



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 218 889 A1

4(51) C 07 D 223/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 256 475 0

(22) 09.11.83

(44) 20.02.85

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD

(72) Wunderlich, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Stark, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.; v. Littrow, Carola, Dr. med., DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine

(57) Neue 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel I, in der R eine Methyl-, Ethyl- oder Allylgruppe bedeutet, mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können dadurch hergestellt werden, daß man 5-Chlorcarbonyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel II, in der R die oben genannte Bedeutung besitzt, in an sich bekannter Weise mit Ammoniak umsetzt. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich insbesondere durch antikonvulsive Wirkungen bei chemisch induzierten Krämpfen und durch geringe Toxizität aus.



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 218 889 A1

4(51) C 07 D 223/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 256 475 0

(22) 09.11.83

(44) 20.02.85

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD

(72) Wunderlich, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Stark, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.; v. Littrow, Carola, Dr. med., DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine

(57) Neue 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel I, in der R eine Methyl-, Ethyl- oder Allylgruppe bedeutet, mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können dadurch hergestellt werden, daß man 5-Chlorcarbonyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel II, in der R die oben genannte Bedeutung besitzt, in an sich bekannter Weise mit Ammoniak umsetzt. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich insbesondere durch antikonvulsive Wirkungen bei chemisch induzierten Krämpfen und durch geringe Toxizität aus.

4 Seiten

Zur PS Nr. 218 889

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel I, in der R eine Methyl-, Ethyl- oder Allylgruppe bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R dieselbe Bedeutung wie oben besitzt, mit Ammoniak umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Amidierung in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Estern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, durchführt.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reaktion bei Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs durchführt.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Amidierung wäßrige Ammoniaklösungen einsetzt.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Ammoniak gasförmig einsetzt.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

Verfahren zur Herstellung neuer 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 5-Carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der allgemeinen Formel I, in der R eine Methyl-, Ethyl- oder Allylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können insbesondere als Psychopharmaka eingesetzt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Schrifttum nicht vorbeschrieben. Sie stellen neue Stoffe aus der Stoffklasse der 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine dar.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung ermöglicht es, neue potentielle Pharmaka, insbesondere Psychopharmaka, herzustellen. Aufgrund ihrer antikonvulsiven Wirkungen können die neuen Verbindungen als Arzneimittel zur Behandlung psychischer und neurologischer Störungen eingesetzt werden.

Gegenüber dem bekannten, als Antikonvulsivum eingeführten und bewährten 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin (Carbamazepin) besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I bei annähernd gleichen und zum Teil besseren pharmakologischen Wirkungen eine um die Hälfte geringere akute Toxizität und damit eine doppelt so hohe Verträglichkeit und einen günstigeren therapeutischen Index, wie aus dem nachfolgenden Vergleich des erfindungsgemäß erhältlichen 5-Carbamoyl-10-ethoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (Substanz A) mit Carbamazepin (Substanz B) unter Anwendung folgender tierexperimenteller Versuchsmodelle

- (1) Pentylenetetrazolantagonismus
- (2) Strychninantagonismus
- (3) Thiosemicarbazidantagonismus

ersehen werden kann.

Versuchsbericht

Substanz	ED ₅₀ in mg/kg		
	Pentylenetetrazol- antagonismus	Strychnin- antagonismus	Thiosemicarbazid- antagonismus
A	210	39	47
B	wirkungslos (x)	28	28

(x) siehe auch THEOBALD, W. et al., Arzneimittelforschung 13, 122 [1963]

Wie aus dem Versuchsbericht zu ersehen ist, wirkt B nicht gegen pentylenetetrazolinduzierte Krämpfe, während A auch in diesem Modell protektiv wirksam ist.

Auffallend ist auch die bei der Bestimmung der akuten Toxizität (Maus, p.o.) festgestellte doppelt so hohe Verträglichkeit von A im Vergleich zu B.

