

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236680
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 01 09 82

(21) (PV 6355-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 09 81

(P 31 34 672.3)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.³

C 07 D 487/04

C 07 D 498/04

C 07 D 513/04

(72)

Autor vynálezu

WALTER GERHARD dr., BINGEN/RHEIN, SCHNEIDER CLAUS dr.,
INGELHEIM/RHEIN, WEBER KARL-HEINZ dr., FÜGNER ARMIN dr.,
GAU-ALGESHEIM (NSR)

(73)

Majitel patentu

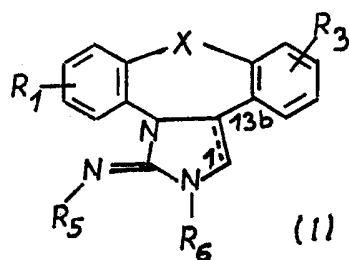
BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/RHEIN (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů imidazoazepinu, -oxazepinu nebo -thiazepinu

1

Vynález se týká nových heterocyklických sloučenin, o sobě známého způsobu jejich výroby, jejich použití jako léčiv a přípravy příslušných lékových forem

Nové sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

R₁ a R₃ které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom chloru,

R₅ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a

X představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu —CH₂—, a

2

přerušovaná čára označuje přítomnost buď jednoduché, nebo dvojné vazby.

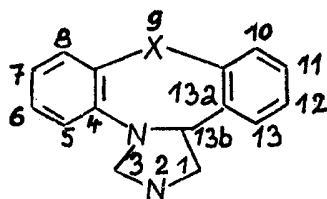
Sloučeniny obsahující asymetrický atom uhlíku se mohou vyskytovat jako racemáty nebo jako čisté enantiomery, popřípadě jako směsi obsahující různé podíly jednotlivých enantiomerů. Všechny tyto sloučeniny mohou existovat ve formě volných bází nebo adičních solí s kyselinami.

Alkylové, popřípadě alkenylové skupiny ve významu symbolu R₆ mohou být přímé nebo rozvětvené. V souladu s tím mají tyto alkylové skupiny následující vzorce:

- CH₃,
- C₂H₅,
- CH₂—CH₂—CH₃,
- CH(CH₃)₂,
- (CH₂)₃—CH₃,
- CH₂—CH(CH₃)₂,
- CH(CH₃)—C₂H₅,
- C(CH₃)₃,
- (CH₂)₄—CH₃,
- CH₂—CH₂—CH(CH₃)₂,
- CH₂—CH(CH₃)—C₂H₅,
- CH(CH₃)—CH₂—CH₃,
- CH₂—C(CH₃)₃,
- C(CH₃)₂—C₂H₅,
- CH(CH₃)—CH(CH₃)₂,
- (CH₂)₅—CH₃,

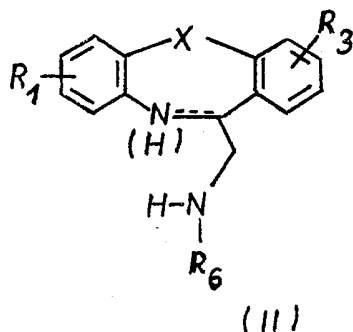
$-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$,
 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$,
 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$,
 $-CH-(CH_3)-(CH_2)_3-CH_3$,
 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_3$,
 $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$,
 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_3$,
 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$,
 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$,
 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$,
 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$,
 $-CH_2-CH(C_2H_5)_2$,
 $-CH(C_2H_5)-(CH_2)_2-CH_3$.

Označení jednotlivých poloh je uvedeno v následujícím vzorci



Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I je možno připravit níže uvedeným způsobem.

Diamin obecného vzorce II



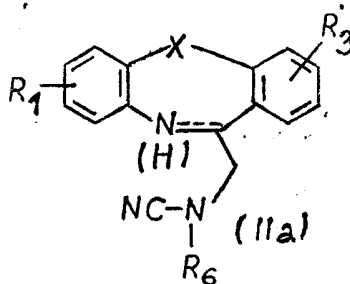
ve kterém

přerušovaná čára, symboly R_1 , R_3 , R_6 a X mají shora uvedený význam, se nechá reagovat s halogenkyanem, jako s bromkyanem.

