным амином с получе-
нием аминзамещенного гетероцикли-
ческого кольца [1].

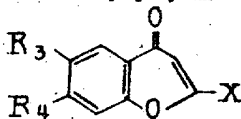
Цель изобретения - получение новых
производных 3-амино-1-бензоксепин-
-5/2Н/-она формулы (1), обладающих
биологически активными свойствами.

Поставленная цель достигается
согласно способу, заключающемуся в
том, что соединения формулы

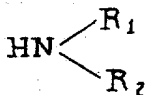


(11)

где R_3 и R_4 имеют указанные значения, или соединение формулы



где R_3 и R_4 имеют указанные значения; X - хлор или бром, подвергают взаимодействию с амином формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, в среде органического инертного растворителя при температуре от -20°C до температуры кипения реакционной среды и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли, или при необходимости соль переводят в основание.

Взаимодействию производных 2,3,4,5,-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона формулы (II) с амином может благоприятствовать добавка каталитических количеств неорганических или органических кислот, например, соляной, серной, *p*-толуолсульфокислоты или муравьиной. В качестве инертных органических растворителей используют, например, хлороформ, дихлорметан, бензол или толуол. Реакцию проводят в интервале температур $0-150^\circ\text{C}$. Взаимодействие улучшается при удалении образующейся во время реакции воды.

При взаимодействии соединения формулы (III) с амином в качестве инертного растворителя используют например, хлороформ, дихлорметан, диметилформамид, диоксан или тетрагидрофуран. Процесс проводят при интервале температур от -20 до $+50^\circ\text{C}$, при этом реакцию проводят предпочтительно в присутствии органического основания, например триэтиламина, или избыточно-45 го количества применяемого амина.

Соединения формулы (III) можно получить взаимодействием производного 2,3,4,5,-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона формулы (II) с соответствующим50 галогенангидридом кислоты. В качестве галогенангидридов кислоты применяют галогениды окиси фосфора, тригалогениды фосфора, тионилхлорид или оксалилхлорид.

Пример 1. Раствор 88 г ($0,5$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона и на кончике шпателя *p*-толуолсульфокислоты в 750 мл60 толуола, перемешивая, смешивают с 44 г ($0,5$ моль) *N,N*-диметилендиэтиламина и затем при комнатной температуре продолжают перемешивать до окончания реакции. Полученный после

сгущения раствора остаток отсасывают и перекристаллизовывают из бензола с лигроином. Получают 108 г (88% от теорет.) 3- β -диметиламиноэтиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-она с температурой текучести $100-101^\circ\text{C}$.

Пример 2. Раствор 17,6 г ($0,1$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5,диона и на кончике шпателя *p*-толуолсульфокислоты в 200 мл дихлорметана, перемешивая, смешивают с 6 г ($0,1$ моль) изопропиламина и затем при комнатной температуре продолжают перемешивать до окончания реакции. Полученный после сгущения раствора остаток отсасывают и перекристаллизовывают из бутилацетата. Получают 13,5 г (62% от теорет.) 3-изопропиламино-1-бензоксепин-5/2H/-она с температурой текучести $150-152^\circ\text{C}$.

Пример 3. В кипящий раствор 52,8 г ($0,3$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона и на кончике шпателя *p*-толуолсульфокислоты в 225 мл толуола при перемешивании вводят диметиламин. Образующуюся воду отделяют на водоотделителе. После окончания реакции раствор сгущают, полученный остаток отсасывают и перекристаллизовывают из хлороформа с эфиром. Получают 42 г (69% от теорет.) 3-диметиламино-1-бензоксепин-5/2H/-она с температурой текучести $136-138^\circ\text{C}$.

Пример 4. В кипящий раствор 160 г ($0,9$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5,диона и 1 мл муравьиной кислоты в 500 мл дихлорметана при перемешивании вводят метиламин. Образующуюся воду отделяют на водоотделителе. После окончания реакции раствор охлаждают льдом, отсасывают 3-метиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он и перекристаллизовывают из метанола. Получают 140 г (81% от теорет.) соединения с температурой текучести $176-178^\circ\text{C}$.

