

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man 5H-Dibenz[b,f]azepin (Iminostilben) in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und in Gegenwart eines sauren Mittels mit Cyansäure umsetzt.

5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, unter dem Freinamen Carbamazepin als Arzneimittelwirkstoff bekannt, wird gemäss US-PS 2,948,718 üblicherweise hergestellt durch Umsetzung von 5H-Dibenz[b,f]azepin mit Phosgen zu 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carbonsäurechlorid und Weiterumsetzung desselben mit Ammoniak. Einem neueren Verfahren gemäss der DE-A1 2307174 zufolge setzt man 5H-Dibenz[b,f]azepin mit einem Acylisocyanat um und unterwirft das gebildete 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-(N-acyl)carboxamid der basischen Hydrolyse. Die bekannten Verfahren haben verschiedene Nachteile. So müssen stets zwei getrennte Reaktionsstufen durchgeführt werden, wobei für die erste Stufe des Verfahrens gemäss der US-PS die Verwendung einer äquimolaren Menge des hochtoxischen Phosgen unumgänglich ist.

Der Erfindung lag dementsprechend die bislang noch nicht gelöste Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren zu entwickeln, das in einer Stufe direkt zu 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid führt.

Der erfindungsgemässe Lösungsvorschlag ist insofern überraschend, als bekannt ist, dass 5H-Dibenz[b,f]azepin mit Alkylisocyanaten nicht zu entsprechenden 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-(N-alkyl)carboxamiden reagiert (DE-A1 2307174) und die Umsetzung von N,N-Diarylaminen mit Natriumcyanat und Trifluoressigsäure in Benzol nicht auf Benzimidazol und Carbazol übertragen werden konnte (Chem. and Ind. 1965, Seiten 1428-9).

Die erfindungsgemäss für die Einführung der 5-Carbamylgruppe verwendete Cyansäure wird üblicherweise hergestellt durch Pyrolyse von Cyanursäure, durch Oxidation von Formamid mit Sauerstoff am Silber- oder Kupferkontakt oder durch Behandlung der Lösung und/oder Suspension eines ihrer Salze, vorzugsweise von Natrium- oder Kaliumcyanat, mit einer Säure. Cyansäure ist in freier Form nicht stabil. Sie geht eine Vielzahl von Polymerisations- und Autokondensationsreaktionen ein und addiert zudem leicht Wasser, Alkohole, Amine und dergleichen. Ihre Lösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln sind jedoch für den erfindungsgemässen Zweck hinreichend haltbar.

Die erfindungsgemässe Umsetzung erfolgt deshalb in organischer Lösung, d.h. in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wobei die Cyansäure vorzugsweise in gasförmigem Zustand, vorteilhaft mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder Argon verdünnt, in das Reaktionssystem eingeblasen oder durch Behandlung der Lösung und/oder Suspension eines ihrer Salze, vorzugsweise von Natrium- oder Kaliumcyanat, mit einer Säure in Freiheit gesetzt wird.

Als organische Lösungsmittel sind solche geeignet, die mit Isocyansäure nicht oder nur so langsam reagieren, dass die erfindungsgemässe Reaktion nicht durch Bildung unerwünschter Zwischenprodukte beeinträchtigt wird. Geeignet sind beispielsweise aromatische bzw. araliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, Halogenalkanen, wie 1,2-Dichloräthan, aliphatische Carbonsäuren und ihre aliphatischen Ester, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, oder Niederalkancarbonsäuren-alkylester, z.B. Essigsäure-äthylester, ferner aliphatische Äther, wie Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran und dergleichen, sowie Gemische derselben. Da Cyansäure mit Wasser, Alkoholen, Aminen und dergleichen unerwünschte Nebenreaktionen eingeht, wird die erfindungsgemässe Umsetzung vorteilhaft unter weitgehend aprotischen Bedingungen, d.h. in weitgehend wasser-, alkohol- und aminfreier organischer Lösung und unter Wasserdampfausschluss, durchgeführt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und der Isolierung des gebildeten Additionsproduktes sind diese Vorsichtsmassnahmen jedoch völlig entbehrlich.

Für die erfindungsgemässe Umsetzung wird eine der eingesetzten Menge 5H-Dibenz[b,f]azepin mindestens äquimolare Cyansäuremenge benötigt. Um einen besseren Umsatz zu erzielen, verwendet man jedoch vorteilhaft die 1,05-molare bis 2,5-molare, vorzugsweise 1,25-molare bis 2,25-molare, beispielsweise 1,3-molare bis doppeltmolare Menge, Cyansäure, d.h. einen 5%igen bis 150%igen, vorzugsweise 25%igen bis 125%igen, beispielsweise 30%igen bis 100%igen, Cyansäureüberschuss.

