



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **264 115 A3**

4(51) C 07 D 223/26

**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

---

(21) WP C 07 D / 303 095 6 (22) 25.05.87 (45) 25.01.89

---

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD  
(72) Rüger, Claus, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Czernotzky, Klaus, Dipl.-Chem.; Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Wunderlich, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Zenker, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Stark, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.; Dethloff, Peter, Dipl.-Chem.; Niegel, Harald, Dr. Dipl.-Chem.; Hennig, Bernd, Dipl.-Chem.; Klump, Wilfried, Dipl.-Chem., DD

---

(54) **Verfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben**

---

(55) 5-Halogencarbonyl-iminostilben, 5-Carbaminoyl-iminostilben, aprotisch-unpolarer aromatischer Kohlenwasserstoff, Amidierungsmittel, grenzflächenaktiver Stoff, Psychopharmakon

(57) Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben, indem man 5-Halogencarbonyl-iminostilben oder ein Gemisch derselben in Gegenwart eines aprotisch-unpolaren aromatischen Kohlenwasserstoffes in ein Amidierungsmittel einlaufen läßt, vorteilhaft in Gegenwart eines grenzflächenaktiven Stoffes. Das Zielprodukt ist eine wertvolle pharmazeutische Substanz, die als Psychopharmakon Anwendung findet.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben (Carbamazepin). Diese Verbindung hat Bedeutung in der Humanmedizin zur Therapie sowohl epileptischer als auch psychischer Erkrankungen erlangt.

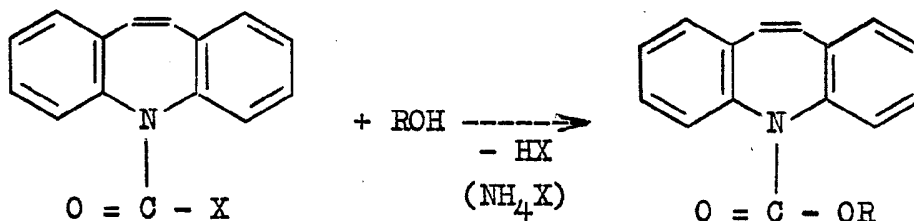
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Wirtschaftlich bedeutsame Herstellungsverfahren von 5-Carbaminoyl-iminostilben gehen grundsätzlich von 5-Halogen-carbonyl-iminostilben der allgemeinen Formel I aus, wobei diese Verbindungen mit Amidierungsmitteln wie Ammoniak, Ammoniumsalzen oder auch Polyamiden zur Zielverbindung umgesetzt werden. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in Alkoholen (CH-PS 366 541, DD-PS 82 719, DD-PS 102 150, DE-PS 1 001 271) bei erhöhter Temperatur durchgeführt. In der DD-PS 126 329 ist diese Reaktion in heterogener Phase in Gegenwart von Wasser und Carbonsäureestern ein- oder mehrwertiger aliphatischer Alkohole bzw. deren Halberether oder auch in Gegenwart höherer Alkohole beschrieben. Allen Amidierungsverfahren des Standes der Technik ist dabei die Vorgehensweise gleich, daß die Ausgangsverbindungen der Formel I in einem der oben angeführten Lösungsmittel

vorgelegt (gelöst) werden und das jeweilige Amidierungsmittel anschließend zugesetzt wird, was aus weiter unten beschriebenen Gründen nicht vorteilhaft ist.

Entscheidender Nachteil der bekannten Verfahren zur Herstellung von Carbamazepin aus den Verbindungen der Formel I ist weiterhin die ungenügende Selektivität des Reaktionsverlaufes im Sinne der ausschließlichen Bildung von 5-Carbaminoyl-iminostilben als Zielprodukt. Als Folge erhält man zwangsläufig Nebenprodukte, welche sich nur schwer vom Hauptprodukt abtrennen lassen und somit bei Reinigungsoperationen zu ökonomischen Verlusten führen. Die Ursachen für den nichtselektiven Reaktionsverlauf sind vielschichtig.

