



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 233 346 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 223/28
A 61 K 31/55

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 339 221 5	(22)	30.03.90	(44)	29.08.91
(71)	siehe (73)				
(72)	Stark, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.; Wunderlich, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Ehben, Hubert; Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Oestreich, Eberhard, Dipl.-Chem.; Kühne, Wolfgang, Dipl.-Chem., DE				
(73)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin und dessen Hydrochlorid				

(55) 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11 dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin;
3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin; 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin;
3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin;
3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/-azepin; durchgängiges Verfahren
(57) 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin kann in hoher Ausbeute und
Reinheit und unter erheblicher Verbesserung des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes dadurch hergestellt
werden, daß man ausgehend von 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo/b,f/azepin die Reaktionsstufen
Hydrolyse, Carbethoxylierung, Chloracetylierung und Aminierung in einem gegebenenfalls halogenierten
aromatischen Kohlenwasserstoff ohne Isolierung von Zwischenprodukten durchführt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Carbethoxyamino-5-dimethyl-aminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel I und dessen Hydrochlorid durch alkalische Hydrolyse von 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel II mit Ätzkali in Diethylenglykolmonoäthylether, Kondensation des dabei erhaltenen 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel III mit Chlorameisensäureethylester und einem inerten organischen Lösungsmittel wie Aceton, Benzen oder Toluol und in Gegenwart von Säureacceptoren, Umsetzung des erhaltenen 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV mit Chloracetylchlorid in einem indifferenten organischen Lösungsmittel wie Benzen oder Toluol unter Erwärmen zu 3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel V und Umsetzung desselben in einem indifferenten Lösungsmittel wie Benzen oder Toluol unter Erwärmen und in Gegenwart eines Kondensationsmittels mit gegebenenfalls wäßrigem Dimethylamin, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff ohne Isolierung von Zwischenprodukten zunächst 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel II oder dessen Hydrochlorid mit Ätzalkalien bei zusätzlicher Gegenwart von mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches hydrolysiert, das erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel III enthält, nach Zugabe von Wasser mit Chlorkohlensäureethylester bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt, das hierbei erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV enthält, gegebenenfalls mit Mineralsäuren neutralisiert, die wäßrige Phase abtrennt, die organische Phase, welche die Verbindung der Formel IV enthält, erwünschtenfalls nach Entwässerung, mit Chloracetylchlorid bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt, das erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel V enthält, abkühlt und mit Dimethylamin bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt und das dabei entstehende I in an sich bekannter Weise entweder als Base oder in Form seines Hydrochlorides isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe Toluol, Xylen, Chlorbenzen oder Dichlorbenzen eingesetzt werden.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als aromatischer Kohlenwasserstoff Toluol eingesetzt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Glykole mit 2 bis 4 C-Atomen, Alkohole mit 1 bis 3 C-Atomen oder Dimethylformamid eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 bis 2 Mol pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid eingesetzt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel im Verhältnis zur eingesetzten Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid in annähernd äquimolaren Mengen eingesetzt werden.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das für die Hydrolyse der Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid und das für die Aminoacylierung der Verbindung der Formel III benötigte Ätzalkali zusammen vor Beginn der Hydrolyse der Verbindung der Formel II dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol der Verbindung der Formel II mindestens 2 Mol Ätzalkali, vorzugsweise jedoch 2,2 bis 3 Mol Ätzalkali, dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol des Hydrochlorids der Verbindung der Formel II mindestens 3 Mol Ätzalkali, vorzugsweise jedoch 3,2 bis 4 Mol Ätzalkali, dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ätzalkalimenge auf die beiden Reaktionsstufen verteilt zugegeben werden.

11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Dimethylamin als wäßrige Lösung eingesetzt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Einsatz einer wäßrigen Dimethylaminlösung aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch, welches die Verbindung der Formel I enthält, vor deren Isolierung das Wasser mittels Phasentrennung und gegebenenfalls azeotroper Abdestillation des in der organischen Phase verbliebenen Wassers entfernt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel I und seines Hydrochlorides. Diese Verbindung wird in verschiedenen Applikationsformen in der Humanmedizin zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Verbindung der Formel I und deren Hydrochlorid sind hinsichtlich ihrer chemischen Synthese und ihrer pharmakologischen Eigenschaften aus der DD-PS 152782 bekannt. Angaben zur chemischen Synthese, zur pharmakologischen Wirkung und zur medizinischen Anwendung finden sich auch in „Die Pharmazie“, Heft 12 (1985), Seite 827 ff.

