



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1015829 A**

3(5D) С 07D 498/04; С 07D 513/04;  
А 61 К 31/415; А 61 К 31/55

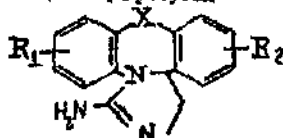
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

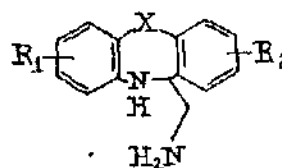
**РРФК**

К ПАТЕНТУ

- (21) 3252241/23-04  
(22) 05.03.81  
(31) Р 30089442  
(32) 08.03.80  
(33) ФРГ  
(46) 30.04.83. Бюл. № 16  
(72) Герхард Вальтер, Клаус Шнейдер,  
Карл-Гейнц Вебер и Армин Фюгнер (ФРГ)  
(71) "К.Х. Берингер Зон" (ФРГ)  
(53) 547.781.785.07(088.8)  
(56) 1. Potts K.T., Hirsch C. 1,2,4-  
-triazoles. XVIII. The synthesis of  
5H-s-triazolo [5,1-c]-s-triazole and  
its derivatives. - "J.Org.Chem.",  
1968. 33,143.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЗЕ-  
ПИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ, ИЛИ ЭНАНТИОМЕРОВ.  
(57) Способ получения производных  
азепина общей формулы



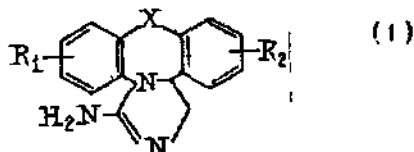
где  $R_1 = H, 7-Cl, R_2 = H$  при  $X = CH_2, O, S$ ;  
 $R_1 = H, 6-Cl, 6-CH_3, R_2 = H, 12-Cl$   
при  $X = O$ ;  
 $R_1 = H, R_2 = 12-Cl$  при  $X = O, S$ ;  
 $R_1 = 6-OCH_3, R_2 = H$  при  $X = S$ ,  
или их солей, отличающийся -  
с я тем, что соединение общей форму-  
лы



где  $R_1, R_2, X$  имеют указанные значения (19) **SU**  
подвергают взаимодействию с бромциа-  
ном в среде тетрагидрофурана с после-  
дующим выделением целевого продукта  
в свободном виде, в виде соли или  
энантиомеров.

(19) **SU** (11) **1015829 A**

Изобретение относится к способу получения новых производных азепина; в частности к способу получения производных азепина общей формулы



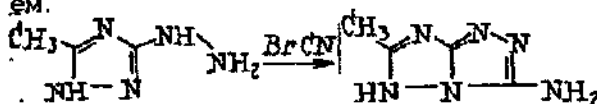
где  $R_1 = H, 7-Cl, R_2 = H$  при  $X = CH_2, O, S$ ;  
 $R_1 = H, 6-Cl, 6-CH_3, R_2 = H, 12-CH_3$   
 при  $X = O$ ;

$R_1 = H, R_2 = 12-Cl$  при  $X = O, S$ ;

$R_1 = 6-OCH_3, R_2 = H$  при  $X = S$ ,

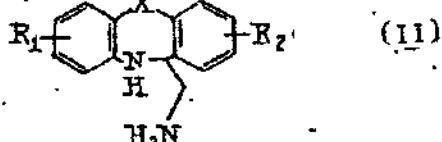
или их солей, обладающих фармакологическими свойствами.

Известен способ [1] получения 5H-5-триазоло-[5,1-c]-5-триазолов путем кипячения эквимолекулярного количества исходного 3-гидразино-5-триазола с  $BrCN$  в водном метаноле в течение 48 ч с последующим растворением образовавшегося после отгонки растворителя осадка в воде и нейтрализации раствора уксуснокислым натрием.



Цель изобретения - получение новых производных азепина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

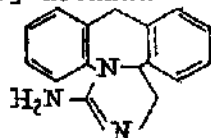
Поставленная цель достигается согласно способу получения производных азепина общей формулы (I), заключающемуся во взаимодействии соединения общей формулы



где  $R_1, R_2, X$  имеют вышеуказанные значения,

с бромцианом в среде тетрагидрофурана с последующим выделением целевого продукта в свободном виде, в виде соли или энантиомеров.

Пример 1. Гидробромид 3-амино-9,13b-дигидро-1H-добенз[с, f]имидазо[1,5-a]-азепина



6,72 г (0,03 моль) 6-аминометил-6,11-дигидро-5H-добенз[б, е]азепина растворяют в 60 мл этанола и, размешивая, каплями прибавляют раствор 3,18 г (0,03 моль) бромциана в 25 мл абсолютного тетрагидрофурана. Реакционную смесь в течение ночи размешивают при комнатной температуре, прибавляют 50 мл простого эфира и затем отсасывают кристаллы. Выход

7,8 г (78,9% от теоретического, точка плавления 284-286  $^{\circ}C$  ( $CH_3OH$ /уксусный эфир)).

Свободное основание, получаемое из гидробромид с помощью водного натрового щелока, имеет точку плавления 205-208  $^{\circ}C$  (ацетонитрил).

Для получения гидроклорида суспензию свободного основания в метаноле обрабатывают рассчитанным количеством эфирной соляной кислоты и затем добавлением простого эфира выделяют гидроклорид. Точка плавления 272-273  $^{\circ}C$  (метанол/простой эфир).

