

(19)



**REPUBLIKA SLOVENIJA**  
**Urad RS za intelektualno lastnino**

(10) **SI 8110568 A8**

(12)

## **PRENEŠENI PATENT**

(21) Številka prijave: **8110568**

(51) MPK<sup>6</sup>: **C07D 498/04**, C07D 513/04,  
C07D 487/04, A61K 31/55

(22) Datum prijave: **05.03.1981**

---

(60) Patent pri ZZZP: **YU 568/81, 05.03.1981 (31.10.1983)**  
**YU 42557**

(45) Datum objave: **30.06.1997**

(30) Prednost: **08.03.1980 DE 3008944**

(72) Izumitelj: **WALTHER GERHARD, 6530 Bingen, DE;**  
**SCHNEIDER CLAUS S., 6507 Ingelheim, DE;**  
**WEBER KARL-HEINZ, 6535 Gau-Algesheim, DE;**  
**FUEGNER ARMIN, 6535 Gau-Algesheim, DE**

(73) Nosilec: **C.H. BOEHRINGER SOHN, 6507 Ingelheim am Rhein, DE**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI**

---

(54) **POSTOPEK ZA PRIPRAVO NOVIH DIBENZIMIDAZOAZEPINOV**

**SI 8110568 A8**

Postopek za pripravo novih  
dibenzimidazoazepinov

Področje tehnike, v katero spada izum

(MPK C 07 D 487/04; C 07 D 498/04; C 07 D 513/04  
in A 61 K 31/35)

Izum spada v področje organske sinteze in se nanaša na postopek za pripravo novih dibenzimidazoazepinov, ki so uporabni v farmacevtski industriji kot učinkovine za pripravo zdravil z antialergičnim, antihistaminergičnim in antiserotoničnim učinkom.

Tehnični problem

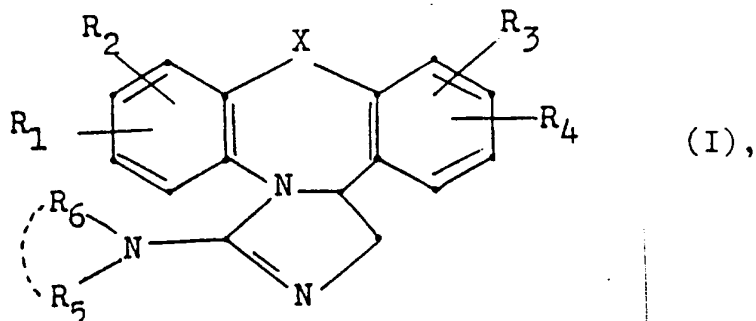
Tehnični problem, ki ga rešuje pričujoči izum, je ugotovitev tehnološko naprednega postopka za pripravo novih dibenzimidazoazepinov, pri katerem bi dobili te spojine z dobrimi dobitki in čistoto.

Stanje tehnike

V smislu izuma dobljeni dibenzimidazoazepini so nove spojine in doslej v literaturi niso bile opisane niti same, niti postopki za njihovo pripravo.

Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Novi dibenzimidazoazepini ustrezajo formuli



v kateri pomenijo

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  in  $R_4$  vodik, halogen, alkil ali alkoksi z vsakič  
1 do 6 atomi ogljika,

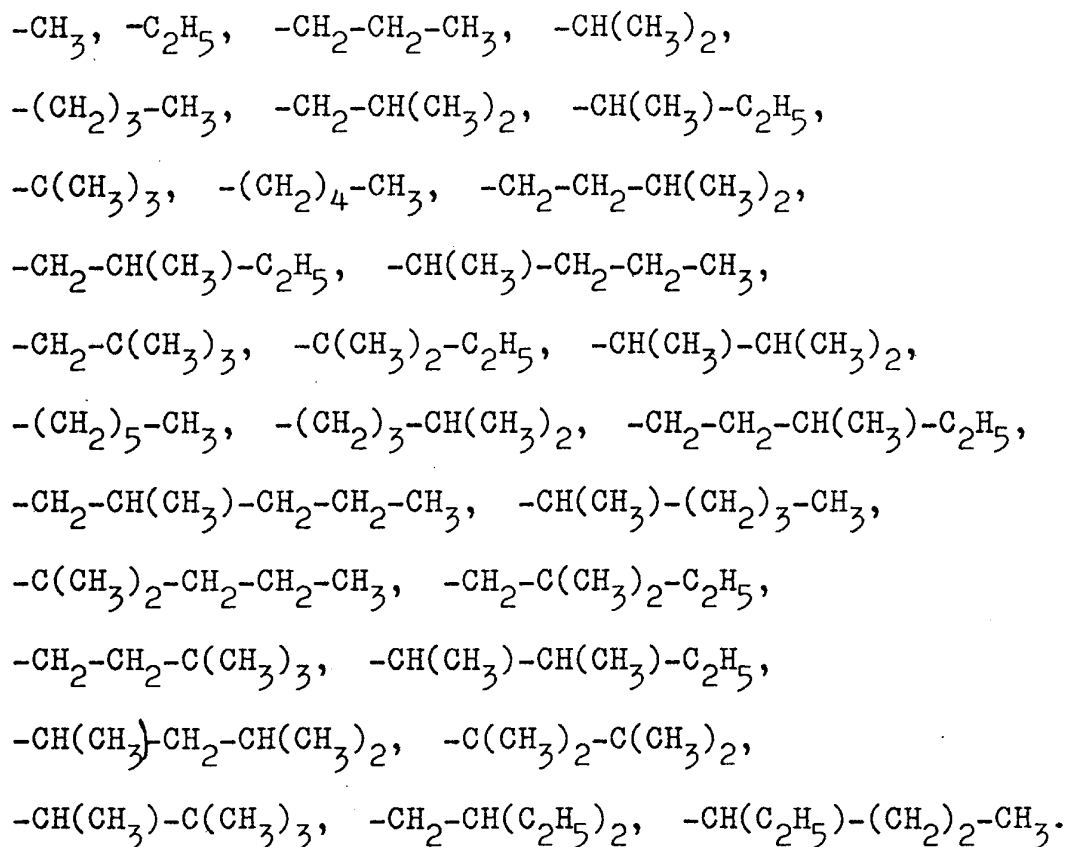
$R_5$  in  $R_6$  vodik, alkil z 1 do 6 atomi ogljika, alkenil s  
3 do 6 atomi ogljika,