Für die Bestimmung der antikonvulsiven Wirksamkeit wurden Mäuse männlichen und weiblichen Geschlechts aus einem standardisierten Zuchtstamm verwendet. 30 Minuten nach oraler Applikation der Prüfsubstanz A bzw. B wurden 135 mg/kg Pentylenetetrazol bzw. 1,2 mg/kg Strychnin subcutan bzw. 12 mg/kg Thiosemicarbazid intraperitoneal injiziert. Die gewählten Dosierungen der Krampfgifte entsprechen jeweils der DL₉₀₋₁₀₀ und führen bei unbehandelten Kontrolltieren in 100% der Fälle zum Krampf der Exitus. Die Wirkung der Prüfsubstanzen A bzw. B wird als ED₅₀-Wert gemessen, der die jeweilige Dosis von A bzw. B angibt, bei der 50% der Tiere vor Krämpfen bzw. Exitus geschützt sind (modifizierte Methode nach MARUCCI, F. et al., Europ. J. Pharmacol. 16, 311 [1971]).

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel I zu entwickeln, die als Psychopharmaka, insbesondere als Antikonvulsiva eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R die gleiche Bedeutung wie oben besitzt, in an sich bekannter Weise mit NH₃ zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt.

Die Amidierung von Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel I kann in an sich bekannter Weise in organischen oder organisch-wäßrigen Lösungsmitteln wie Alkoholen, Estern, Kohlenwasserstoffen, Halogenkohlenwasserstoffen, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, sowohl unter Verwendung von gasförmigem Ammoniak als auch von wäßrigen Ammoniaklösungen durchgeführt werden.

Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, durchgeföhrt werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind kristallin und zeichnen sich durch gute Beschaffenheit für die weitere galenische Verarbeitung zu Tabletten oder Dragees aus. Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II können entsprechend einer gleichzeitig hinterlegten Patentanmeldung auf einfache Weise dadurch hergestellt werden, daß man 5-Chlorcarbonyl-10-brom-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin der Formel III mit Methanol, Ethanol oder Allylalkohol bei Temperaturen von 50–100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des eingesetzten Alkohols umsetzt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

22,5g (ca. 0,08 Mol) 5-Chlorcarbonyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (Fp. 97 bis 99°C) werden in 200ml Methanol zum leichten Sieden erwärmt und in die Lösung innerhalb von 60 Minuten gasförmiger Ammoniak eingeleitet. Die Reaktionslösung wird anschließend filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt. Man erhält 24g 5-Carbamoyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin als gelblich-bräunlichen Rückstand, der nach der Umkristallisation aus 100ml CCl₄ bei 146 bis 149°C schmilzt. Eine Zweitumkristallisation aus der fünffachen Menge n-Butanol liefert eine farblose Substanz (Fp. 151,5–152,5°C). Die Substanz ist halogenfrei.

Analyse berechnet für 5-Carbamoyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin:

	C	H	N
berechnet:	71,60 %	6,01 %	10,42 %
gefunden:	71,50 %	6,20 %	10,45 %
	71,70 %	6,21 %	10,66 %

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 5-Chlorcarbonyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin kann wie folgt hergestellt werden:

34g (ca. 0,1 Mol) 5-Chlorcarbonyl-10-brom-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (Fp. 125°C) werden in 700ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 400ml Methanol abdestilliert und die restliche Lösung nach Filtration der Kristallisation bei 5 bis 10°C überlassen. Man erhält 22,5g $\pm$ 78,5% der Theorie 5-Chlorcarbonyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, fast farblose Kristalle, Fp. 97–99°C.

Beispiel 2

Verfährt man wie in Beispiel 1, verwendet jedoch anstelle von gasförmigem Ammoniak auf 0,08 Mol 5-Chlorcarbonyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin ca. 0,3 Mol (30 ml) einer konzentrierten wäßrigen Ammoniaklösung, erhält man nach 2stündiger Reaktion, Filtration und Einengung des Filtrats im Vakuum (Wasserstrahlpumpe) 5-Carbamoyl-10-methoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin als gelb-bräunlich verfärbten Rückstand in etwa gleicher Menge wie nach Beispiel 1. Nach Umkristallisation aus n-Butanol schmilzt das Produkt bei 151,5 bis 152,5°C.