Пример 5. В кипящий раствор 70,4 г ($0,4$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона в 400 мл хлороформа при перемешивании вводят аммиак. Образующуюся воду отделяют на водоотделителе. После окончания реакции раствор охлаждают, отсасывают 3-амино-1-бензоксепин-5/2H/-он и перекристаллизовывают из хлороформа. Выход составляет 60,5 г (86% от теорет.), температура текучести $196-200^\circ\text{C}$.

Пример 6. К раствору 35,2 г ($0,2$ моль) 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона в 200 мл дихлорметана добавляют 38,1 г ($0,3$ моль) оксалилхлорида. После 14 ч при комнатной температуре отсасывают растворитель, а остающееся масло дистил-

лируют. Переходящую при 150-170°C (3 мбар) фракцию, состоящую главным образом из 3-хлор-1-бензоксепин-5/2/-она, помещают в 100 мл хлороформа. Полученный раствор охлаждают льдом и по каплям при охлаждении смешивают с избытком пиперидина, растворенного в дихлорметане. Эту смесь перемешивают до окончания реакции при 0°C, затем реакционный раствор выливают на лед и отделяют органическую фазу, последнюю промывают водой, просушивают и упаривают. 3-пиперидино-1-бензоксепин-5/2/-он перекристаллизуют из эфира. Получают 19,3 г (40% от теорет., отнесенные к 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диону) соединения с температурой текучести 101-103°C.

Пример 7. Способом, описанным в примерах 1-6, с подобными выходами из 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона и β, β -диметил- γ -диметиламинопропиламина, m -бутиламина, бензиламина, морфолина, γ -диметиламинопропиламина, фенэтиламина, диэтиламина, пирролидина, β -метокси-метиламина, N -бензилпиперазина или трет. бутиламина получают соединения, представленные в табл. 1.

Инфракрасный спектр (CH_2Cl_2) 1605 cm^{-1} .

Пример 8. Способом, описанным в примерах 1-6, с подобными выходами из 2,3,4,5-тетрагидро-7-фтор-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-нитро-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7,8-дихлор-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметил-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-бром-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7,8-метокси-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-хлор-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-8-хлор-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-8-метил-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-этил-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-8-метил-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-7-хлор-8-метил-1-бензоксепин-3,5-диона, 2,3,4,5-тетрагидро-8-трет. бутил-1-бензоксепин-3,5-диона и метиламина, диметиламина или γ -диметиламинопропиламина получают соединения, представленные в табл. 2.

Пример 9. К охлажденному до -20°C раствору 242 г (1 моль) метилового эфира /2'-ацетат-4-хлор/-феноксиуксусной кислоты в 300 мл диметилформамида маленькими порциями при перемешивании добавляют 30,1 г (1 моль) гидрида натрия (80% в масле)

таким образом, чтобы температура не поднималась выше -10°C. После этого еще в течение 45 мин осуществляют перемешивание при -15°C, затем раствор осторожно выливают в ледяную воду и один раз экстрагируют толуолом. После подкисления водной фазы осаждаемый продукт отсасывают и перекристаллизуют из циклогексана с толуолом. Получают 126 г 2,3,4,5-тетрагидро-7-хлор-1-бензоксепин-3,5-диона с температурой текучести 131-134°C (60% от теорет.).

Пример 10. К раствору 28,7 г (0,1 моль) метилового эфира /2'-ацетил-4-бром/-феноксиуксусной кислоты в 150 мл сухого тетрагидрофурана по каплям при перемешивании добавляют 8,8 г (0,11 моль) трет.бутилата лития в 50 мл сухого тетрагидрофурана таким образом, чтобы температура поддерживалась в интервале 25-30°C. Затем суспензию выливают в 400 мл петролейного эфира и отсасывают осажденную соль лития 2,3,4,5-тетрагидро-7-бром-1-бензоксепин-3,5-диона. Эту соль вводят в смесь из 150 мл воды и 11 мл соляной кислоты (32%). Осажденный продукт отсасывают, растворяют в дихлорметане, раствор промывают насыщенным раствором поваренной соли, просушивают над сульфатом натрия, упаривают и остаток перекристаллизуют из циклогексана. Получают 11,7 г (46% от теорет.) 2,3,4,5-тетрагидро-7-бром-1-бензоксепин-3,5-диона с температурой текучести 110-112°C.