$R_5$  in  $R_6$  tudi skupaj z atomom dušika pirolidino, piperidino  
ali morfolino ostanek in

X stoji za O, S ali  $CH_2$ .

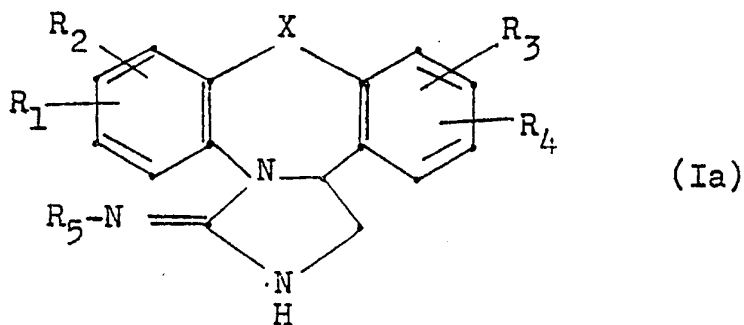
Spojine lahko nastopajo kot racemati ali kot čisti enantiomeri oz. kot zmesi z različnimi deleži enantiomerov, vsakokrat v obliki prostih baz ali kislinskih adicijskih soli.

Ostanki  $R_1$  do  $R_4$  oz.  $R_5$  in  $R_6$  so lahko enaki ali različni. Alkilne, alkoksilne oz. alkenilne skupine so lahko nerazvejene ali razvejene. Potemtakem imajo alkilni ostanki sledeče formule:

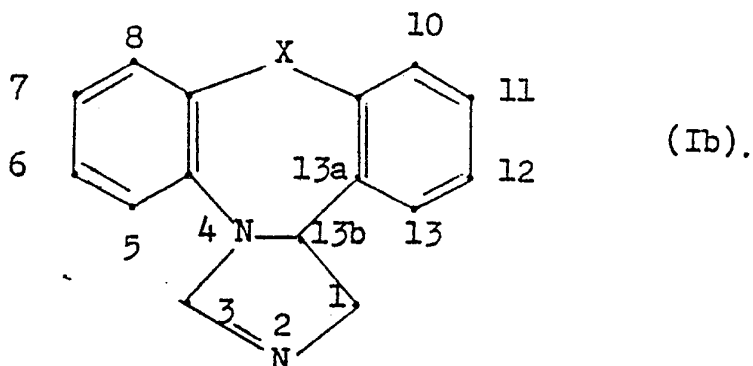


Alkoksilni ostanki lahko vsebujejo ista ogljikova ogrodja.

Kot ciklični derivati gvanidina so lahko spojine s formulo I (če  $\text{R}_6$  in v danem primeru  $\text{R}_5$  pomeni vodik) tudi v tautomerni obliki

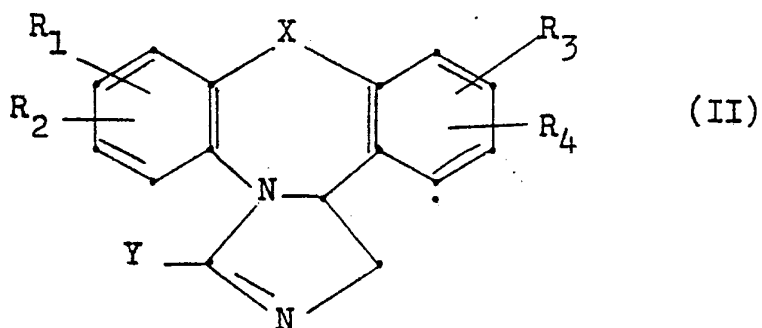


Označenje leg je navedeno v sledeči formuli



Za pripravo spojin s formulo I/Ia uporabimo sledečo metodo:

Presnova spojine s splošno formulo



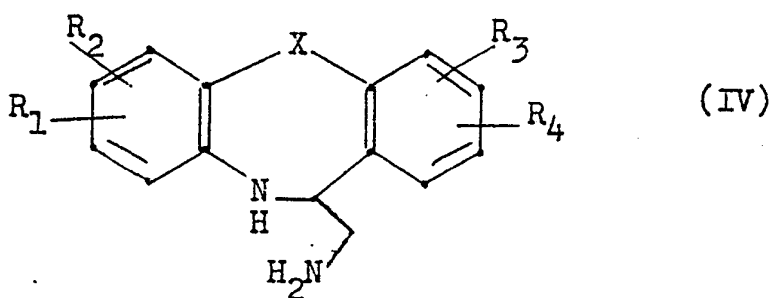
(Y je halogen, npr. klor, alkoksi ali alkiltio)  
za aminom s formulo