Beispiel 3

Aus 28g (ca. 0,1 Mol) 5-Chlorcarbonyl-10-ethoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (Fp. 125 bis 126°C) in 280ml absolutem Ethanol erhält man bei Einleiten von gasförmigem Ammoniak nach gleicher Verfahrensweise wie in Beispiel 1 28g eines rohen, schwach gelblich gefärbten Produktes (Fp. 145 bis 155°C).

Nach Umkristallisation aus Aceton werden 11,5g 5-Carbamoyl-10-ethoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (farblose Kristalle, Fp. 161 bis 163°C) erhalten. Das Produkt ist halogenfrei.

Analyse berechnet für 5-Carbamoyl-10-ethoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin:

	C	H	N
berechnet:	72,30 %	6,38 %	9,95 %
gefunden:	72,38 %	6,35 %	10,27 %

Beispiel 4

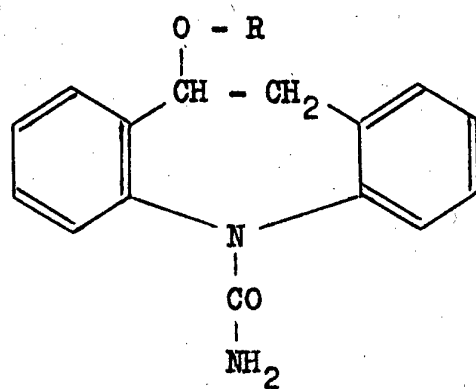
47g (ca. 0,15 Mol) 5-Chlorcarbonyl-10-allyloxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, Fp. 85 bis 87°C, werden in 300ml Methanol zum Sieden unter Rückflußkühlung erhitzt. In die blanke siedende Lösung wird Ammoniak-Gas eingeleitet. Nach etwa 1stündiger Einleitungszeit setzt eine sich nach und nach verstärkende Abscheidung von NH₄Cl ein. Nach 3stündiger Reaktionszeit wird die Gaseinleitung beendet. Man destilliert Methanol weitgehend ab. Der vergleichende Trockenrückstand wird mit 400ml 50%igem wäßrigem Methanol versetzt. Die sich absetzende zähölige Schicht kristallisiert nach einiger Zeit. Man gießt die überstehende Lösung ab, versetzt erneut mit 200ml 50%igem Methanol und filtriert. Das farblose Kristallisat wird mit 50ml 50%igem, wäßrigem Methanol gewaschen und getrocknet.

Fp. 127 bis 129°C. Ausbeute: 36g 5-Carbamoyl-10-allyloxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin $\pm$ 77% der Theorie.

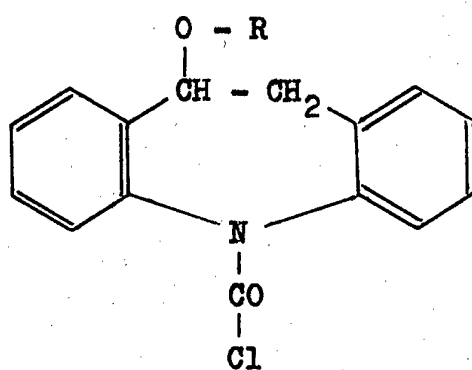
Das erhaltene Produkt wird in der 4fachen Menge Ethylacetat umkristallisiert. Fp. nach Umkristallisation: 137,5 bis 138°C.

Analyse berechnet für 5-Carbamoyl-10-allyloxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (Molgewicht 294):

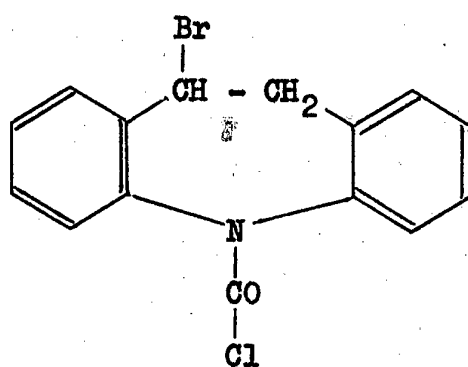
	C	H	N
berechnet:	73,47 %	6,12 %	9,52 %
gefunden:	73,77 %	6,10 %	9,70 %



I



II



III