Ihre Herstellung erfolgt dadurch, daß man zunächst 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel III mit Chlorameisensäureethylester nach Schotten-Baumann zu 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV umsetzt, dieses mit Chloracetylchlorid zu 3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel V umsetzt und dieses schließlich mit Dimethylamin zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Herstellung der Verbindung der Formel III kann laut der FR-PS 1463803 durch Hydrolyse von 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel II mit Ätzkali in Diethylenglykolmonoethylether bei 170°C durchgeführt werden.

Die Herstellung der Verbindung der Formel IV nach Schotten-Baumann wird in Gegenwart von Säureacceptoren durchgeführt, wobei die Anwendung eines Lösungsmittels wie Benzen, Toluol, Chloroform, Aceton oder eines Alkohols empfohlen wird. Die Verbindung der Formel IV kann durch Umkristallisation, zum Beispiel aus Alkoholen oder Alkohol-Wasser-Gemischen leicht gereinigt werden.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel IV mit Chloracetylchlorid zu der Verbindung der Formel V wird zweckmäßig in einem indifferenten Lösungsmittel wie Benzen, Toluol, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Die Verbindung der Formel V ist kristallin und läßt sich zum Beispiel durch Umkristallisation in Ethanol, Isopropanol, Ethylacetat oder Aceton reinigen. Sie kann aber auch ohne Reinigung für die weitere Umsetzung mit Dimethylamin zu der Verbindung der Formel I eingesetzt werden.

Diese Umsetzung wird ebenfalls vorzugsweise in indifferenten Lösungsmitteln wie Benzen, Toluol, Aceton, Ethanol, Isopropanol oder n-Propanol bei Temperaturen unterhalb oder bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Der sich dabei bildende Chlorwasserstoff kann durch Zusatz von Halogenwasserstoffacceptoren wie Pyridin, Triethylamin, Soda, Pottasche oder durch einen Überschuß des als Reaktionspartners verwendeten Dimethylamins gebunden werden.

In der DD-PS 258224 ist eine Vereinfachung des Herstellungsverfahrens in der Weise beschrieben, daß man das bei der Umsetzung von 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV mit Chloracetylchlorid erhaltene Reaktionsgemisch unter Umgehung der Isolierung des entstandenen 3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel V unmittelbar mit einer wäßrigen Dimethylamin-Lösung zu 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel I umsetzt.

Dieses Vorgehen beseitigt einige Nachteile der ursprünglich beschriebenen Arbeitsweise und trägt insbesondere durch den Wegfall der Isolierung der Verbindung der Formel V und durch Anwendung von wäßriger Dimethylamin-Lösung zur Verbesserung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes bei.

Trotz dieses Fortschrittes ist das Gesamtverfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und seines Hydrochlorides mit einer Reihe weiterer erheblicher Nachteile belastet, welche die Ökonomie, die technische Reproduzierbarkeit und die Problematik des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes betreffen.

Insbesondere resultieren diese Nachteile aus der technologisch schwierigen Zugänglichkeit des Zwischenproduktes der Formel IV, die insbesondere durch den hohen Anteil stark alkalischer, n-propanolhaltiger sowie acetonhaltiger Abwässer bei der Isolierung der Verbindungen der Formel III und IV sowie durch die technisch schwierige Fest-Flüssig-Trennung auf Grund der Feinheit der Kristallstruktur dieser Verbindungen bedingt ist. Gleichzeitig besteht bei dieser Arbeitsweise die Gefahr, daß Reste des hochtoxischen Chlorkohlensäureethylesters in die Abwässer gelangen können.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung ermöglicht mittels einer neuen technologischen Arbeitsweise die Herstellung von I oder seines Hydrochlorides in hoher Ausbeute und Reinheit, wobei neben der Verbesserung der Ökonomie besonders auch Verbesserungen des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes erreicht werden. Insbesondere werden durch die Erfindung die technologischen Schwierigkeiten bei der Herstellung des 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV beseitigt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, die Herstellung von 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel I und seines Hydrochlorides in hoher Ausbeute und Reinheit bei gleichzeitiger Verbesserung des Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutzes zu ermöglichen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man in einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff ohne Isolierung von Zwischenprodukten zunächst 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel II oder dessen Hydrochlorid mit Ätzalkalien bei zusätzlicher Gegenwart von mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches hydrolysiert, das erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel III enthält, nach Zugabe von Wasser mit Chlorkohlensäureethylester bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt, das hierbei erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel IV enthält, gegebenenfalls mit Mineralsäuren neutralisiert, die wäßrige Phase abtrennt, die organische Phase, welche die Verbindung der Formel IV enthält, erwünschtenfalls nach Entwässerung, mit Chloracetylchlorid bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt, das erhaltene Reaktionsgemisch, welches das 3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin der Formel V enthält, abkühlt und mit Dimethylamin bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umsetzt und das dabei entstandene I in an sich bekannter Weise entweder als Base oder in Form seines Hydrochlorides isoliert.