Zum einen sind die gemäß dem Stand der Technik für die Amidierungsreaktion verwendeten Lösungsmittel nicht hinreichend inert gegenüber den Ausgangsprodukten der Formel I, indem sie entweder - im Falle des Einsatzes von Alkoholen - direkt mit 5-Halogencarbonyl-iminostilben zu den entsprechenden 5-Carbalkoxi-iminostilbenen der allgemeinen Formel II reagieren können oder - im Falle des Einsatzes von Carbonsäureestern als Lösungsmittel - mit den nach DD-PS 126 329 mittelbar durch hydrolytische Spaltung der Ester entstehenden Alkoholen nach folgendem Schema die unerwünschte Nebenreaktion zu den Verbindungen der Formel II eingehen:



Insbesondere unter technischen Bedingungen, bei Kreislauf-fahrweise der Lösungsmittel, reichern sich die reaktionsfähigen Alkohole in den jeweils verwendeten Carbonsäureestern an und führen verstärkt zu Nebenreaktionen gemäß oben dargestelltem Schema.

Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß nach Arbeitsweisen der DD-PS 126 329, Beispiele 1 und 2, bis zu 0,05 % 5-Carbutoxi-iminostilben im Zielprodukt als Verunreinigung gefunden werden. Auch bei Nacharbeiten der DD-PS 102 150 findet man analog den entsprechenden Methylester der Iminostilben-5-carbonsäure neben weiteren Verunreinigungen unbekannter Konstitution. Auch dieser letztere Befund ist verständlich, da in der zitierten Patentschrift bei durchgängigem Arbeiten, ausgehend vom 5-Chlorcarbonyl-iminodibenzyl zu 5-Carbaminoyl-iminostilben über die in 10,11-Stellung halogenierten Verbindungen, ein teilweise nicht selektiver Bromierungsverlauf beschrieben ist. Man hat also bei einer solchen Herstellung von 5-Halogencarbonyl-iminostilben bzw. 5-Carbaminoyl-iminostilben stets mit dem Auftreten mehrerer reaktiver Halogenverbindungen zu rechnen, welche insbesondere bei nucleophilem Angriff der folgenden Amidierungsreaktion durch beispielsweise Alkohole, Wasser oder Ammoniak eine Vielzahl von Folgeprodukten ergeben können, was durch o. g. Sachverhalt durch analytische Untersuchungen von Finalprodukten nach gültigen Güterrichtlinien (Pharmakopöen) erkenntlich wird. Auf diesen Umstand wird auch bereits in der DD-PS 133 052 hingewiesen, wobei entsprechend dieser Patentschrift durch Zusätze von organischen Dicarbonsäuren bei der Bromierung/Dehydrobromierung versucht wurde, den Bromgehalt der Finalprodukte zu senken.

Neben dem beschriebenen Lösungsmittleinfluß liegt eine weitere Ursache für die ungenügende Selektivität der Amidierungsreaktion von Verbindungen der Formel I zu 5-Carbaminoyl-iminostilben in einer zusätzlichen Reaktionsmöglichkeit des Amidierungsproduktes selbst begründet. Während 5-Halogencarbonyl-iminostilben unter den Reaktionsbedingungen wunschgemäß vorrangig mit dem Amidierungsmittel zum 5-Carbaminoyl-iminostilben reagiert, bestehen darüber hinaus Reaktionsmöglichkeiten der Zielverbindung mit den Ausgangsprodukten der Formel I zu weiteren Nebenprodukten.

Diese Nebenreaktionen laufen bevorzugt bei niedrigem Ammoniakangebot ab, weswegen ein Zudosieren oder auch Zugabe des jeweiligen Amidierungsmittels zu den Verbindungen der Formel I unvorteilhaft ist (z. B. Zweitsubstitution am Amidstickstoff).

Verunreinigungen - auch in kleinsten Mengen - mindern den Gebrauchswert von Carbamazepin in entscheidendem Maße, weil bei einer Langzeitmedikation am Menschen auf höchste Reinheit des Finalproduktes geachtet werden muß. Reinigungsoperationen - wie z. B. Kristallisation oder Sorption - führen dabei auf Grund geringer Löslichkeits- oder Polaritätsunterschiede der zu trennenden Stoffe nicht zum Ziel bzw. sind mit hohen ökonomischen Aufwendungen und Substanzverlusten verbunden, so daß vorteilhafterweise bereits in der Synthese versucht werden muß, die Entstehung von Nebenprodukten einzuschränken bzw. auszuschließen.

#### Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, in verfahrenstechnisch einfacher und ökonomisch günstiger Weise die Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben aus 5-Halogencarbonyl-iminostilbenen der Formel I in hoher Reinheit, insbesondere unter Ausschluß der Bildung von 5-Carbalkoxi-iminostilbenen II, zu ermöglichen. Insbesondere soll für ein hohes Ammoniakangebot schon zu Reaktionsbeginn gesorgt werden, um die Bildungstendenz weiterer Nebenprodukte zurückzudrängen und ein Finalprodukt in pharmazeutischer Reinheit ohne erhöhten Aufwand gegenüber dem Stand der Technik zu erhalten.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, in verfahrenstechnisch einfacher Weise 5-Carbaminoyl-iminostilben aus 5-Halogencarbonyl-iminostilben I herzustellen, insbesondere ohne 5-Carbalkoxi-iminostilbene II zu erhalten.

Erfindungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß man 5-Halogen-carbonyl-iminostilbene I, die vorzugsweise als Schmelze eingesetzt werden, in Gegenwart eines aprotisch-unpolaren aromatischen Lösungsmittels in ein Amidierungsmittel einlaufen läßt. Als Lösungsmittel, ggf. auch als Gemisch eingesetzt, eignen sich aromatische Kohlenwasserstoffe oder Halogenaromaten, wie z. B. Benzen, Toluol, Monochlorbenzen oder Brombenzen. Als Amidierungsmittel werden Ammoniak mit einem Gehalt von vorzugsweise 15 bis 25 % oder Ammoniumsalze in wäßriger Form eingesetzt.

Da die Ausgangsverbindungen der Formel I entsprechend einer vorzugsweisen Ausführungsform der Erfindung in energiereicher Form, nämlich als Schmelze, in das Amidierungsmittel dosiert werden, läuft die gewünschte Reaktion praktisch augenblicklich und quantitativ ab. Eine solche vorteilhafte Variante ergibt sich beispielsweise, wenn die Verbindungen der Formel I als Schmelzen nach Arbeitsweisen der DD-PS 102 150, 102 151, 108 535, 101 671 bzw. 100 948 erhalten werden und so unmittelbar in die Amidierung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Die Amidierungsreaktion kann auch mit Vorteil in Gegenwart von grenzflächenaktiven Stoffen, wie z. B. quartären Aryl-Alkylammonium-Salzen oder nichtionogenen Tensiden, die man zweckmäßig in Mengen von 0,01 bis 10 Masse-% zusetzt, durchgeführt werden. Erfindungsgemäß wird dabei so vorgegangen, daß eine Schmelze von 5-Halogen-carbonyl-iminostilbenen von 130 bis 180 °C in eine wäßrige Lösung des Amidierungsmittels mit dem grenzflächenaktiven Stoff im Gemisch mit dem aprotisch-unpolaren aromatischen Kohlenwasserstoff einlaufen gelassen wird. Als vorteilhafter Temperaturbereich haben sich für die Reaktion 0 bis 100 °C, vorzugsweise 40 bis 60 °C, erwiesen, wobei sich das Reaktionsgemisch durch den Energiegehalt der Schmelze der Verbindungen der Formel I sowie die Reaktionsenthalpie der Amidierungsreaktion ggf. erwärmt und im Bedarfsfalle gekühlt werden kann. Da diese Reaktion praktisch augenblicklich an der Einlaufstelle der

Schmelze abläuft, ist eine Steuerung des gewünschten Temperaturbereiches durch Regulierung der Zulaufgeschwindigkeit der Verbindungen der Formel I ohne Schwierigkeiten möglich.

Man kühlt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur und saugt das ausgefallene 5-Carbaminoyl-iminostilben ab. Die Mutterlauge enthält 2 Phasen, welche getrennt werden. Die salzhaltige, wäßrige Oberphase wird verworfen, während die tief dunkel gefärbte organische Unterphase zur Rückgewinnung des aprotisch-unpolaren Kohlenwasserstoffes redestilliert wird.