Für die Freisetzung von Cyansäure aus einem ihrer Salze, welche eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung darstellt, geeignet sind generell sämtliche Protonensäure, deren Säurestärke ausreicht, Cyansäure aus ihren Salzen zu verdrängen. Geeignet sind beispielsweise Mineralsäuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, organische Sulfonsäuren, wie C₁-C₇-Alkan- oder gegebenenfalls halogen- oder C₁-C₄-alkylsubstituierte Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan-, Äthan-, Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonsäure, oder organische Carbonsäuren, deren Säurestärke in dem verwendeten Lösungsmittel mindestens derjenigen von Ameisensäure praktisch entspricht, wie 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäuren, z.B. Trichloressigsäure.

Die Reaktion der 5H-Dibenz[b,f]azepin-Komponente mit Cyansäure verläuft spontan und leicht exotherm. Die Reaktionsparameter sind nicht kritisch. Die Reaktion kann beispielsweise im Temperaturbereich von 0°C

bis 120°C und homogen oder vorzugsweise heterogen durchgeführt werden. Gleichwohl werden Umsatz und Umsatzgeschwindigkeit durch gelindes Erwärmen und/oder Gegenwart eines sauren Mittels beschleunigt. Die Umsetzung wird deshalb in Gegenwart eines sauren Mittels und vorzugsweise im Temperaturbereich von 20°C bis 120°C, vorzugsweise 100°C durchgeführt. Da das saure Mittel an der Reaktion nur katalytisch teilnimmt, genügen im Prinzip katalytische Säuremengen. Im allgemeinen sind 0,01 bis 0,15, beispielsweise 0,04 bis 0,05, Äquivalente saures Mittel je Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin völlig ausreichend. Lediglich bei Verwendung mehrbasiger Säuren deutlich unterschiedlicher Aciditätsstufen ist bei heterogener Reaktionsführung zu beachten, dass saure Salze ausfallen können, wodurch ein Teil der eingesetzten Säure blockiert wird. Bei Verwendung von Schwefelsäure beispielsweise benötigt man deshalb je Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin bis zu 1,5, beispielsweise 1,05 bis 1,4 Moläquivalente, entsprechend 0,525 bis 0,7 Mol, d.h. einen 5%igen bis 40%igen Ueberschuss, derselben, wenn die Variante, bei der man die Cyansäure aus einem ihrer Salze freisetzt, benutzt und die Reaktion heterogen geführt wird. Selbstverständlich kann das saure katalytische Mittel auch in Form eines von 5H-Dibenz[b,f]azepin abgeleiteten Ammoniumsalzes vorliegen oder zugefügt werden.

Als saures Mittel kommen beispielsweise die vorstehend für die Freisetzung von Cyansäure als geeignet angegebenen Protonensäuren, ferner aliphatische Carbonsäuren, wie C₁-C₇-Alkansäuren, z.B. Essigsäure, insbesondere, wenn diese auch als Lösungsmittel dienen, in Betracht. Benutzt man die Variante, bei der die Cyansäure aus einem ihrer Salze in situ freigesetzt wird, verwendet man vorteilhaft im allgemeinen einen geringen, d.h. 0,5%igen bis 10%igen, beispielsweise 1%igen bis 5%igen, bei Verwendung z.B. von Schwefelsäure jedoch aus den genannten Gründen einen 5%igen bis 40%igen, beispielsweise 32%igen, Ueberschuss der für die Freisetzung der Cyansäure verwendeten Säure.