Tímto způsobem se získají sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_5 znamená atom vodíku.

Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti ve směsi ethanolu a tetrahydrofuranu, lze ji však uskutečnit i v jiných rozpouštědlech, jako v alkoholech, chloroformu nebo uhlovodících, jako je toluen, xylen apod., popřípadě rovněž za přídavku pomocné báze, například uhličitanu draselného. Reakční teploty se mohou pohybovat v širokých mezích a mohou dosáhnout až teploty varu reakční směsi.

Při reakci sloučeniny obecného vzorce II například s bromkyanem se intermediárně tvoří sloučenina obecného vzorce IIa



ve kterém

přerušovaná čára, symboly R_1 , R_3 , R_6 a X mají shora uvedený význam, která tedy představuje vlastní výchozí látku pro cyklizační reakci. Není však nutno tyto intermediární sloučeniny izolovat, protože hladce dále reagují za vzniku žádaného finálního produktu.

Diaminy shora uvedeného obecného vzorce II jsou zčásti známy [viz J. Med. Chem. 13, 35 až 39 (1970) nebo britský patentní spis č. 1 229 252] nebo je lze připravit analogickým způsobem.

Z výsledných produktů obecného vzorce I, v němž R_5 znamená vodík, které lze získat shora popsaným postupem, je možno připravit odpovídající methylderiváty následující methylací působením vhodných methylhalogenidů nebo esterů sulfonové kyseliny, obecného vzorce V



R_5' znamená methylovou skupinu a

Y představuje atom halogenu nebo sulfoxyskupinu, jako tosyloxyskupinu nebo mesyloxyskupinu,

ve vhodném, výhodně v polárním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, a v přítomnosti báze, jako natriumhydridu.

Reakční produkty získané shora popsaným způsobem se izolují známými laboratorními metodami. Takto získané surové produkty je popřípadě možno čistit za použití speciálních metod, například sloupcové chromatografie, ještě dříve než se krystalují ve formě bází nebo vhodných solí.

Racemáty získané způsobem podle vynálezu je popřípadě možno obvyklým způsobem štěpit na enantiomery.

Z primárně vzniklých solí se popřípadě běžnými metodami získávají volné báze, z primárně vzniklých volných bází pak adiční soli s kyselinami.

K přípravě adičních solí s kyselinami se používají zejména ty kyseliny, které jsou vhodné k výrobě terapeuticky použitelných solí. Jako příklady takovýchto kyselin se uvádějí například:

halogenovodíkové kyseliny, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako

kyselina octová, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina salicylová, kyselina urethansulfonová, kyselina toluensulfonová, dále kyselina sírová a kyselina fosforečná.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou terapeuticky použitelné a představují mezi produkty pro výrobu terapeuticky použitelných látek. Tyto sloučeniny se při relativně nízké toxicitě vyznačují především dlouhotrvajícím antialergickým, antihistaminergním a antiserotoninergním účinkem, a dále brzdí shlukování krevních destiček. Terapeutická upotřebitelnost těchto nových sloučenin spočívá například v ošetřování reakcí vyvolaných uvolněním histaminu nebo serotoninu, Asthma bronchiale, alergické bronchitidy, alergické rýmy, alergického zánětu spojivek, jakož i alergických diathes. Pro terapeutické účely je zvláště významná ta okolnost, že popisované sloučeniny mají dobrý účinek při orálním podání. Účinnost při orálním podání je rovněž významnou předností popisovaných sloučenin oproti dvojsodné soli cromoclicinové kyseliny, což je rozsáhle používaný obchodní preparát k léčbě Asthma bronchiale a alergické bronchitidy.