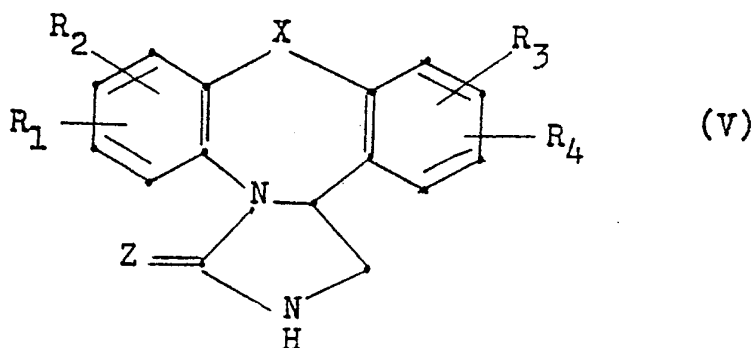
Presnova se vrši v talini ali ob dodatku običajnih topil (npr. alkoholov, ketonov, etrov, alifatskih ali aromatskih ogljikovodikov), v danem primeru v avtoklavu.

Tudi amini III se lahko rabijo kot reakcijski mediji. Presnovo izvedemo na splošno pri temperaturah do vrelišča topila.

Izhodne snovi s formulo II lahko dobimo analogno metodam, znanim iz literature; v primeru, da je Y halogen, so dostopne npr. s presnovo diaminov s formulo



z difunkcionalnimi derivati ogljikove kisline, kot fosgenom, estri klorogljikove kisline ali N,N'-karbonildiimidazolom, v ustrezne 3-okso spojine s formulo

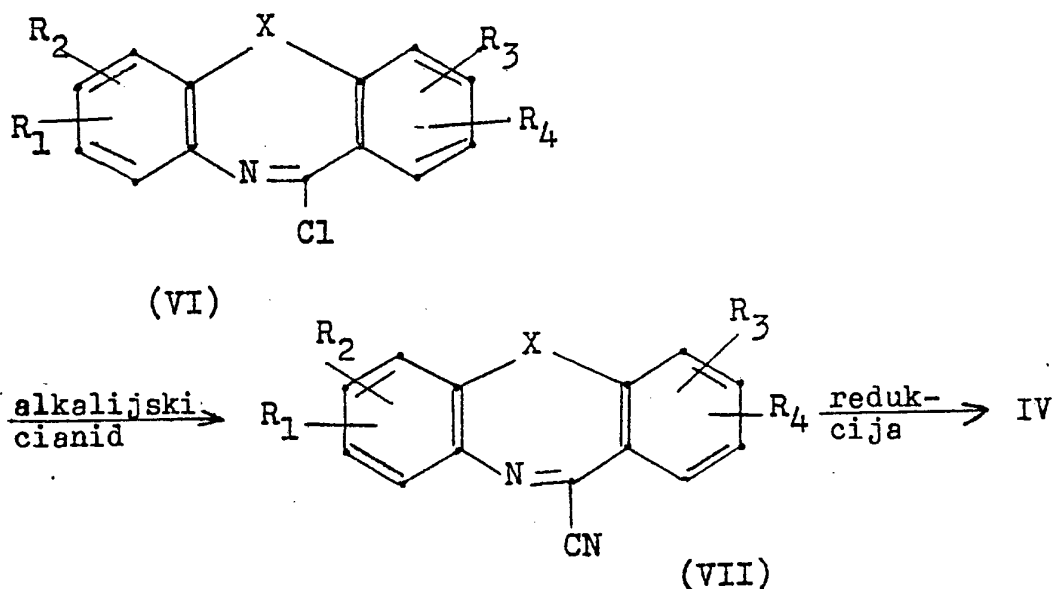


(Z je kisik)

in temu sledečim halogeniranjem z ustreznim anorganskim kislinskim kloridom.

Spojine s formulo II, v katerih Y pomeni alkiltio skupino, presnovimo npr. s presnovo diaminov IV z ogljikovim disulfidom, tiofosgenom ali N,N'-tiokarbonildiimidazolom v ustrezne 3-tioksa derivate (V; Z je žveplo) in nato alkiliramo z alkilhalogenidom v spojine II (Y je alkiltio). Alkilni ostanek v substituentu Y (v kolikor pomeni ta alkoksi ali alkiltio) vsebuje prednostno 1 do 8 atomov ogljika in je lahko tudi sam substituiran.

Do diaminov IV pridemo po reakcijski shemi:



Spojine s formulo VI so znane [lit. npr. Helv. chim. Acta 49/II, 1433 ff (1966) ali Helv. chim. Acta 50/I, 245 ff (1967)] ali jih lahko pripravimo po znanih postopkih.

Presnovo spojin s formulo VI z alkalijskim cianidom, kot natrijevim cianidom, izvedemo s pridom v DMSO pri sobni temperaturi do 60°C. Redukcija ciano spojin (VII) se vrši prednostno z litijevim aluminijevim hidridom ( $\text{LiAlH}_4$ ) ali aluminijevim hidridom ( $\text{AlH}_3$ ) v tetrahidrifuranu oz. dietil- etru.