Аналогично получают следующие соединения:

I) гидроклорид 3-амино-7-хлор-9,13b-дигидро-1H-добенз[с, f]-имидазо-[1,5-a]азепина; выход: 75%, точка плавления 325-329  $^{\circ}C$ , разложение (спирт);  
 II) гидробромид 3-амино-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо[1,5-d](1,4)-оксазепина; выход: 72,5%; точка плавления 261-264  $^{\circ}C$  (спирт/уксусный эфир);

III) гидробромид 3-амино-12-хлор-1,13b-дигидро[б, f]имидазо[1,5-c](1,4)-оксазепина; выход 76%; точка плавления 300  $^{\circ}C$  (ацетонитрил/уксусный эфир);

IV) гидробромид 3-амино-7-хлор-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо-[1,5-d](1,4)-оксазепина; выход 78,2%; точка плавления 297-300  $^{\circ}C$  (спирт/простой эфир);

V) гидробромид 3-амино-6-хлор-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо[1,5-c](1,4)-оксазепина; выход 75,5%; точка плавления 282-284  $^{\circ}C$  (метанол/простой эфир);

VI) гидробромид 3-амино-6-метил-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо-[1,5-a](1,4)-оксазепина; выход 72,8%; точка плавления 187-189  $^{\circ}C$ ;

VII) гидробромид 3-амино-12-метил-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо-[1,5-d](1,4)-оксазепина; выход 78,5%; точка плавления 309-312  $^{\circ}C$ ;

VIII) малеат 3-амино-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо[1,5-d](1,4)-тиазепина; выход 70,5%; точка плавления 236  $^{\circ}C$ , разложение;

IX) гидробромид 3-амино-7-хлор-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо[1,5-d](1,4)-тиазепина; выход 74,5%; точка плавления 301-305  $^{\circ}C$ , разложение;

X) гидробромид 3-амино-12-хлор-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо-[1,5-d](1,4)-тиазепина; выход 72%; точка плавления 358-361  $^{\circ}C$ , разложение (метанол/уксусный эфир);

XI) гидробромид 3-амино-6-метокси-1,13b-дигидро-добенз[б, f]имидазо-[1,5-d](1,4)-тиазепина; выход 71%; точка плавления 291-293  $^{\circ}C$ .

Пример 2. Гидроклорид (-)-3-амино-9,13b-дигидро-1H-добенз[с, f]-имидазо[1,5-a]азепина и (+)-3-амино-9,13b-дигидро-1H-добенз[с, f]имидазо[1,5-a]азепина.

36,5 г (0,146 моль) рацематического основания 3-амино-9,13 $\beta$ -дигидро-дибенз[с, f]имидазо[1,5-а]азепина и 55,1 г (0,164 моль) дибензоил-L (+)винной кислоты растворяют в 1 л метанола. При охлаждении образуется осадок, который отсасывают. Получаемые кристаллы перекристаллизовывают из метанола до достижения постоянных точки плавления и показателя вращения. Точка плавления 150-152°C;  $[\alpha]_D^{25}$  200 (с = 1, метанол). Выделившееся обычным образом основание растворяют в метаноле и с помощью эфирной соляной кислоты переводят в гидрохлорид. Точка плавления 266-269°C,  $[\alpha]_D^{25}$  285 (с = 1; спирт). Аналогично получают (+) энантиомер при применении дибензоил-D-(-)винной кислоты. Гидрохлорид имеет точку плавления 266-269°C,  $[\alpha]_D^{25}$  +285 (с = 1; спирт). При относительно низкой токсичности новые производные азепина отличаются продолжительными противоаллергическим, противогистаминным и противосеротонинным действиями, кроме того, они задерживают скопление кровяных пластинок. Терапевтическими возможностями применения новых соединений являются, например, лечение реакций, вызываемых путем высвобождения гистамина или серотонина, бронхиальная астма, аллергические бронхит, ринит, конъюнктивит или диатезы. Особенное значение для терапевтических целей имеет хорошее оральное действие соединений.

Оральное действие является также значительным преимуществом по сравнению с динатриевой солью бромоглицериновой кислоты, являющейся торговым продуктом для лечения бронхиальной астмы и аллергического бронхита.

5 Для определения активности новых соединений проводились опыты на аллергизированных крысах после пассивной сенсibilизации животных с анти-телами иммун-глобулина Е с последующей антигенпровокацией. Таким образом вызывались пассивная кожная анафилаксия (ПКА) и пассивная анафилаксия (ПАЛ).

15 Антианафилактическое действие новых соединений подтверждалось на собаках, у которых проявляется повышенная чувствительность кожи к антигену аскарида.

20 Антигистаминическое и антисеротонинное действия подтверждались тем, что после внутривенной дачи или дачи через рот соединения тормозят у крыс, собак и обезьян полученные путем внутривенной инъекции гистамина волдыри. Определение количества осуществлялось путем измерения волдыря после экстравазации красителя в кожу.

25 Антисеротонинное действие доказывалось активностью относительно отека лапы крысы, вызываемого серотонином.

30 Результаты опытов приведены в 35 таблице.

Соединение	ПКА ЕД <sub>50</sub> , мг/кг (крыса; через рот)	ПАЛ ЕД <sub>50</sub> , мг/кг (кры- са; внутри- венно)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг (мышь; через рот)
Гидробромид (пример 1)	6	0,052	325
I	0,96	-	-
II	1,1	-	340
III	2,5	-	-
X	5,4	-	-

Составитель Н. Подхалюзина

Редактор А. Лежнина Техред М. Гергель

Корректор Е. Рошко

Заказ 3238/53

Тираж 418

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