Für gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe, die für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet sind, seien beispielsweise Toluol, Xylen, Chlorbenzen oder Dichlorbenzen genannt.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht in dieser Hinsicht jedoch darin, daß als aromatischer Kohlenwasserstoff Toluol verwendet wird.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung werden bei der Hydrolyse der Verbindung der Formel II zusätzlich mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel eingesetzt. Als Beispiele für derartige mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel seien Glykole mit 2 bis 4 C-Atomen, Alkohole mit 1 bis 3 C-Atomen oder Dimethylformamid genannt. Dabei ist es vorteilhaft, diese Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 bis 2 Mol pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid einzusetzen.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht in dieser Hinsicht jedoch darin, daß die mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel im Verhältnis zur eingesetzten Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid in annähernd äquimolaren Mengen eingesetzt werden.

Das für die Hydrolyse der Verbindung der Formel II bzw. deren Hydrochlorid und das für die Aminoacylierung der Verbindung der Formel III benötigte Ätzalkali kann sowohl zusammen bereits vor Beginn der Hydrolyse der Verbindung der Formel II dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden, was das einfachste ist, als auch auf die beiden Reaktionsstufen verteilt zugegeben werden. Die insgesamt benötigte Menge Ätzalkali beträgt pro Mol der Verbindung der Formel II mindestens 2 Mol, vorzugsweise jedoch 2,2 bis 3 Mol.

Soll die Verbindung der Formel II in Form ihres Hydrochlorides in die Reaktion eingesetzt werden, ist es selbstverständlich, daß im Hinblick auf die Freisetzung der Verbindung der Formel II aus ihrem Hydrochlorid entsprechend mehr Ätzalkali benötigt wird, also pro Mol des Hydrochlorids der Verbindung der Formel II mindestens 3 Mol, vorzugsweise jedoch 3,2 bis 4 Mol Ätzalkali.

Natürlich ist es prinzipiell auch möglich, mehr als die genannten Mengen an Ätzalkali in die Reaktion einzusetzen, was natürlich ebenfalls unter die beanspruchte Erfindung fällt, aber eine solche Arbeitsweise bringt keine weiteren Vorteile.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht auch darin, daß das Dimethylamin als wäßrige Lösung in die Reaktion eingesetzt wird. In einem solchen Fall ist es notwendig, aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch, welches die Verbindung der Formel I enthält, vor deren Isolierung das Wasser mittels Phasentrennung und gegebenenfalls azeotroper Abdestillation des in der organischen Phase verbliebenen Wassers zu entfernen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung werden somit die Verfahrensstufen der alkalischen Hydrolyse von II oder dessen Hydrochlorid zu III, dessen Carbethoxylierung mit Chlorkohlensäureethylester in Gegenwart von Alkali zu IV, dessen weitere Umsetzung mit Chloracetylchlorid zu V und dessen Reaktion mit Dimethylamin zu I zu einem durchgängigen Verfahren verknüpft.

Im Gegensatz zu der Verfahrensweise gemäß der DD-PS 258 224, nach der für die Herstellung von I von isoliertem und gereinigtem IV ausgegangen wird, ermöglicht die vorliegende Erfindung eine durchgängige Herstellung von I aus II oder dessen Hydrochlorid und schließt somit in die aufeinanderfolgenden, ohne Isolierung von Zwischenprodukten ablaufenden Reaktionsstufen auch die Stufen der Hydrolyse von II zu III sowie deren Carbethoxylierung zu IV ein.

Damit wird es möglich, gerade die in diesen Stufen auftretende starke Gesundheitsgefährdung und Umweltbelastung ganz erheblich zu reduzieren und die technische Herstellung von I ökonomisch und sicher durchzuführen. Während nach der DD-PS 258 224 lediglich auf die Isolierung von V unter Hinweis auf dessen Hauttoxizität verzichtet wird, betrifft das erfindungsgemäße Verfahren zusätzlich den Verzicht auf die Isolierung des Hydrolyseproduktes von II zu III und dessen Carbethoxylierungsproduktes von III zu IV. Da gerade in diesen Stufen durch die Verwendung großer Alkalimengen und dem Einsatz von hochtoxischem Chlorkohlensäureethylester starke gesundheits- und umweltbelastende Prozesse ablaufen, kommt dem erfindungsgemäßen Vorgehen eine besondere Bedeutung zu.