Obwohl die für die Reaktion eingesetzten aprotisch-unpolaren aromatischen Kohlenwasserstoffe praktisch kein Lösungsvermögen für Wasser oder die polaren Amidierungsmittel haben, läuft die gewünschte Reaktion glatt und quantitativ ab. Dieses Resultat ist überraschend, da bislang nach dem Stand der Technik wie etwa DD-PS 126 329 für diesen Syntheseschritt nur polare Lösungsmittel, die zumindest eine bedingte Wassermischbarkeit aufweisen, Verwendung gefunden haben.

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Selektivität der Reaktion im Sinne der erwünschten Bildung von 5-Carbaminoyl-iminostilben, da die erfindungsgemäß verwendeten aprotisch-unpolaren aromatischen Kohlenwasserstoffe dem Reaktionspartner gegenüber absolut indifferent sind und Nebenreaktionen mit den Ausgangsverbindungen der Formel I zu 5-Carbalkoxiverbindungen der Formel II oder auch mit den wäßrigen Amidierungsmitteln sicher auszuschließen sind. Auch bei mehrfacher Wiederverwendung der aromatischen Lösungsmittel, ggf. nach Redestillation, werden gleichbleibend gute Resultate erzielt.

Die hohe Selektivität des erfindungsgemäßen Verfahrens stellt ein weiteres Überraschungsmoment dar, weil der erstmalige Einsatz von Schmelzen der Verbindungen der Formel I für die Amidierungsreaktion auf Grund ihrer Energieinhalte naturgemäß einen Reaktionsverlauf mit verstärkter Neben-

produktbildung erwarten läßt.

Da die Verbindungen der Formel I gemäß Arbeitsweisen der DD-PS 102 150, 102 151, 108 535, 101 671 bzw. 100 948 ohnehin primär als Schmelzen anfallen, ergibt sich somit eine günstige Verknüpfungsmöglichkeit der Herstellung der Verbindungen der Formel I mit dem erfindungsgemäßen Amidierungsverfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben. Daraus resultiert ein wesentlicher ökonomischer Vorteil, der besonders bei der industriellen Herstellung von Carbamazepin wirksam wird.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Eine 160 °C warme Schmelze von 128 g 5-Chlorcarbonyl-iminostilben wird innerhalb einer Stunde in eine gerührte Mischung aus 400 ml Monochlorbenzen und 200 ml 25%igem wäbrigem Ammoniak einlaufen gelassen, wobei sich das Reaktionsgemisch auf ca. 40 bis 50 °C erwärmt.

Man gibt noch 25 ml Ammoniak zu, rührt 1 Stunde bei 80 °C nach und gibt dann 150 ml heißes Wasser zu. Bei Abkühlung auf Raumtemperatur erfolgt Kristallisation von 5-Carbaminoyl-iminostilben, welches abgesaugt und reichlich mit heißem Wasser gewaschen wird.

Ausbeute: 110 g trockenes Produkt, entspr. 92 % d. Th.

Fp.: 189 - 191 °C

##### Beispiel 2

Eine Schmelze, bestehend aus 100 g 5-Chlorcarbonyl-iminostilben und 33 g 5-Bromcarbonyl-iminostilben, erhalten nach einer Arbeitsweise der DD-PS 102 150, wird innerhalb von 2 Stunden in eine 40 bis 50 °C warme, gerührte Mischung von 400 ml Monochlorbenzen und 200 ml 25%igem wäbrigem Ammoniak einlaufen gelassen.

Man gibt noch 25 ml Ammoniak zu und rührt 1 Stunde bei

80 °C nach. Nach Zugabe von 150 ml heißem Wasser kühlt man ab und saugt das 5-Carbaminoyl-iminostilben ab. Nach Waschen mit heißem Wasser und Trocknung erhält man 105 bis 110 g Produkt mit einem Fp. von 189 bis 190 °C.

Umkristallisation aus Methanol liefert ein Reinprodukt für pharmazeutische Zwecke (2. AB der DDR).

#### Beispiel 3

Eine 120 °C heiße Mischung, bestehend aus 77 g 5-Chlor-carbonyl-iminostilben und 61 g 5-Bromcarbonyl-iminostilben und 25 g Monochlorbenzen, wird innerhalb von 1 Stunde in ein gerührtes Gemisch von 350 ml Monochlorbenzen und 150 ml 25%igem wäbrigem Ammoniak einlaufen gelassen, so daß eine Temperatur von 50 °C nicht überstiegen wird.