Пример 11. Способом, описанным в примерах 9 и 10, при применении гидрида натрия или трет.бутилата лития с подобными выходами из метилового эфира /2'-ацетил-4'-метил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-5'-метил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-5'-хлор/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-4'-фтор/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-4'-метокси/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-5'-метокси/-феноксиуксусной кислоты метилового эфира /2'-ацетил-4',5'-дихлор/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-4'-хлор-5'-метил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-4',5'-диметил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-5'-трет. бутил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-4'-этил/-феноксиуксусной кислоты, метилового эфира /2'-ацетил-феноксиуксусной кислоты и из других получают соединения, представленные в табл. 3.

Инфракрасный спектр CH_2Cl_2 : 1676, 1738 cm^{-1} .

Пример 12. Раствор полученного из 35,2 г 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-диона и оксалилхлорида описанным в примере 6 способом 3-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-она в 100 мл хлороформа охлаждают до -20°C и добавляют по каплям при охлаждении к избытку пиперидина, растворенному в дихлорметане. Смесь перемешивают при -20°C до окончания реакции, после чего выливают на лед и отделяют органическую фазу, которую промывают водой, высушивают и упаривают. Остаток, представляющий собой 3-пиперидино-1-бензоксепин-5/2H/-он перекристаллизовывают из эфира. В результате получают 22,1 г (46% от теорет. выхода в расчете на 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-3,5-дион) целевого продукта. Температура плавления $101-103^{\circ}\text{C}$.

Найдено, что вещества формулы (1) проявляют тормозящее и регулирующее действие при спазмах гладкой мускулатуры в желудочно-кишечном тракте при этом не имеется химических или фармакологических ссылок на побочные действия известных парасимпатиколитиков.

Описание фармакологических методов исследования.

1. Острая токсичность.

Острую Т-дневную токсичность устанавливали после разового применения натощак внутривенно на белой мыши - NMRI. Вычисление величины СД₅₀ осуществляли с помощью электронной обработки данных пробит-анализом.

2. Проверка перистальтики желудка

Для определения перистальтики желудка крысам, весом приблизительно 200 г, наркотизированным кетаминогидрохлоридом с ксилазином, в вену jugularis вводили катетер для сосудов, а в трахею - трахеальный катетер. В желудок заворачивали желудочный зонд, который через трехходовый кран соединяется с Statham датчиком давления (Р 23DB). Желудок на привратнике и на кадрии закрыт лигатурой. Затем желудок наполняли 3 мл 0,9%-ного раствора поваренной соли. Создаваемые желудком давления непрерывно регистрировались Watanabe-мультикордером (МС 641).

Для проведения опытов предпринимали стимуляцию перистальтических движений желудка длительным внутривенным влиянием 50 мг/кг/ч хлорида бария и измеряли появляющиеся амплитуды и частоты осуществляемых желудком волн давления (контрольные данные). Затем исследуемые вещества растворяли в физиологическом растворе поваренной соли или суспендировали в тилозе МН50, применяли внутривенно в дозе 20 мг/кг и определяли изменение амплитуды и частоты волн давления.

Анализ данных показывает, что вскоре после применения веществ формулы (1) происходит снижение перистальтических движений желудка, которое обнаруживается в отчетливом уменьшении амплитуд. Частота изменяется лишь в незначительной степени, что можно видеть на нижерасположенной таблице. Незначительная токсичность веществ обеспечивает их хорошую переносимость. Следующим преимуществом является наблюдаемое быстрое наступление действия.

Описанными методами были исследованы, например, следующие вещества:

- 15 А 3-метиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Б 3-метиламино-8-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он
- 20 В 3-изопропиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Г 3-амино-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Д 3-/-бутиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он
- 25 Е 3-фенэтиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Е 3-/-N-бензилпиперазино/-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Ж 3-морфолино-1-бензоксепин-5/2H/-он
- 30 З 3-/-метоксиэтиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он
- И 3-метиламино-8-метил-1-бензоксепин-5/2H/-он
- 35 К 3-метиламино-7-метил-1-бензоксепин-5/2H/-он
- Л 3-метиламино-8-трет.бутил-1-бензоксепин-5/2H/-он
- М 3-метиламино-7-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он
- 40 Н 3-метиламино-7-фтор-1-бензоксепин-5/2H/-он

Результаты исследований приведены в табл. 4.