Pro shora uvedené použití se sloučeniny podle vynálezu obvyklým způsobem zpracovávají za použití pomocných a nosných látek na obvyklé lékové formy, jako jsou například kapsle, tablety, dražé, roztoky a suspenze pro orální podání, aerosoly pro podání pulmonální, sterilní isotonické vodné

roztoky pro parenterální podání a krémy, masti, lotiony, emulze nebo spreje k lokální aplikaci.

Jednotková dávka při orálním podání činí pro dospělé zhruba 0,2 až 40 mg, s výhodou cca 0,5 až 10 mg. Při inhalaci se aplikují jednotkové dávky mezi 0,05 až 20, výhodně 0,2 až 5 mg, přičemž při této aplikaci se používají obvyklé preparáty, především dávkovací aerosoly a kapsle pro inhalaci prášků. Uvedené dávky je popřípadě možno aplikovat vícekrát denně.

K stanovení výše zmíněné účinnosti sloučenin podle vynálezu byly provedeny následující farmakologické testy:

a) Pokusy na alergizovaných krysách byly prováděny po pasivní sensibilizaci zvířat IgE-protilátkami a následující provokaci antigenem. Tímto způsobem je možno vyvolat pasivní kožní anafylaxi [GOOSE a spol. (1969): Immunology **16**, 749].

b) Antihistaminový účinek:

Popisované sloučeniny inhibují po orálním a intravenózním podání krysám, psům a opicím histaminový pupenec vyvolaný intrakutánní injekcí histaminu.

Kvantitativní vyhodnocení se provádí změněním pupence po extravasaci Evansovy modři do kůže.

Jako příklad účinnosti sloučenin podle vynálezu se uvádějí v následujícím přehledu hodnoty účinnosti jedné z důležitých látek podle vynálezu. Touto látkou je sloučenina z příkladu 2.

Pasivní kožní anafylaxe ED ₅₀ [mg/kg] (krysa per os)	intravenózně	Histaminový pupenec (krysa) per os	LD ₅₀ [mg/kg] (myš per os)
1,1	0,07	2,7	280

V následující části je uvedeno několik příkladů farmaceutických preparátů obsahujících účinné látky podle vynálezu.

Tablety

složení:

účinná látka obecného vzorce I	0,005 g
kyselina stearová	0,001 g
hroznový cukr	0,194 g

Inhalační aerosol

Složení:

účinná látka obecného vzorce I	1,00 dílu
sójový lecithin	0,20 dílu
směs hnacích plynů (Frigen 11, 12 a 114)	do 100,00 dílů

Shora uvedený preparát se s výhodou plní do aerosolových zásobníků s dávkovacím ventilem upraveným tak, že při jednom zdvíhu se uvolní dávka 0,5 mg. Pro jiné dávko-

vání se účelně používají preparáty s vyšším nebo nižším obsahem účinné látky.

Kapsle pro inhalaci

Účinnou látkou obecného vzorce I v mikronizované formě (velikost částic se v podstatě pohybuje mezi 2 a 6 μ m), popřípadě za přídavku mikronizovaných nosných látek, jako laktózy, se plní tvrdé želatinové kapsle. K inhalaci slouží obvyklé přístroje pro inhalaci prášků. Do každé kapsle se plní například mezi 0,2 a 20 mg účinné látky a 0 až 40 mg laktózy.

Mast

Složení:	g/100 g masti
účinná látka podle vynálezu	2,000
dýmavá kyselina chlorovodíková	0,011
pyrosiřičitan sodný	0,050

Složení:

g/100 g masti

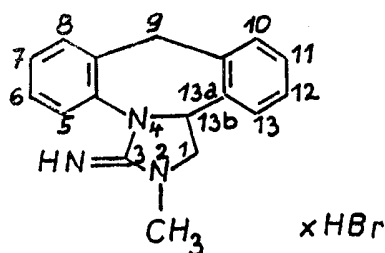
směs stejných dílů cetylalkoholu a stearylalkoholu	20,000
bílá vazelína	5,000
umělý bergamotový olej	0,075
destilovaná voda do	100,000

Shora uvedené složky se obvyklým způsobem zpracují na masť.