Es ist für den Fachmann offenkundig, daß die Verknüpfung mehrerer Reaktionsstufen ohne Isolierung von Zwischenprodukten besondere Anforderungen an die Verfahrensgestaltung stellt. Solche Anforderungen ergeben sich beispielsweise hinsichtlich Temperaturführung, die oftmals bei einzelnen Verfahrensstufen erhebliche Unterschiede aufweisen kann, sowie hinsichtlich der im Einzelfall anzuwendenden Lösungsmittel. Es ist weiterhin offenkundig, daß sich diese begrenzenden Anforderungen an die Durchgängigkeit von Verfahren erhöhen, wenn eine größere Anzahl von Verfahrensstufen zu einem durchgängigen Arbeitsprozeß verknüpft werden sollen.

Es ist daher überraschend, daß mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bei durchgängiger Verwendung ein und desselben Lösungsmittels in allen zur Herstellung I notwendigen Verfahrensstufen eine mit hohen Ausbeuten verlaufende qualitätsgerechte Herstellung von I ermöglicht wird.

Durch die Verwendung eines einzigen der erfindungsgemäßen Lösungsmittel in 4 aufeinanderfolgenden Reaktionsstufen ist eine ökonomisch günstige Verfahrensdurchführung auch hinsichtlich der Lösungsmittel-Wiedergewinnung gewährleistet, die sich gleichzeitig vorteilhaft auf die erhebliche Reduzierung von umweltbelastenden Abprodukten auswirkt.

Ausführungsbeispiel

144 g (0,5 Mol) 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-Hydrochlorid werden in einem 2-l-Dreihalskolben in 500 ml Toluol suspendiert und nach Zugabe von 35 ml (28,12 g = 0,47 Mol) n-Propanol und 112 g (2,0 Mol) KOH unter Rühren 4 Stunden am Rückfluß gekocht (Ölbadtemperatur ca. 130–140°C). Zu Beginn der Reaktion tritt relativ spontan stärkeres Schäumen auf, wobei fast der ganze Kolben ausgefüllt wird. Mit zunehmender Reaktionszeit läßt das Schäumen deutlich nach. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Auflösung der gebildeten Salzkristalle und der überschüssigen KOH-Menge 250 ml Wasser zugegeben.

In das vorliegende Reaktionsgemisch, das das gebildete 3-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin auf der Vorstufe enthält (theoretisch 0,5 Mol = 105 g), werden bei Raumtemperatur unter weiterem Rühren 65 g (0,6 Mol, 100%)

Chlorameisensäureethylester langsam zugetropft (20 bis 30 Minuten). Dabei erfolgt ein leichter Temperaturanstieg auf ca. 30°C. Es wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und danach eine weitere Stunde bei 60–65°C Badtemperatur reagieren gelassen. Im Anschluß daran wird das alkalische Reaktionsgemisch mit ca. 500 ml 2 n HCl (wäßrig) bis zur schwach sauren Reaktion versetzt (pH 5–6). Das noch warme Reaktionsgemisch (60–65°C) wird im Scheidetrichter phasengetreunt, die saure wäßrige Phase verworfen und die ca. 60°C warme Toluolphase nochmals mit ca. 300 ml warmem Wasser (60°C) gewaschen und erneut phasengetreunt.

Die verbleibende Toluolphase, die ca. 0,5 Mol (= 141 g) 3-Carbethoxyamino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin aus der Vorstufe enthält, wird in den 2-l-Dreihalskolben zurückgeführt und nach Zugabe von 500 ml Toluol und von 10 g Norit-Kohle eine Stunde bei siedendem Wasserbad gerührt und danach heiß über eine Fritte G 4 abgesaugt. Es resultiert ein klares, braunes Filtrat, das zur Entfernung von Restwasser im Vakuum zur Hälfte eingengt wird (azeotrope Entwässerung). Die abdestillierte Toluolmenge wird durch das gleiche Volumen frisches Toluol im Reaktionsgemisch ersetzt, so daß erneut ein Gesamtvolumen von ca. einem Liter vorliegt. Dieses Gemisch wird aufgeheizt bis 80°C Badtemperatur und dann zügig tropfend mit 75 g (0,65 Mol) Chloracetylchlorid versetzt. Nach Beendigung des Zutropfens wird 2 Stunden bei siedendem Wasserbad weitergerührt. Die anfangs kräftige HCl-Entwicklung läßt gegen Ende der Reaktionszeit deutlich nach. Es wird im fließenden Wasserbad abgekühlt, wobei eine kräftige Suspensionsbildung eintreten kann durch die im Reaktionsgemisch enthaltenen 0,5 Mol (179 g)