In einer bevorzugten Ausführungsform fügt man zu einer Suspension von 5H-Dibenz[a,f]azepin und der 1,75- bis 2,25-molaren, beispielsweise etwa doppeltmolaren, Menge Natriumcyanat in Toluol bei 20°C bis 30°C, beispielsweise bei 20°C bis 25°C, pro Mol Natriumcyanat 1,005 bis 1,05, beispielsweise 1,02 Mol, d.h. einen 0,5%igen bis 5%igen, beispielsweise 2%igen Ueberschuss, Trichloressigsäure hinzu und erwärmt auf 40°C bis 80°C, beispielsweise auf 50°C bis 65°C, oder versetzt eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit 1,05 bis 1,40 Moläquivalenten, entsprechend 0,525 bis 0,7 Mol, d.h. mit einem 5%igen bis 40%igen Ueberschuss, Schwefelsäure und fügt dann die der eingesetzten Menge 5H-Dibenz-[b,f]azepin mindestens äquimolare Menge, beispielsweise pro Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin 1,25 bis 1,75, z.B. 1,6 Mol, Natriumcyanat hinzu, wobei man bei 10°C bis 120°C arbeitet, oder leitet in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester die 1,02- bis 1,10-, beispielsweise 1,05-, d.h. 1,04- bis 1,06-molare Menge, d.h. einen 2%igen bis 10%igen, beispielsweise 5%igen, d.h. 4%igen bis 6%igen, Ueberschuss, Chlorwasserstoff ein und fügt dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge, beispielsweise einen 5%igen bis 50%igen molaren Unterschuss, an 5H-Dibenz[b,f]azepin beispielsweise pro Mol Natriumcyanat 0,6 bis 0,9, z.B. 0,75 Mol, 5H-Dibenz[b,f]azepin hinzu, wobei man bei 0°C bis 80°C arbeitet, beispielsweise nach Zugabe der Aminkomponente auf 40°C bis 70°C erwärmt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform leitet man in eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure die 1,25-molare bis 1,75-molare, vorzugsweise 1,4-molare bis 1,6-molare Menge, d.h. einen 25%igen bis 75%igen, vorzugsweise 40%igen bis 60%igen, Ueberschuss, Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf 25°C bis 50°C oder leitet in eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan oder Essigsäureäthylester zunächst die 0,01-molare bis 0,15-molare, beispielsweise 0,01-molare bis 0,12-molare Menge, d.h. 1 bis 15 Mol-%, beispielsweise 1 bis 12 Mol-%, Chlorwasserstoff und anschließend die 1,25-molare bis 1,75-molare, vorzugsweise 1,4-molare bis 1,6-molare Menge, d.h. einen beispielsweise 25%igen bis 75%igen, vorzugsweise 40%igen bis 60%igen Ueberschuss, Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf 50°C bis 125°C, beispielsweise auf 75°C bis 100°C. In einer Abwandlung dieser Variante leitet man in eine Suspension eines Gemisches des 5H-Dibenz[b,f]azepin und seines Hydrochlorides, beispielsweise von 0,8 bis 0,96, vorzugsweise 0,85 bis 0,95, Moltellen 5H-Dibenz-[b,f]azepin und 0,04 bis 0,2, vorzugsweise 0,05 bis 0,15, Moltellen 5H-Dibenz[b,f]azepin (Moltellsumme=1), die 1,25-molare bis 1,75-molare, vorzugsweise 1,4-molare bis 1,6-molare Menge, d.h. einen beispielsweise 25%igen bis 75%igen, vorzugsweise 40%igen bis 60%igen, Ueberschuss Cyansäure ein und erwärmt erforderlichenfalls auf 60°C bis 100°C.

Die Erfindung ist in den nachstehenden Ausführungsbeispielen näher beschrieben. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

723 g Trichloressigsäure werden in 600 ml Toluol gelöst und im Lauf von 1 1/2 Std. zu einer Suspension von 407 g 5H-Dibenz[b,f]azepin und 290 g Natriumcyanat in 600 ml Toluol gegeben, wobei man durch Kühlung die Temperatur auf 25°C hält.

Man lässt 1/2 Stunden bei 25°C und 1 Stunde bei 50°C nachreagieren und gibt dann 1300 ml Wasser

langsam zu. Anschliessend wird auf 20°C gekühlt und das Produkt abfiltriert. Man wäscht mit Toluol und Wasser und trocknet bei 85 - 90°C im Vakuum. Ausbeute 475 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 2:

25 g 5H-Dibenz[b,f]azepin werden in 180 ml Essigsäure suspendiert und mit 14 g 96%iger Schwefelsäure langsam versetzt. Bei 30°C werden unter gutem Rühren 13,5 g Natriumcyanat portionsweise zugesetzt.

Man rührt 3 Stunden bei 30°C, filtriert das Produkt ab und wäscht mit Essigsäure und anschliessend Wasser.

10 Nach Trocknen bei 80°C im Vakuum erhält man 29,5 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 3:

15 Man suspendiert 68 g Natriumcyanat in 1000 ml Essigsäureäthylester und leitet unter Rühren bei Raumtemperatur 40 g Chlorwasserstoff gasförmig ein. Nach 4 Stunden wird das gebildete Natriumchlorid abfiltriert und das klare Filtrat mit 155 g 5H-Dibenz[b,f]azepin versetzt. Man hält das Reaktionsgemisch für 4-5 Stunden auf 50°C, kühlt auf 0°C und filtriert das Produkt ab. Nach Waschen mit wenig Essigsäureäthylester und Trocknen bei 80°C im Vakuum erhält man 177 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 4:

17.4 g 5H-Dibenz[b,f]azepin und 2.3 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-hydrochlorid werden in 250 ml Toluol suspendiert. Man erwärmt auf 80° und leitet im Lauf von 1 1/2 Stunden 6.5 g monomere Cyansäure im Stickstoffstrom ein und heizt anschliessend noch 1/2 Stunde auf 100°C.