Reakcijske proizvode, dobljene po gornjem postopku, izoliramo s pomočjo znanih laboratorijskih metod. V danem primeru lahko tako dobljene surove proizvode še očistimo ob uporabi posebnih metod, npr. s kolonsko kromatografijo, preden jih kristaliziramo v obliki baz ali primernih soli.

Po želji ločimo racemate, dobljene v smislu izuma, po običajnih metodah v enantiomere.

Iz primarno dobljenih soli dobimo po želji po običajnih metodah proste baze, iz primarno dobljenih prostih baz pa kislinske adicijske soli.

Za pripravo kislinskih adicijskih soli uporabljamo



zlasti take kisline, ki so primerne za tvorbo terpevtsko uporabnih soli. Kot take kisline naj za primer navedemo halogen vodikove kisline, alifatske, aliciklične, aromatske ali heterociklične karboksilne kisline ali sulfonske kisline, kot očetno, vinovo, malonovo, citronovo, fumarjevo, salicilovo, ambonovo, uretansulfonsko, toluolsulfonsko kislino, dalje žveplovo kislino, fosforjevo kislino.

Novе spojine v smislu izuma so terapevtsko uporabne ali predstavljajo vmesne proizvode za pripravo terapevtsko uporabnih spojin. Pri relativno majhni toksičnosti se odlikujejo predvsem s svojim dolgotrajnim antialergičnim, anti-histaminergičnim in antiserotoničnim učinkom, dalje zavirajo agregacijo krvnih ploščic. Terapevtske možnosti uporabe za nove spojine so npr. zdravljenje reakcij, do katerih pride zaradi sproščanja histamina ali serotonina, bronhialne astme, alergijskega bronhitisa, alergijskega rinitisa, alergijskega konjunktivitisa kot tudi alergijskih diatez. Za terapevtske namene je posebno pomemben dober oralni učinek spojin. Oralni učinek je tudi bistvena prednost v primerjavi z dinatrijevo soljo kromoglicinove kisline, močno uporabljanim tržnim proizvodom za zdravljenje bronhialne astme in alergijskega bronhiti.

Za uporabo predelamo spojine v smislu izuma na običajen način s pomožnimi in nosilnimi snovmi v običajne galenske pripravke, npr. v kapsule, tablete, dražeje, raztopine, suspenzije za oralno uporabo; v aerosole za pulmonalno dajanje

v sterilne izotonične vodne raztopine za parenteralno uporabo in v kreme, mazila, losione, emulzije ali spreje za lokalno aplikacijo.

Posamična doza pri oralni uporabi znaša pri odraslem okoli 0,2 do 40, prednostno okoli 0,5 do 10 mg. Za inhalacijo apliciramo posamične doze med 0,05 do 20, prednostno 0,2 do 5 mg, pri čemer uporabljamo običajne pripravke, predvsem dozirne aerosole in kapsule za inhalacijo prahu. Navedene doze lahko v danem primeru dajemo večkrat dnevno.

Za ugotovitev učinka spojin v smislu izuma smo na njih opravili številne farmakološke preiskave.

(a) Poskus na alergiziranih podganah smo izvedli po pasivnem senzibiliziranju živali z IgE protitelesi in temu sledečo antigensko provokacijo. Na ta način smo lahko povzročili pasivno kutano anafilaksijo (GOOSE et al. (1969): Immunology 16, 749) (PCA) in pasivno pljučno anafilaksijo (FARMER et. al. (1975): Br. J. Pharmac. 55, 57) (PLA, eksperimentalna astma).

(b) Antianafilaktični učinek smo potrdili per os pri psih, ki kažejo proti antigenom navadne gliste preobčutljivost kože (BOOTH et al. (1970): J. Lab. clin. Med. 76, 181).

(c) Antihistaminski in antiserotoninski učinki:

Spojine so zavirale p.o. in i.v. pri podganah, psih in opicah histaminski spuščaj, povzročen z intrakutano injekcijo histamina. Kvantificiranje se je vršilo po ekstra-

vazaciji Evansovega modrila v kožo z izmerjenjem spuščaja.

Antiserotoninski učinek smo dokazali z aktivnostjo proti serotoninskemu edemu podganje tace (DOEPENER et al. (1958): Int. Arch. Allergy 12, 89).

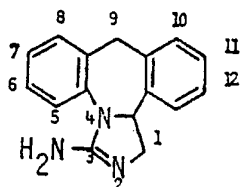
Kot primeri za učinek spojin v smislu izuma naj rabijo podatki v sledeči tabeli:

Spojina	PCA ED <sub>50</sub> [mg/kg] (podgana p.o.)	PLA ED <sub>50</sub> [mg/kg] (podgana i.v.)	LD <sub>50</sub> [mg/kg] (miš p.o.)
Primer 1	6	0,052	325
Primer 1 (a)	0,96	-	-
Primer 1 (c)	1,1	-	340
Primer 1 (d)	2,5	-	-
Primer 1 (i)	3,8	-	-
Primer 1 (l)	5,4	-	-

Sledeči primeri naj bližje pojasnijo izum. Vsi temperaturni podatki so v °C.

PRIMER 1

3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-  
hidrobromid



6,72 g (0,03 mola) 6-aminometil-6,11-dihidro-5H-dibenz[b,e]azepina raztopimo v 60 ml etanola in med mešanjem dokapamo raztopino 3,18 g (0,03 mola) bromciana v 25 ml absolutnega tetrahidrofurana. Reakcijsko zmes mešamo preko noči pri sobni temperaturi, ji dodamo 50 ml etra in nato kristale odsesamo.