Vynález blíže objasňují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

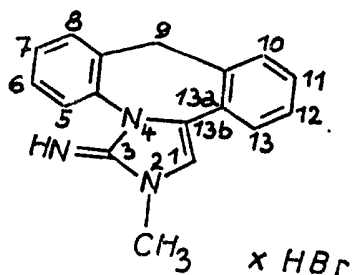
2-methyl-3-imino-1,2,9,13b-tetrahydro-3H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]-azepinhydrobromid



K suspenzi 7,15 g (0,03 molu) 6-methylaminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-azepinu (obecný vzorec II, R_1 a R_3 = vodík, R_6 = methyl, $X = -CH_2-$, přerušovaná čára = přítomnost jednoduché vazby) v 70 ml absolutního ethanolu se za míchání přidá roztok 3,2 g (0,03 molu) bromkvanu v 8 ml absolutního tetrahydrofuranu. Za mírné exotermní reakce vznikne roztok, který se ještě 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá ether, vyloučené krystaly se odsají a vysuší. Získá se 8,6 g (83 % teorie) produktu o teplotě tání 247 až 249 °C. Po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu taje analyticky čistý produkt při 247 až 250 °C.

Příklad 2

2-methyl-3-imino-2,3-dihydro-9H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]-azepinhydrobromid



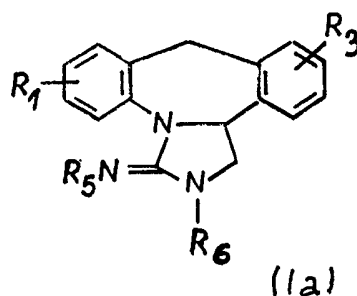
K roztoku 44,4 g (0,188 molu) 6-methylaminomethylmorfanthridinu (obecný vzorec II, přerušovaná čára = dvojná vazba,

R_1 a R_3 = vodík, R_6 = methyl, $X = -CH_2-$) se za míchání a chlazení ledem přikape roztok 19,93 g (0,188 molu) bromkvanu ve 140 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se ještě 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá ethylacetát. Vyloučené krystaly se odsají a vysuší. Výtěžek produktu činí 49,5 g (77 % teorie), teplota tání = 287 až 289 °C.

Analyticky čistý hydrobromid taje po překrystalování ze směsi ethanolu a ethylacetátu při 291 až 293 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladech 1 a 2 je možno z odpovídajících diaminů obecného vzorce II získat následující sloučeniny:

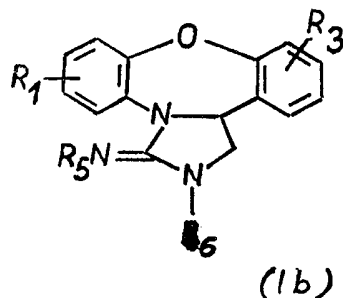
A. Tetrahydrosloučeniny, v nichž $X = -CH_2-$, tj. látky obecného vzorce Ia



a) 2-ethyl-3-imino-1,2,9,13b-tetrahydro-3H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]azepinhydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = ethyl) tající po krystalizaci z acetonitrilu při 213 až 216 °C.

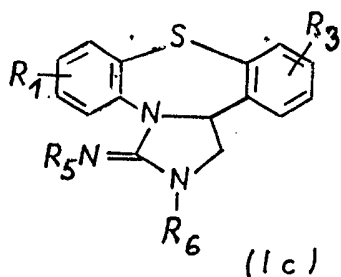
b) 2-isopropyl-3-imino-1,2,9,13b-tetrahydro-3H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]-azepinhydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = isopropyl) tající po krystalizaci ze směsi acetonitrilu a etheru při 230 až 233 °C.