25 Nach Abkühlen auf 5° wird abfiltriert, viermal mit kaltem Toluol gewaschen und bei 60° im Vakuum getrocknet. Man erhält 18.5 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 5:

30 17.4 g 5H-Dibenz[b,f]azepin und 2.3 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-hydrochlorid werden in 250 ml Xylol (Isomengemisch) suspendiert. Bei 20° leitet man 6.5 g monomere Cyansäure im Stickstoffstrom ein und lässt 4 Stunden bei 30° nachreagieren.

Anschliessend wird auf 0° abgekühlt, filtriert und mit Xylol gewaschen. Nach Trocknen bei 80° im Vakuum erhält man 22.1 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

35

Beispiel 6:

19.3 5H-Dibenz[b,f]azepin werden in 200 ml 1,2-Dichloräthan suspendiert. Bei 25° leitet man zuerst 4.5 g Chlorwasserstoff und dann 6.5 g Cyansäure gasförmig (im Stickstoffstrom) ein. Das Einleiten erfolgt während 40 5 Stunden in mehreren Portionen. Man lässt 1 Stunde nachreagieren, filtriert ab und wäscht mit 1,2-Dichloräthan, danach mit Wasser.

Nach Trocknen bei 60° im Vakuum erhält man 16.0 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Ein gleichartig durchgeführter Ansatz wurde nach beendeter Reaktion eingedampft, der Rückstand mit Toluol kalt digeriert und abfiltriert. Nach Waschen mit Toluol und Wasser und Trocknen im Vakuum bis 60° 45 wurden 22.5 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid erhalten.

Beispiel 7

29.0 g 5H-Dibenz[b,f]azepin werden in 150 ml Essigsäureäthylester bei 20° suspendiert. Man leitet zuerst 50 0.6 g Chlorwasserstoff und dann 9.7 g Cyansäure gasförmig (im Stickstoffstrom) ein.

Nach 15-stündigem Rühren bei 20° wird abfiltriert, mit Essigsäureäthylester gewaschen und anschliessend bei 60° im Vakuum getrocknet. Man erhält 32.0 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Ein analoger Versuch bei 50° Reaktionstemperatur lieferte 29.4 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 8

19.3 g 5H-Dibenz[b,f]azepin werden in 200 ml Essigsäureäthylester suspendiert und mit 1,0 ml Schwefelsäure (98%ig) versetzt.

Bei 25° werden 6.5 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) eingeleitet. Man lässt über Nacht stehen, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit Toluol auf. Nach Filtration, Waschen mit Toluol und Wasser und Trocknen bei 80° im Vakuum erhält man 19.7 g 5H-Di-benz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 9

19.3 g 5H-Dibenz[b,f]azepin werden mit 100 ml Essigsäure auf 45° erwärmt. Im Lauf von 1 1/2 Stunden leitet man 6.5 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) ein und lässt 12 Stunden bei 40° nachreagieren. Nach Abkühlen auf 15° wird filtriert, mit Essigsäure kalt gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet.

Das erhaltene Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser (7:3) umkristallisiert und liefert 19.1 g 5H-Di-benz[b,f]azepin-5-carboxamid.

Beispiel 10:

29.0 g 5H-Dibenz[b,f]azepin werden in 150 ml Essigsäure auf 45° erwärmt. Man leitet im Lauf von 1 1/2 Stunden 9.7 g monomere Cyansäure (im Stickstoffstrom) ein und lässt 2 Stunden bei 40° und 12 Stunden bei 20° nachreagieren.