Dobitek: 7,8 g (78,9 % teor.); tal.: 284 do 286°

(CH<sub>3</sub>OH/ocetester).

Baza, sproščena iz hidrobromida z vodnim natrijevim lugom, ima tališče 205 do 208° (acetonitril).

Za pripravo hidroklorida obdelamo suspenzijo baze v metanolu z izračunano količino etrne solne kisline in nato z dodatkom etra oborimo hidroklorid.

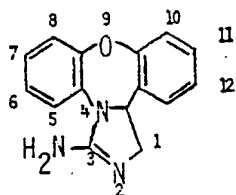
Tal. 272 do 273° (metanol/eter).

Analogno primeru 1 lahko dobimo sledeče spojine:

- (a) 3-amino-7-klor-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo  
[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 325 do 329°, razp.  
(alkohol)

(b) 3-amino-6-metil-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo  
[1,5-a]azepin-hidrobromid

(c) 3-amino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]-  
oksazepin-hidrobromid;



tal.: 261 do 264<sup>o</sup> (alkohol/ocetester)

(d) 3-amino-12-klor-1,13b-dihidro[b,f]imidazo[1,5-d]  
[1,4]oksazepin-hidrobromid;

tal.: 300<sup>o</sup> (acetonitril/ocetester)

(e) 3-amino-7-klor-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo  
[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrobromid;

tal.: 297 do 300<sup>o</sup> (alkohol/eter)

(f) 3-amino-6-klor-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo  
[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrobromid;

tal.: 282 do 284<sup>o</sup> (metanol/eter)

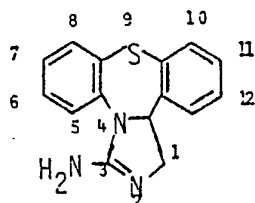
(g) 3-amino-6-metil-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d]  
[1,4]oksazepin-hidrobromid;

tal. 187 do 189<sup>o</sup>

(h) 3-amino-12-metil-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d]  
[1,4]oksazepin-hidrobromid;

tal.: 309 do 312<sup>o</sup>

- (i) 3-amino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid



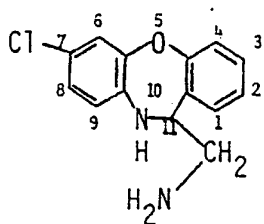
Za pripravo kislega maleinata ( $C_{15}H_{13}N_3S \times C_4H_4O_4$ ) raztopimo bazo, sproščeno na običajen način, v metanolu, in ji dodamo izračunano količino maleinove kisline.

Izločene kristale prekristaliziramo iz metanola ob dodatku oglja; tal.  $230^{\circ}$ , razp.

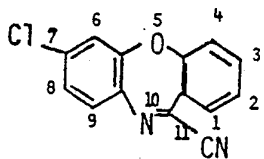
- (j) 3-amino-6-klor-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid
- (k) 3-amino-7-klor-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid
- (l) 3-amino-12-klor-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid  
tal.:  $358$  do  $361^{\circ}$  razp. (metanol/ocetester)
- (m) 3-amino-6-metil-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid
- (n) 3-amino-6-metoksi-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidrobromid.

Diamine s formulo IV, ki jih uporabljamo kot izhodni material, lahko pripravimo po reakcijski shemi na strani 5:

npr. 11-aminometil-7-klor-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4]oksazepin-fumarat



(I) 7-klor-11-ciano-dibenz[b,f][1,4]oksazepin



Suspenzijo 123 g (0,47 mola) 7,11-diklor-dibenz [b,f][1,4]oksazepina in 46 g (0,94 mola) natrijevega cianida v 1400 ml dimetilsulfoksida mešamo 3 ure pri 50 do 60°. Reakcijsko zmes ohladimo in zlijemo na 6 l ledene vode. Ekstrahiramo s kloroformom in po sušenju z brezvodnim natrijevim sulfatom organsko fazo uparimo v vakuumu. Kristalni ostanek speremo z metanolom in posušimo. Dobitek znaša 74 g (62,4 % teor.); tal. 185 do 188°.

Analogno dobimo sledeče ciano spojine:

(a) 8-klor-11-ciano-dibenz[b,f][1,4]oksazepin;

dobitek: 69,7 %; tal.: 161 do 163° (acetonitril)

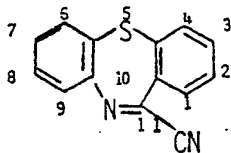
(b) 2-klor-11-ciano-dibenz[b,f][1,4]oksazepin;

dobitek: 31,4 %; tališče surovega proizvoda znaša  
126 do 132<sup>o</sup>

(c) 11-ciano-dibenz[b,f][1,4]oksazepin;

dobitek: 85,7 %; tal. surovega proizvoda 107 do 114<sup>o</sup>

(d) 11-ciano-dibenz[b,f][1,4]tiazepin;

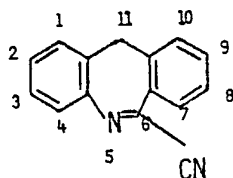


dobitek: 100 %; tal. surovega proizvoda 93 do 100<sup>o</sup>

(e) 2-klor-11-ciano-[b,f][1,4]tiazepin

dobitek: 65,3 %; tal. surovega proizvoda 176 do 182<sup>o</sup>

(f) 6-ciano-11H-dibenz[b,e]azepin;



dobitek: 73,2 %; tal.: 98 do 100<sup>o</sup> (metanol)

(g) 2-klor-6-ciano-11H-dibenz[b,e]azepin;

dobitek: 67,5 %; tal. surovega proizvoda 163 do 168<sup>o</sup>.