Фармакологически наблюдаемые действия позволяют ожидать благоприятные результаты при различных спастических состояниях как в желудочно-кишечном тракте, так и в системе желчных путей человека.

50 Готовые лекарственные средства в качестве активного вещества содержат формулы (1) или их фармакологически переносимые соли в сочетании с обычными фармакологически переносимыми веществами-носителями и/или растворителями. Лекарственные средства можно применять орально или парентерально, изготавливают они в виде таблеток, капсул, сиропа, сухого порошка, инъекционных и вливаемых растворов или суспензий. Однако их можно также изготавливать в виде свеч. Обычно предпочитают орально применяемые препараты.

65 Дозировка лекарственных препаратов зависит от различных факторов,

например от вида и тяжести заболевания или от применяемого соединения. Обычно при оральном приеме достаточно единичной дозы от 1 до 50, в частности от 2 до 20 мг, чтобы получить удовлетворительные результаты.

Пример. Капсулы с 10 мг 3-метиламино-1-бензоксепин-5/2H/-она в качестве активного вещества.

Состав, ч.:

Активное вещество	10
Лактоза	65
Кукурузный крахмал (сухой)	40

Растворимый крахмал	4
Стеарат магния	1
	120

Способ изготовления.

Активное вещество перемешивают с лактозой и кукурузным крахмалом. Полученную смесь увлажняют 15%-ным водным раствором растворимого крахмала и гранулируют. Влажную массу протирают через сито 1,6 мм, просушивают на решетках при 40°C, а затем протирают через сито 1,0 мм. После перемешивания гранулята со стеаратом магния из полученной смеси получают капсулы по 120 мг так, что каждая капсула содержит 10 мг активного вещества.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Температура текучести, °C
3-/β, β-Диметил-γ-диметиламинопропил-амино/-1-бензоксепин-5/2H/-он	111-113
3-/н-Бутиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он	120-122
3-Бензиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он	157-160
3-Морфолино-1-бензоксепин-5/2H/-он	126-129
3-/γ-Диметиламинопропиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он	118-120
3-Фенэтиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он	180-182
3-Диметиламино-1-бензоксепин-5/2H/-он	95-96
3-Пирролидино-1-бензоксепин-5/2H/-он	118-122
3/β-Метоксиэтиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он	108-110
3-/N-Бензилпиперазино/-1-бензоксепин-2/2/-он	132-135
3-/Трет. Бутиламино/-1-бензоксепин-5/2H/-он	Масло

Т а б л и ц а 2

Соединение	Температура текучести, °C
1	2
3-Метиламино-7-фтор-1-бензоксепин-5/2H/-он (0,25 H ₂ O)	216-219
3-Метиламино-7,8-дихлор-1-бензоксепин-5/2H/-он	238-241

Продолжение табл. 2

1	2
3-Метиламино-7-нитро-1-бензоксепин-5/2H/-он	200
3-Метиламино-7,8-диметил-1-бензоксепин-5/2H/-он	218-222
3-Метиламино-7-бром-1-бензоксепин-5/2H/-он	200-202
3-Метиламино-7-метокси-1-бензоксепин-5/2H/-он	169-172
3-Метиламино-8-метокси-1-бензоксепин-5/2H/-он	211-214
3-Метиламино-7-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он	136-198
3-Метиламино-8-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он	204-208
3-Метиламино-7-метил-1-бензоксепин-5/2H/-он	178-180
3-Метиламино-7-этил-1-бензоксепин-5/2H/-он	181-183
3-Метиламино-8-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он	126-129
3-γ-Диметиламинопропиламино/-7-хлор-1-бензоксепин-5/2H/-он-гидрохлорид	206-208
3-Метиламино-7-хлор-8-метил-1-бензоксепин-5/2H/-он	229-234
3-Метиламино-8-метил-1-бензоксепин-5/2H/-он	182-184
3-Метиламино-8-трет.бутил-1-бензоксепин-5/2H/-он	195-196