Nach Zusatz von 15 ml Wasser wird auf 0° abgekühlt und nach 1 Stunde abfiltriert. Man wäscht mit zweimal 15 ml Essigsäure und Wasser und erhält ein Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (7:3) 29.1 g 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid liefert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid dadurch gekennzeichnet, dass man 5H-Dibenz[b,f]azepin in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und in Gegenwart eines sauren Mittels mit Cyansäure umsetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel eine aliphatische Carbonsäure oder einen aliphatischen Ester einer solchen, einen aromatischen bzw. araliphatischen Kohlenwasserstoff, einen Halogenaliphaten oder einen aliphatischen Aether verwendet.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan, Essigsäure oder Essigsäureäthylester verwendet.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Cyansäure durch Säurebehandlung der Lösung und/oder Suspension eines Cyansäuresalzes in einem organischen Lösungsmittel in Freiheit setzt und ohne Isolierung einsetzt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Cyansäure durch Säurebehandlung der Lösung und/oder Suspension eines Cyansäuresalzes in einem organischen Lösungsmittel in Freiheit setzt und ohne Isolierung einsetzt.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Essigsäure, Essigsäureäthylester oder Toluol verwendet.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure, eine organische Sulfonsäure, eine aliphatische Carbonsäure oder eine 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäure verwendet.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure, eine organische Sulfonsäure oder eine 2-Mono-, 2,2-Di- oder 2,2,2-Trihalogen-C₂-C₇-alkansäure verwendet.

9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel eine Mineralsäure verwendet.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3, 5, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Trichloressigsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure verwendet.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure verwendet.

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3, 5, 7, 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel Trichloressigsäure verwendet.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 6 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als saures Mittel und gleichzeitig als Lösungsmittel Essigsäure verwendet.

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3, 5, 7, 10 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass man im

Temperaturbereich von 0°C bis 120°C arbeitet.

15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man im Temperaturbereich von 0°C bis 120°C arbeitet.

16. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 12, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des 5H-Dibenz[b,f]azepins und der 1,75- bis 2,25-molaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei 20°C bis 30°C mit einem 0,5 %igen bis 5 %igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und auf 40°C bis 80°C erwärmt.

17. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 12, 14 und 15 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin und der etwa doppelmolaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei 20°C bis 25°C mit einem 2%igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und dann auf 50°C bis 65°C erwärmt.

18. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 10, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen 2%igen bis 10%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet, dann die auf die eingesetzte Natriumcyanatmenge bezogen 0,6- bis 0,9-molare Menge 5H-Dibenz[b,f]azepin hinzufügt und auf 40°C bis 70°C erwärmt.

19. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 11 und 15 dadurch gekennzeichnet, dass man bei 0°C bis +80°C in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen 4%- Bis 6%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet und dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge 5H-Dibenz[b,f]azepin hinzufügt.

20. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man bei +10°C bis +120°C eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann eine der eingesetzten Menge an 5H-Dibenz[b,f]azepin mindestens äquimolare Menge Natriumisocyanat hinzufügt.

21. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin 1,25 bis 1,75 Mol Natrium-isocyanat hinzufügt.

22. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man bei +10°C bis +120°C eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin 1,6 Mol Natriumisocyanat hinzufügt.

23. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure einen 25%igen bis 75%igen Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

24. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 8 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan oder Essigsäureäthylester zunächst 1 bis 15 Mol-% Chlorwasserstoff und dann einen 25%igen bis 75%ige Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

25. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 8 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in die Suspension eines Gemisches von 0,8 bis 0,96 Molteilen des 5H-Dibenz[b,f]azepin und 0,04 bis 0,2 Molteilen 5H-Dibenz[b,f]azepin-hydrochlorid (Molteilsomme=1) in einem araliphatischen Kohlenwasserstoff einen 25%igen bis 75%igen Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

Claims

1. A process for the manufacture of 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, characterised in that 5H-dibenz[b,f]azepine is reacted with cyanic acid in an organic solvent or solvent mixture and in the presence of an acidic agent.

2. A process according to claim 1, characterised in that the organic solvent used is an aliphatic carboxylic acid or an aliphatic ester of such an acid, an aromatic or araliphatic hydrocarbon, a haloaliphatic compound or an aliphatic ether.

3. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the organic solvent used is toluene, xylene, 1,2-dichloroethane, acetic acid or ethyl acetate.

4. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that cyanic acid is freed by acid treatment of a solution and/or suspension of a cyanic acid salt in an organic solvent and is used without being isolated.

5. A process according to claim 3, characterised in that cyanic acid is freed by acid treatment of a solution and/or suspension of a cyanic acid salt in an organic solvent and is used without being isolated.

6. A process according to any one of claims 1, 2 and 4, characterised in that the organic solvent used is



Temperaturbereich von 0°C bis 120°C arbeitet.

15. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man im Temperaturbereich von 0°C bis 120°C arbeitet.

16. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 12, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des 5H-Dibenz[b,f]azepins und der 1,75- bis 2,25-molaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei 20°C bis 30°C mit einem 0,5 %igen bis 5 %igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und auf 40°C bis 80°C erwärmt.

17. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, 10, 12, 14 und 15 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin und der etwa doppeltmolaren Menge Natriumcyanat in Toluol bei 20°C bis 25°C mit einem 2%igen Ueberschuss an Trichloressigsäure versetzt und dann auf 50°C bis 65°C erwärmt.

18. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 10, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen 2%igen bis 10%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet, dann die auf die eingesetzte Natriumcyanatmenge bezogen 0,6- bis 0,9-molare Menge 5H-Dibenz[b,f]azepin hinzufügt und auf 40°C bis 70°C erwärmt.

19. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 11 und 15 dadurch gekennzeichnet, dass man bei 0°C bis +80°C in eine Suspension von Natriumisocyanat in Essigsäureäthylester einen 4%- Bis 6%igen Ueberschuss Chlorwasserstoff einleitet und dann eine der eingesetzten Natriumcyanatmenge höchstens äquimolare Menge 5H-Dibenz[b,f]azepin hinzufügt.

20. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man bei +10°C bis +120°C eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann eine der eingesetzten Menge an 5H-Dibenz[b,f]azepin mindestens äquimolare Menge Natriumisocyanat hinzufügt.

21. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension des 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin 1,25 bis 1,75 Mol Natrium-isocyanat hinzufügt.

22. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man bei +10°C bis +120°C eine Suspension von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure mit einem 5%igen bis 40%igem Ueberschuss an Schwefelsäure versetzt und dann pro Mol 5H-Dibenz[b,f]azepin 1,6 Mol Natriumisocyanat hinzufügt.

23. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Essigsäure einen 25%igen bis 75%igen Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

24. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 8 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Suspension des von 5H-Dibenz[b,f]azepin in Toluol, Xylol, 1,2-Dichloräthan oder Essigsäureäthylester zunächst 1 bis 15 Mol-% Chlorwasserstoff und dann einen 25%igen bis 75%ige Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

25. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, 6, 7, 8 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in die Suspension eines Gemisches von 0,8 bis 0,96 Molteilen des 5H-Dibenz[b,f]azepin und 0,04 bis 0,2 Molteilen 5H-Dibenz[b,f]azepin-hydrochlorid (Molteilsomme=1) in einem araliphatischen Kohlenwasserstoff einen 25%igen bis 75%igen Ueberschuss an Cyansäure einleitet.

Claims

1. A process for the manufacture of 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, characterised in that 5H-dibenz[b,f]azepine is reacted with cyanic acid in an organic solvent or solvent mixture and in the presence of an acidic agent.

2. A process according to claim 1, characterised in that the organic solvent used is an aliphatic carboxylic acid or an aliphatic ester of such an acid, an aromatic or araliphatic hydrocarbon, a haloaliphatic compound or an aliphatic ether.

3. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the organic solvent used is toluene, xylene, 1,2-dichloroethane, acetic acid or ethyl acetate.

4. A process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that cyanic acid is freed by acid treatment of a solution and/or suspension of a cyanic acid salt in an organic solvent and is used without being isolated.

5. A process according to claim 3, characterised in that cyanic acid is freed by acid treatment of a solution and/or suspension of a cyanic acid salt in an organic solvent and is used without being isolated.

6. A process according to any one of claims 1, 2 and 4, characterised in that the organic solvent used is

acetic acid, ethyl acetate or toluene.

7. A process according to either claim 3 or claim 5, characterised in that the acidic agent used is a mineral acid, an organic sulphonic acid, an aliphatic carboxylic acid, or a 2-mono-, 2,2-di- or 2,2,2-tri-halo-C₂-C₇-alkanoic acid.

5 8. A process according to any one of claims 1, 2, 4 and 6, characterised in that the acidic agent used is a mineral acid, an organic sulphonic acid, or a 2-mono-, 2,2-di- or 2,2,2-tri-halo-C₂-C₇-alkanoic acid.

9. A process according to any one of claims 1, 2, 4 and 6, characterised in that the acidic agent used is a mineral acid.

10 10. A process according to any one of claims 3, 5, 7 and 8, characterised in that the acidic agent used is trichloroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid.

11. A process according to any one of claims 1, 2, 4, 6 and 9, characterised in that the acidic agent used is hydrochloric acid or sulphuric acid.

12. A process according to any one of claims 3, 5, 7, 8 and 10, characterised in that the acidic agent used is trichloroacetic acid.

15 13. A process according to any one of claims 1, 2, 6 and 8, characterised in that acetic acid is used as acidic agent and simultaneously as solvent.

14. A process according to any one of claims 3, 5, 7, 10 and 12, characterised in that the reaction is carried out in a temperature range of from 0°C to 120°C.

20 15. A process according to any one of claims 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 and 13, characterised in that the reaction is carried out in a temperature range of from 0°C to 120°C.