(II) Redukcija 7-klor-11-ciano-dibenz[b,f][1,4]oksazepina,  
dobljenega po (I)

Raztopino aluminijevega hidrida v tetrahidrofuranu pripravimo tako, da k suspenziji 0,6 g (0,2 mola) litijevega aluminijevega hidrida v 200 ml absolutnega tetrahidrofurana med mešanjem počasi dokapamo raztopino 9,8 g (0,1 mola) 100 %-ne žveplove kisline v 40 ml brezvodnega tetrahidrofurana. Ne da bi nastali litijev sulfat ločili, dodamo v teku 30 minut raztopino 12,3 g (0,05 mola) 7-klor-11-ciano-dibenz[b,f][1,4] oksazepina v 80 ml absolutnega tetrahidrofurana. Reakcijsko zmes mešamo še 2 h pri sobni temperaturi in nato med hlajenjem z ledom razkrojimo prebitek hidrida z dodatkom 25 ml vode. Anorganske sestavine odsesamo in 2-krat zmešamo s kloroformom. Tetrahidrofuranske in kloroformske raztopine združimo, speremo z vodno raztopino kuhinjske soli in po sušenju z natrijevim sulfatom uparimo v vakuumu. Kot ostanek dobimo 25 g temno-rdečega olja. Za čiščenje raztopimo olje v metanolu in ga z izračunano količino fumarjeve kisline prevedemo v kisli fumarat.

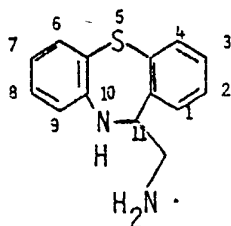
Dobitek: 26 g (71,3 % teor.), tal.: 228<sup>0</sup> razp.

Po načinu dela, opisanem pri (II), smo pripravili sledeče diamine:

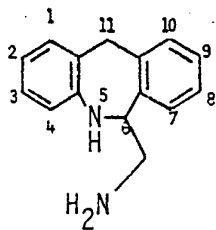
(a) 11-aminometil-8-klor-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4]  
oksazepin-fumarat;

dobitek: 54,6 %, tal. surovega proizvoda 239 do 241<sup>0</sup>, razp.

- (b) 11-aminometil-2-klor-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4] oksazepin-fumarat;  
dobitek: 54,4 %, tal. surovega proizvoda 228 do 229<sup>o</sup>, razp.  
Baza ima tališče 131 do 133<sup>o</sup> (acetonitril)
- (c) 11-aminometil-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4]okszepin;  
dobitek: 65,5 %. Tališče baze znaša 119 do 122<sup>o</sup>  
(acetonitril)
- (d) 11-aminometil-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4]tiazepin-fumarat



- dobitek: 61 %; tal. surovega proizvoda 204 do 206<sup>o</sup>, razp.
- (e) 11-aminometil-2-klor-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4] tiazepin-fumarat;  
dobitek: 68,8 %; tal. surovega proizvoda 202<sup>o</sup>, razp.
- (f) 6-aminometil-6,11-dihidro-5H-dibenz[b,e]azepin-fumarat;



- dobitek: 72,3 %; tal. surovega proizvoda 192 do 193<sup>o</sup>,  
razp.

(g) 6-aminometil-2-klor-6,11-dihidro-5H-dibenz[b,e]azepin-fumarat;  
dobitek: 42,1 %; tal. surovega proizvoda 197 do 198°, razp.

PRIMER 2

3-morfolino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-fumarat

(I) 3-metilmerkpto-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrojodid

K 20 g (0,075 mola) 1,2,3,13b-tetrahidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-3-tiona (tal.: 199 do 201°; pripravljen iz 11-aminometil-10,11-dihidro-dibenz[b,f][1,4]oksazepina in ogljikovega disulfida) dodamo raztopino 21,4 g (0,15 mola) metiljodida v 170 ml metanola in zmes segrevamo 3 ure pod refluksom. Pri tem dobimo najprej bistro raztopino, iz katere se postopno izločajo kristali. Po ohlajenju oborino odsesamo in posušimo.

Grobi dobitek: 26,6 g (87 % teor.), tal. 219 do 228°, razp.

Na analogen način dobimo npr., če izhajamo iz 6-aminometil-6,11-dihidro-5H-dibenz[b,e]azepina preko 2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-3-tiona (tal.: 222 do 224°) 3-metilmerkpto-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidrojodid (tal. surovega proizvoda 274 do 283°, razp.).

3-metilmerkpto-derivate lahko brez dodatnega čiščanj presnovimo dalje:

(II) 8,2 g (0,02 mola) 3-metilmerkpto-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrojodida segrevamo s 25 ml morfolina med mešanjem dve uri pod refluxom. Svetlorumeno raztopino uparimo v vakuumu in ostanek porazdelimo med etrom in 2 N natrijevim lugom. Organsko fazo nato speremo z vodo, posušimo z natrijevim sulfatom in uparimo. Ostanek prekrystaliziramo iz acetonitrila (tal. 141 do 142°). Za pripravo kislega fumarata tako dobljeno bazo raztopimo v alkoholu in ji dodamo izračunano količino fumarjeve kisline. Pri ohlajenju dobimo 5,8 g (66,4 % teor.) 3-morfolino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrogenfumarat tal.: 189 do 191°, razp.