Таблица 3

Соединение	Температура текучести, °C
1	2
2,3,4,5-Тетрагидро-7-метил-1-бензоксепин-3,5-дион	124-127
2,3,4,5-Тетрагидро-8-метил-1-бензоксепин-3,5-дион	97-98
2,3,4,5-Тетрагидро-8-хлор-1-бензоксепин-3,5-дион	152-154
2,3,4,5-Тетрагидро-7-фтор-1-бензоксепин-3,5-дион	138-140

Продолжение табл. 3

1	2
2,3,4,5-Тetraгидро-7-метокси-1-бензоксепин-3,5-дион	101-102
2,3,4,5-Тetraгидро-8-метокси-1-бензоксепин-3,5-дион	125-127
2,3,4,5-Тetraгидро-7,8-дихлор-1-бензоксепин-3,5-дион	168-170
2,3,4,5-Тetraгидро-7-хлор-8-метил-1-бензоксепин-3,5-дион	172-174
2,3,4,5-Тetraгидро-7,8-диметил-1-бензоксепин-3,5-дион	117-118
2,3,4,5-Тetraгидро-8-трет.бутил-1-бензоксепин-3,5-дион	Масло
2,3,4,5-Тetraгидро-7-этил-1-бензоксепин-3,5-дион	74-75
2,3,4,5-Тetraгидро-1-бензоксепин-3,5-дион	83-86
2,3,4,5-Тetraгидро-7-нитро-1-бензоксепин-3,5-дион	138-139

Т а б л и ц а 4

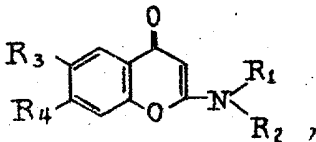
Вещества	Уменьшение амплитуды, %	Изменение частоты, %	СД ₅₀ внутрибрюшинно, мг/кг
1	2	3	4
А	56	-18	664
Б	58	-16	450
В	32	-2	544
Г	45	-12	544
Д	26	+36	442
Е	29	-7	Не известна
Е	31	+10	634
Ж	12	+17	650
З	46	+11	Не известна
И	55	+4	То же

•Продолжение табл. 4

1	2	3	4
К	75	+15	- " -
Л	92	+10	- " -
М	46	-1	- " -
Н	37	+1	- " -

Формула изобретения

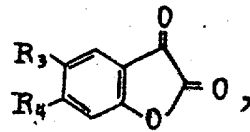
1. Способ получения производных 3-амино-1-бензоксепин-5-(2Н)-она формулы



где R_1 и R_2 - независимо друг от друга в каждом отдельном случае водород, C_1 - C_5 -алкил, который в конце цепи может иметь незамещенный фенильный остаток или C_2 - C_5 -алкил, который в конце цепи может быть замещен метоксигруппой, или один из двух радикалов R_1 и R_2 - водород или C_1 - C_5 -алкил, а другой - C_2 - C_5 -алкил, замещенный в конце цепи группой NR_5R_6 , где R_5 и R_6 - независимо друг от друга в каждом отдельном случае водород или C_1 - C_5 -алкил, или алкильные группы R_1 и R_2 вместе с N-атомом, с которым они связаны, образуют пиперидиновое, морфолиновое, пирролидиновое или N'-бензилпиперазиновое кольцо, R_3 и R_4 - независимо друг от друга в каждом отдельном случае водород или галоген, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкоксигруппа, или один из двух радикалов R_3 и R_4 - нитрогруппа, а другой - водород,

или их солей, отличающийся тем, что, соединение формулы

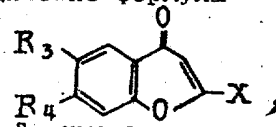
20



25

где R_3 и R_4 имеют указанные значения, или соединение формулы

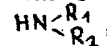
30



где R_3 и R_4 имеют указанные значения;

35

X - хлор или бром, подвергают взаимодействию с амином формулы



40

где R_1 и R_2 имеют указанные значения, в среде органического инертного растворителя при температуре от -20°C до температуры кипения реакционной среды и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли, или при необходимости соль переводят в основание.

45

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения. М., изд-во иностранной литературы, т.2, с.18.

Составитель И.Дьяченко

Редактор А.Лежнина

Техред М.Гергель

Корректор М.Шароши

Заказ 6496/78

Тираж 445

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

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