16. A process according to any one of claims 1 to 8, 10, 12, 14 and 15, characterised in that a 0.5 % to 5 % excess of trichloroacetic acid is added, at from 20°C to 30°C, to a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine and 1.75 to 2.25 times the molar amount of sodium cyanate in toluene, and the whole is heated to from 40°C to 80°C.

25 17. A process according to any one of claims 1 to 8, 10, 12, 14 and 15, characterised in that a 2 % excess of trichloroacetic acid is added at from 20°C to 25°C to a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine and approximately double the molar amount of sodium cyanate in toluene, and the whole is then heated to from 50°C to 65°C.

30 18. A process according to any one of claims 1 to 10, 14 and 15, characterised in that a 2 % to 10 % excess of hydrogen chloride is introduced into a suspension of sodium isocyanate in ethyl acetate, and then from 0.6 to 0.9 times the molar amount of 5H-dibenz[b,f]azepine related to the amount of sodium cyanate used is added, and the whole is heated to from 40°C to 70°C.

35 19. A process according to any one of claims 1, 2, 4, 6, 8, 11 and 15, characterised in that, at from 0°C to +80°C, a 4 % to 6 % excess of hydrogen chloride is introduced into a suspension of sodium isocyanate in ethyl acetate and then an amount of 5H-dibenz[b,f]azepine that is at most equimolar to the amount of sodium cyanate used is added.

20. A process according to any one of claims 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 and 14, characterised in that, at from +10°C to +120°C, a 5 % to 40 % excess of sulphuric acid is added to a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine in acetic acid and then an amount of sodium isocyanate that is at least equimolar to the amount of 5H-dibenz[b,f]azepine used is added.

40 21. A process according to any one of claims 1 to 11 and 14, characterised in that a 5 % to 40 % excess of sulphuric acid is added to a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine in acetic acid and then from 1.25 to 1.75 mol of sodium isocyanate are added per mol of 5H-dibenz[b,f]azepine.

45 22. A process according to any one of claims 1 to 11 and 14, characterised in that, at from +10°C to +120°C, a 5 % to 40 % excess of sulphuric acid is added to a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine in acetic acid and then 1.6 mol of sodium isocyanate are added per mol of 5H-dibenz[b,f]azepine.

23. A process according to any one of claims 1 to 3, 6, 7, 13 and 14, characterised in that a 25 % to 75 % excess of cyanic acid is introduced into a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine in acetic acid.

50 24. A process according to any one of claims 1 to 3, 6, 7, 8 to 11 and 14, characterised in that first of all from 1 to 15 mol % of hydrogen chloride and then a 25 % to 75 % excess of cyanic acid are introduced into a suspension of 5H-dibenz[b,f]azepine in toluene, xylene, 1,2-dichloroethane or ethyl acetate.

25. A process according to any one of claims 1 to 3, 6, 7, 8 to 11 and 14, characterised in that a 25 % to 75 % excess of cyanic acid is introduced into a suspension of a mixture of from 0.8 to 0.96 molar proportion of 5H-dibenz[b,f]azepine and from 0.04 to 0.2 molar proportion of 5H-dibenz[b,f]azepine hydrochloride (total of molar proportions = 1) in an araliphatic hydrocarbon.