Če izhajajo iz ustreznih metilmerkpto spojin, lahko analogno (II) pripravimo sledeči spojini:

(a) 3-n-pentilamino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin, ki ga na običajen način prevedemo v hidroklorid (tal.: 192 do 195°).

(b) 3-morfolino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 204 do 207°, razp.

PRIMER 3

3-alilamino-9,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]  
oksazepin-hidroklorid

8,2 g (0,02 mola) 3-metilmerkpto-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrojodida segrevamo s 3,42 g (0,06 mola) alilamina dve uri med mešanjem na 70°. Po ohlajenju dodamo svetlo rumenemu olju 2 N natrijev lug in nato ekstrahiramo z etrom. Organsko fazo ločimo, speremo z vodo in posušimo nad brezvodnim natrijevim sulfatom. Pri uparjenju v vakuumu dobimo 5,6 g surove baze, ki jo na običajen način z metanolno solno kislino prevedemo v hidroklorid. Dobitek: 4,1 g (62,6 % teor.); tal.: 189 do 192° (acetonitril).

PRIMER 4

3-dimetilamino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]  
oksazepin-hidroklorid

3 g (7,4 mmola) 3-metilmerkpto-1,13b-dihidro-diben-  
[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]oksazepin-hidrojodida segrevamo z  
raztopino 15 ml dimetilamina v 30 ml etanola tri ure v avtoklav  
na 130°. Smolo, ki preostane po uparjenju reakcijske raztopine,  
prevzamemo s kloroformom in stresamo z 2 N natrijevim lugom.  
Organsko fazo posušimo z natrijevim sulfatom in topilo od-  
destiliramo v vakuumu. Dobimo 2,6 g olja (surove baze), ki ga  
z metanolno solno kislino prevedemo v hidroklorid (tal. 163

do 167°; acetonitril/eter). Snov vsebuje 1 mol vode (titracija po Karl Fischerju).

Po načinu dela, opisanem v primeru 4, pripravimo iz ustreznih metilmerkpto derivatov sledeči spojini:

- (a) 3-dimetilamino-9,13-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 268 do 271°
- (b) 3-dimetilamino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidroklorid; tal.: 241 do 244° (snov vsebuje 0,5 mola vode).

Pri enakih reakcijskih pogojih dobimo s presnovo 3-metilmerkpto-9,11b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepi hidrojodida z alkoholnimi raztopinami amoniaka oz. ustreznimi amini sledeče spojine:

- (c) 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid (tal.: 283 do 286°). Snov je identična proizvodu, dobljenemu po primeru 1.
- (d) 3-pirolidino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 158 do 162°, razp. (alkohol/eter). Snov vsebuje 0,25 mola vode.
- (e) 3-metilamino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 234°, razp. (metanol/eter).
- (f) 3-etilamino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 275 do 280°.

(g) 3-alilamino-1,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 202 do 205° (acetonitril/ocetester).

PRIMER 5

(-)3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid oz. (+)3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid

36,5 g (0,146 mola) racemične 3-amino-9,13b-dihidro-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin baze in 55,1 g (0,164 mola) dibenzoil-L(+)-vinove kisline vroče raztopimo v 1 l metanola. Pri ohlajenju se tvori oborina, ki jo po daljšem stanju odsesamo. Dobljene kristale prikrystaliziramo iz metanola do konstantnega tališča in sučnosti.

Tal. 150 do 152°, razp.;  $[\alpha]_D^{25} - 200^\circ$  (c = 1; metanol).

Na običajen način sproščeno bazo raztopimo v metanolu in z etrno solno kislino prevedemo v hidroklorid.

Tal. 266 do 269°;  $[\alpha]_D^{25} - 285^\circ$  (c = 1; alkohol).

Popolnoma analogno dobimo ob uporabi dibenzoil-D(-)-vinove kisline (+)enantiomer.

Hidroklorid: tal. 266 do 269°;  $[\alpha]_D^{25} + 285^\circ$  (c = 1; alkohol).

Navedba o najboljšem, prijavitelju znanem načinu za gospodarsko izkoriščanje prijavljenega izuma

---

3-dimetilamino-1,13b-dihidro-dibenz/b,f/imidazo/1,5-d//1,4/oksazepin-hidroklorid

---

3 g (7,4 mmola) 3-metilmerkpto-1,13b-dihidro-dibenz/b,f/imidazo/1,5-d//1,4/oksazepin-hidrojudida segrevamo z raztopino 15 ml dimetilamina v 30 ml etanola tri ure v avtoklavu na 130°. Smolo, ki preostane po uparjenju reakcijske raztopine, prevzamemo s kloroformom in stresamo z 2 N natrijevim lugom. Organsko fazo posušimo z natrijevim sulfatom in topilo oddestiliramo v vakuumu. Dobimo 2,6 g olja (surove baze), ki ga z metalno solno kislino prevedemo v hidroklorid (tal. 163 do 167°; acetonitril/eter). Snov vsebuje 1 mol vode (titracija po Karl Fischerju).

Po enakem načinu dela pripravimo iz ustreznih metilmerkpto derivatov sledeči spojini:

- (a) 3-dimetilamino-9,13-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid; tal.: 268 do 271°
- (b) 3-dimetilamino-1,13b-dihidro-dibenz[b,f]imidazo[1,5-d][1,4]tiazepin-hidroklorid; tal.: 241 do 244° (snov vsebuje 0,5 mola vode).