B. Tetrahydrosoučiny, z nichž X = kyslík, tj. látky obecného vzorce Ib



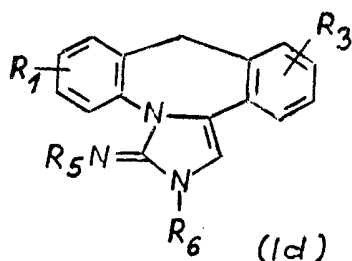
2-methyl-3-imino-1,2,9,13b-tetrahydro-dibenzo[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]-oxazepinhydrochlorid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = methyl) tající po krystalizaci ze směsi alkoholu a ethylacetátu při 297 až 300 °C.

C. Tetrahydrosoučiny, v nichž X znamená síru, tj. látky obecného vzorce Ic



2-methyl-3-imino-1,2,9,13b-tetrahydrodibenzo[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]-thiazepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = methyl) tající po krystalizaci ze směsi alkoholu a ethylacetátu při 2004 až 206 °C.

D. Dihydrosloučenininy, v nichž X znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, tj. látky obecného vzorce Id



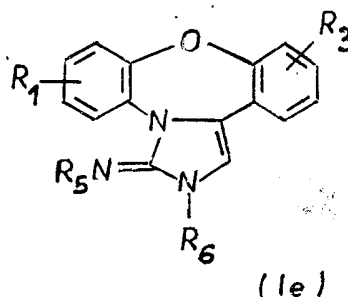
a) 2-ethyl-3-imino-2,3-dihydro-9H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = ethyl) tající po krystalizaci ze směsi methanolu a etheru za rozkladu při 279 až 282 °C.

b) 2-allyl-3-imino-2,3-dihydro-9H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) tající po krystalizaci ze směsi methanolu a etheru při 244 až 246 °C.

c) 2-isopropyl-3-imino-2,3-dihydro-9H-dibenzo[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = isopro-

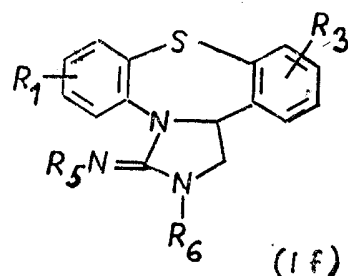
pyl) tající po krystalizaci z acetonitrilu za rozkladu při 291 až 294 °C.

E. Dihydrosloučenininy, v nichž X = kyslík, tj. látky obecného vzorce Ie



2-methyl-3-imino-2,3-dihydrodibenzo[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oxazepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = methyl) tající po krystalizaci ze směsi methanolu a ethylacetátu při 296 až 299 °C.

F. Dihydrosloučenininy, v nichž X znamená síru, tj. látky obecného vzorce If



2-methyl-3-imino-2,3-dihydro-dibenzo[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]thiazepin-hydrobromid (R_1 , R_3 a R_5 = vodík, R_6 = methyl) tající po krystalizaci ze směsi methanolu a ethylacetátu za rozkladu při 314 až 317 °C.

Shora popsány postupy je možno vyrobit rovněž sloučeniny uvedené v následujících tabulkách.

TABULKA I

Sloučeniny obecného vzorce I s dvojnou vazbou v poloze 1/13b

X	R ₁	R ₃	R ₅	R ₆	Fyzikální konstanty
—CH ₂ —	7-Cl	—H	—H	—CH ₃	t. t. 303—305 °C
—CH ₂ —	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—CH ₂ —	6-Cl	—H	—H	—C ₂ H ₅	
—O—	—H	—H	—H	—n-C ₄ H ₉	
—O—	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—O—	6-CH ₃	—H	—H	—C ₂ H ₅	
—O—	6-CH ₃	12-Cl	—H	—CH ₃	
—O—	6-Cl	—H	—H	—CH ₃	
—O—	6-Cl	11-CH ₃	—H	—CH ₃	t. t. 327—328 °C t. t. 295—297 °C
—O—	—H	—H	—H	—CH(CH ₃) ₂	
—O—	—H	12-Cl	—H	—CH ₃	
—O—	—H	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	—H	12-Cl	—H	—CH ₃	
—S—	—H	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	—H	—H	—H	—CH ₃	
—S—	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—S—	6-CH ₃	—H	—H	—C ₂ H ₅	
—S—	6-CH ₃	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	6-Cl	—H	—H	—CH ₃	