55





Revendications

1. Procédé de préparation de 5H-dibenzo[b,f]azépin-5-carboxamide caractérisé en ce qu'on fait réagir la 5H-dibenzo[b,f]azépine dans un solvant organique ou un mélange de solvant et en présence d'un agent acide avec de l'acide cyanique.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant organique un acide carboxylique aliphatique ou un ester aliphatique d'un tel acide, un hydrocarbure aromatique ou arylaliphatique, un hydrocarbure aliphatique halogéné ou un éther aliphatique.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant organique du toluène, du xylène, du 1,2-dichloroéthane, de l'acide acétique ou de l'acétate d'éthyle.
4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on libère l'acide organique par traitement acide de la solution et/ou de la suspension d'un sel d'acide cyanique dans un solvant organique et qu'on le met en oeuvre sans l'isoler.
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on libère l'acide cyanique par traitement acide de la solution et/ou de la suspension d'un sel d'acide cyanique dans un solvant organique et qu'on le met en oeuvre sans l'isoler.
6. Procédé selon l'une des revendications 1, 2 et 4, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant organique de l'acide acétique, de l'acétate d'éthyle ou du toluène.
7. Procédé selon l'une des revendications 3 et 5, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide un acide minéral, un acide sulfonique organique, un acide carboxylique aliphatique ou un acide 2-mono-, 2,2-di- ou 2,2,2-trihalogéno-C₂-C₇-alcanoïque.
8. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4 et 6, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide un acide minéral, un acide sulfonique organique ou un acide 2-mono-, 2,2-di- ou 2,2,2-trihalogéno-C₂-C₇-alcanoïque.
9. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4 et 6, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide un acide minéral.
10. Procédé selon l'une des revendications 3, 5, 7 et 8, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide de l'acide trichloroacétique, de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique.
11. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4, 6 et 9, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique.
12. Procédé selon l'une des revendications 3, 5, 7, 8 et 10, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide de l'acide trichloroacétique.
13. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 6 et 8, caractérisé en ce qu'on utilise comme moyen acide et simultanément comme solvant l'acide acétique.
14. Procédé selon l'une des revendications 3, 5, 7, 10 et 12, caractérisé en ce qu'on travaille dans l'intervalle de température de 0°C à 120°C.
15. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 et 13, caractérisé en ce qu'on travaille dans l'intervalle de température de 0°C à 120°C.
16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, 10, 12, 14 et 15, caractérisé en ce qu'à une suspension de la 5H-dibenzo[b,f]azépine et d'une quantité 1,75 à 2,25 molaire de cyanate de sodium dans le toluène entre 20°C et 30°C on ajoute un excès de 0,5% à 5% d'acide trichloroacétique et on chauffe entre 40°C et 80°C.
17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, 10, 12, 14 et 15, caractérisé en ce qu'on ajoute à une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine et à la quantité deux fois molaire de cyanate de sodium dans le toluène entre 20 et 25°C, un excès de 2% d'acide trichloroacétique et on chauffe entre 50°C et 65°C.
18. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, 14 et 15, caractérisé en ce qu'on introduit dans une suspension de cyanate de sodium dans l'acétate d'éthyle un excès de 2% à 10% d'acide chlorhydrique, puis on ajoute la quantité 0,6 à 0,9 molaire de 5H-dibenzo[b,f]azépine rapportée à la quantité de cyanate de sodium mise en oeuvre et on chauffe entre 40°C et 70°C.
19. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4, 6, 8, 11 et 15, caractérisé en ce qu'on introduit entre 0°C et +80°C dans une suspension d'isocyanate de sodium dans l'acétate d'éthyle un excès de 4% à 6% d'acide chlorhydrique et ensuite on ajoute à la quantité de cyanate de sodium mise en oeuvre la quantité au plus équimoléculaire de 5H-dibenzo[b,f]azépine.
20. Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 4, 6, 8, 9, 11 et 14, caractérisé en ce qu'on ajoute entre +10°C et +120°C à une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine dans l'acide acétique un excès de 5% à 40% d'acide sulfurique et ensuite on ajoute une quantité d'isocyanate de sodium au moins équimoléculaire par rapport à la quantité de 5H-dibenzo[b,f]azépine mise en oeuvre.
21. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 et 14, caractérisé en ce qu'on ajoute à une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine dans l'acide acétique un excès de 5% à 40% d'acide sulfurique, puis on ajoute par



mole de 5H-dibenzo[b,f]azépine 1,25 à 1,75 mole d'isocyanate de sodium.

22. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 et 14, caractérisé en ce qu'entre +10°C et +120°C, on ajoute à une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine dans l'acide acétique un excès de 5% à 40% d'acide sulfurique, puis on ajoute par mole de 5H-dibenzo[b,f]azépine 1,6 mole d'isocyanate de sodium.

5 23. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 6, 7, 13 et 14, caractérisé en ce qu'on introduit dans une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine dans l'acide acétique un excès de 25% à 75% d'acide cyanique.

24. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 6, 7, 8 à 11 et 14, caractérisé en ce qu'on introduit dans une suspension de 5H-dibenzo[b,f]azépine dans le toluène, le xylène, le 1,2-dichloroéthane ou l'acétate d'éthyle, d'abord 1 à 15% molaire d'acide chlorhydrique et ensuite on introduit un excès de 25% à 75% d'acide
10 cyanique.

25. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 6, 7, 8 à 11 et 14, caractérisé en ce qu'on introduit dans la suspension d'un mélange de 0,8 à 0,96 partie molaire de 5H-dibenzo[b,f]azépine et 0,04 à 0,2 partie molaire de 5H-dibenzo[b,f]azépin-chlorhydrate (somme des parties molaires = 1) dans un hydrocarbure araliphatique, un excès de 25% à 75% d'acide cyanique.

15

20

25

30

35

40

45

50

55