3-Carbethoxyamino-5-chloracetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin. Nunmehr wird unter weiterer Kühlung 270 ml wäßrige Dimethylamin-Lösung (ca. 35%ig; ca. 2,5–3 Mol) zügig zugetropft, weiter eine Stunde bei ca. 30–35°C gerührt und danach innerhalb 60 Minuten langsam auf 70–75°C Badtemperatur aufgeheizt, wobei die Suspension in Lösung geht. Bei gleicher Temperatur wird 2 Stunden reagieren gelassen, danach noch heiß die wäßrige aminische Lösung im Scheidetrichter abgetrennt (Abzug! Starke Geruchsbelästigung) und die heiße Toluolphase dreimal mit je 250–300 ml 60°C heißem Wasser aminfrei gewaschen (Warmwasser zur Vermeidung der Basenkristallisation).

Die Toluolphase wird in den Kolben zurückgeführt und nach Zugabe von 10 g Noritkohle eine Stunde bei siedendem Wasserbad gerührt, danach über eine G 4-Fritte abgesaugt und vom klaren, braunen Toluolfiltrat 500 ml Toluol im Vakuum abdestilliert (azeotrope Entwässerung). Der Destillationsrückstand wird unter Rühren und Wasserkühlung zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat wird abgesaugt, zweimal mit je 75 ml kaltem Toluol nachgewaschen und getrocknet.

Gelbliche bis cremefarbene Kristalle.

Ausbeute: 145 g 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin = 79,0% der Theorie, bezogen auf 0,5 Mol Einsatzstoff.

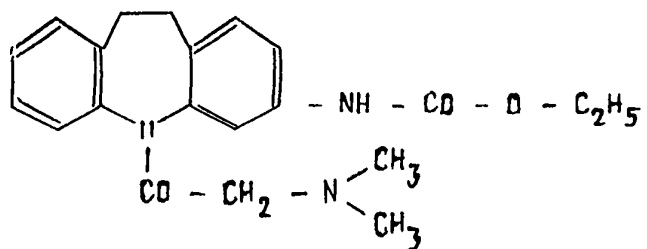
Fp.: 132–136°C.

Die gesamte Base wird in der dreifachen Menge Isopropanol (1 g Base:3 ml Isopropanol) heiß gelöst, mit 5 g Noritkohle versetzt und 45–60 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Absaugung über einer G 4-Fritte wird das schwach gelb gefärbte Filtrat mit 55–60 ml isopropanolischer Salzsäure (25–28%ig an HCl) bis zur deutlich sauren Reaktion (pH 3–4) versetzt und unter Rühren und Kühlen zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat wird abgesaugt, zweimal mit je 75 ml kaltem Isopropanol nachgewaschen, gut abgepreßt und isopropanolfeucht mit der dreifachen Menge Aceton (1 g Hydrochlorid:3 ml Aceton) unter Rühren 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Danach wird die Suspension abgekühlt (ca. 2 Stunden fließendes Wasserbad), abgesaugt, der Filterkuchen mit 100 ml Aceton nachgewaschen, gut abgepreßt und getrocknet (Trockenschrank 80–90°C). Fp.: 225–232°C.

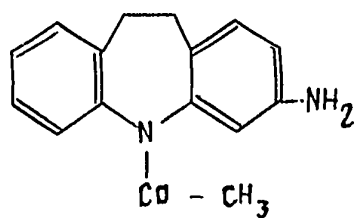
Ausbeute: 143 g 3-Carbethoxyamino-5-dimethylaminoacetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-Hydrochlorid = 70,8% der Theorie bezogen auf 0,5 Mol 3-Amino-5-acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-Hydrochlorid.

293346 5

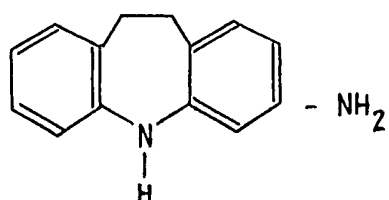
I



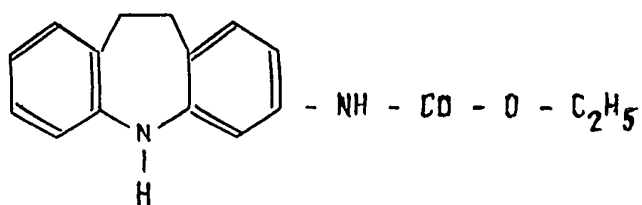
II



III



IV



V