Man gibt noch 25 ml Ammoniak zu und rührt 1 Stunde bei 80 °C nach. Nach Zugabe von 150 ml heißem Wasser kühlt man ab und saugt das ausgefallene 5-Carbaminoyl-iminostilben ab. Nach Waschen mit heißem Wasser und Trocknung erhält man 108 g Rohprodukt mit einem Fp. von 189 bis 190 °C.

#### Beispiel 4

Eine Schmelze von 77 g 5-Chlorcarbonyl-iminostilben und 61 g 5-Bromcarbonyl-iminostilben wird bei 130 bis 140 °C in eine gerührte, 40 bis 50 °C warme Mischung von 100 ml 25%igem wäbrigem Ammoniak und 300 ml Toluol einlaufen gelassen. Die Zulaufzeit beträgt 30 Minuten.

Man gibt weitere 100 ml Ammoniak zu und rührt noch 1 Stunde bei 80 °C nach. Nach Zugabe von 150 ml heißem Wasser wird abgekühlt und das ausgefallene 5-Carbaminoyl-iminostilben isoliert. Nach Waschen und Trocknen erhält man 112 g Produkt mit einem Fp. von 190 bis 191 °C.

#### Beispiel 5

Eine Schmelze von 77 g 5-Chlorcarbonyl-iminostilben und 61 g 5-Bromcarbonyl-iminostilben wird in 250 ml Toluol einlaufen gelassen. Diese Lösung wird bei 80 °C mit

5 g Aktivkohle behandelt und blank filtriert. Bei 40 bis 50 °C wird diese filtrierte Lösung in ein gerührtes Gemisch, bestehend aus 100 ml Toluol und 150 ml 25%igem wässrigem Ammoniak und 5 g Benzyl-oktyl-dimethylammoniumchlorid, einlaufen gelassen. Man gibt noch 25 ml Ammoniak zu und rührt 1 Stunde bei 80 °C nach. Nach Zugabe von 150 ml heißem Wasser wird abgekühlt, abgesaugt und das Produkt mit heißem Wasser gewaschen.

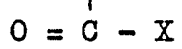
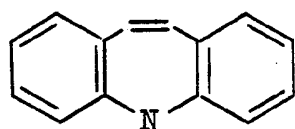
Ausbeute: 112 g Rohprodukt, welches sich gut absaugen läßt. Die Umkristallisation aus Methanol liefert ein Reinprodukt für pharmazeutische Verwendung (2. AB der DDR).

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Carbaminoyl-iminostilben aus 5-Halogencarbonyl-iminostilben und einem Amidierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Halogencarbonyl-iminostilbene der allgemeinen Formel I oder ein Gemisch derselben in Gegenwart eines aprotisch-unpolaren aromatischen Lösungsmittels in ein Amidierungsmittel einlaufen läßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Halogencarbonyl-iminostilben als Schmelze einsetzt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine 130 bis 180 °C heiße Schmelze des 5-Halogencarbonyl-iminostilbens dem Amidierungsmittel zuführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch Kohlenwasserstoffe wie Benzen oder Toluol, vorzugsweise aber Halogenaromaten wie beispielsweise Chlorbenzen oder Brombenzen eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Amidierungsmittel Ammoniak mit einem Gehalt von 15 bis 25 % oder Ammoniumsalze in wäßriger Form eingesetzt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das Amidierungsmittel während der Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C, vorzugsweise von 40 bis 60 °C, hält.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Reaktionsgemisch während der Amidierung ggf. bis zum Siedepunkt erwärmt.

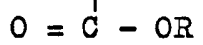
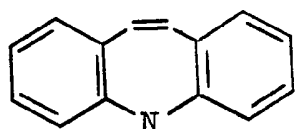
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in Gegenwart von grenzflächenaktiven Stoffen, beispielsweise quartären Aryl-Alkyl-ammoniumsalzen oder nichtionogenen Tensiden, die in Mengen von 0,01 bis 10 Masse-% zugesetzt sind, durchführt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Lösungsmittel aus der organischen Unterphase redestilliert.

*Hierzu 1 Seite Formeln*



(X = Halogen)

I



(R = Alkyl)

II