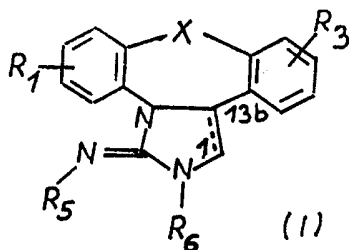
TABULKA II

Sloučeniny obecného vzorce I s jednoduchou vazbou v poloze 1/13b

X	R ₁	R ₃	R ₅	R ₆	Fyzikální konstanty
—CH ₂ —	—H	—H	—CH ₃	—CH ₃	t. t. 246—249 °C
—CH ₂ —	7-Cl	—H	—H	—CH ₃	t. t. 257—259 °C
—CH ₂ —	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—O—	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	t. t. 288—290 °C
—O—	6-CH ₃	—H	—H	—C ₂ H ₅	
—O—	6-CH ₃	12-Cl	—H	—CH ₃	t. t. 288—290 °C
—O—	6-Cl	—H	—H	—CH ₃	
—O—	6-Cl	11-CH ₃	—H	—CH ₃	
—O—	7-Cl	—H	—H	—CH ₃	
—O—	—H	12-Cl	—H	—CH ₃	
—O—	—H	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	—H	12-Cl	—H	—CH ₃	
—S—	—H	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	7-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—S—	6-CH ₃	—H	—H	—CH ₃	
—S—	6-CH ₃	—H	—CH ₃	—C ₂ H ₅	
—S—	6-CH ₃	12-CH ₃	—H	—CH ₃	
—S—	6-Cl	—H	—H	—CH ₃	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU.

Způsob výroby derivátů imidazoazepinu, -oxazepinu nebo -thiazepinu, obecného vzorce I



ve kterém

R_1 a R_3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom chloru,

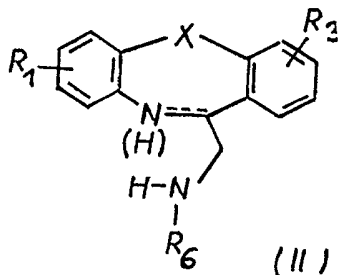
R_5 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a

X představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu $-\text{CH}_2-$, a

přerušovaná čára označuje přítomnost buď jednoduché, nebo dvojné vazby,

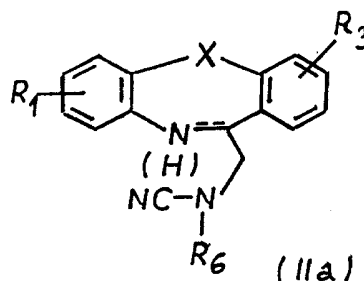
a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se diamin obecného vzorce II



ve kterém

přerušovaná čára a symboly R_1 , R_3 , R_6 a X mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s halogenkyanem, popřípadě se intermediárně vzniklá sloučenina obecného vzorce IIa



ve kterém

přerušovaná čára, symboly R_1 , R_3 , R_6 a X mají shora uvedený význam,

cyklizuje intramolekulární reakcí, přičemž shora uvedené reakce se provádějí při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem, v organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel, popřípadě v přítomnosti báze, načež se popřípadě k získání těch sloučenin obecného vzorce I, v němž R_5 představuje methylovou skupinu, shora připravená sloučenina obecného vzorce I, v němž R_5 znamená vodík, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R_5' znamená methylovou skupinu a

Y představuje atom halogenu nebo sulfoxyskupinu,

v polárním rozpouštědle v přítomnosti báze, a získaný racemát se popřípadě rozštěpí na enantiomery nebo/a se z primárně získané volné báze připraví adiční sůl s kyselinou nebo z primárně získané adiční soli s kyselinou volná báze.