Pri enakih reakcijskih pogojih dobimo s presnovo 3-metilmerkpto-9,11b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidrojudida z alkoholnimi raztopinami amoniaka oz. ustreznimi amini sledeče spojine:

- (c) 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hidroklorid (tal.: 283 do 286°).



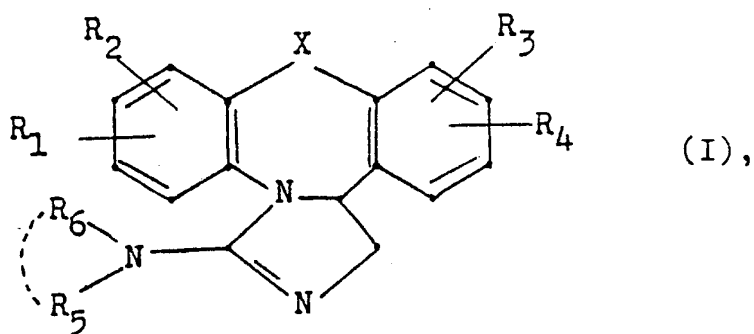
- (d) 3-pirolidino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a] azepin-hidroklorid; tal.: 158 do 162<sup>o</sup>, razp. (alkohol/eter).  
Snov vsebuje 0,25 mola vode.
- (e) 3-metilamino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a] azepin-hidroklorid; tal.: 234<sup>o</sup>, razp. (metanol/eter).
- (f) 3-etilamino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a] azepin-hidroklorid; tal.: 275 do 280<sup>o</sup>.
- (g) 3-alilamino-1,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a] azepin-hidroklorid; tal.: 202 do 205<sup>o</sup> (acetonitril/ocetester).

Za

C.H. BOEHRINGER SOHN:

PATENTNI ZAHTEVEK

Postopek za pripravo spojin s splošno formulo



v kateri pomenijo

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  in  $R_4$  vodik, halogen, alkil ali alkoksi z vsakič  
1 do 6 atomi ogljika,

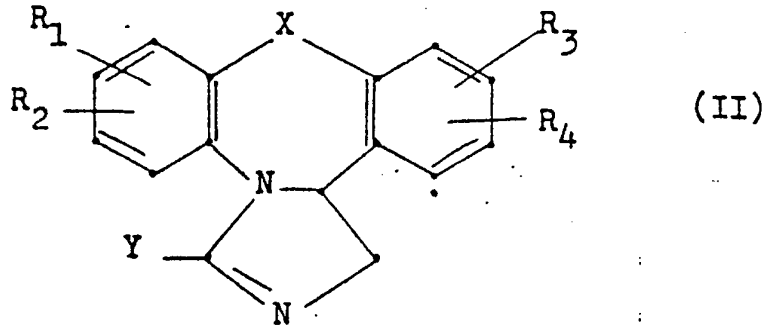
$R_5$  in  $R_6$  vodik, alkil z 1 do 6 atomi ogljika, alkenil s  
3 do 6 atomi ogljika,

$R_5$  in  $R_6$  tudi skupaj z atomom dušika pirolidino, piperidino  
ali morfolino ostanek in

X stoji za O, S ali  $CH_2$ ,

v obliki racematov in enantiomerov oz. zmesi enantiomerov,  
vsakokrat kot prostih baz ali kot kislinskih adicijskih  
soli, označen s tem, da

spojino s splošno formulo



(Y je halogen, npr. klor, alkoksi ali alkiltio)

presnovimo z aminom s formulo



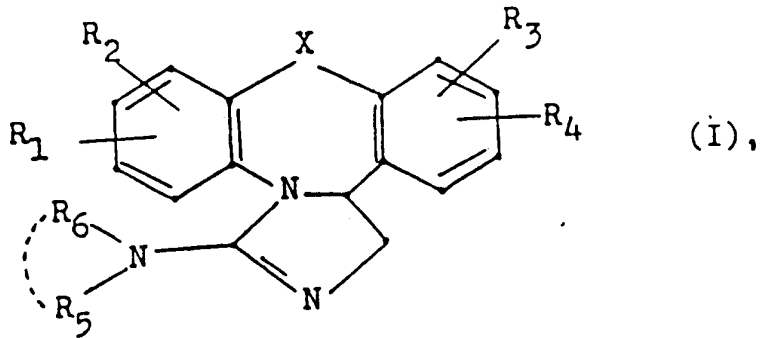
ob dodatku topila ali v talini.

Za

C.H. BOEHRINGER SOHN:

P O V Z E T E K

Opisan je postopek za pripravo novih dibenzimidazo-  
azepinov s splošno formulo



v kateri pomenijo

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  in  $R_4$  vodik, halogen, alkil ali alkoksi z vsakič  
1 do 6 atomi ogljika,

$R_5$  in  $R_6$  vodik, alkil z 1 do 6 atomi ogljika, alkenil s  
3 do 6 atomi ogljika,

$R_5$  in  $R_6$  tudi skupaj z atomom dušika pirolidino, piperidino  
ali morfolino ostanek in

X stoji za O, S ali  $CH_2$ ,

v obliki racematov in enantiomerov oz. zmesi enantiomerov,  
vsakokrat kot prostih baz ali kot kislinskih adicijskih  
soli.