



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39887 (13) C2

(51) 7 C07D223/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5Н-ДИБЕНЗ [В, F] АЗЕПІНУ

(21) 95125447

(22) 22.12.1995

(24) 16.07.2001

(31) A 2408/94

(32) 27.12.1994

(33) AT

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Айхбергер Гюнтер, АТ, Рамл Вальтер, АТ

(73) ДСМ ХЕМІ ЛІНЦ ГМБХ, DE

(56) ЕП № 0 396 134, 07.11.1990, кл. C07D223/22.

(57) 1. Способ получения 5Н-дибенз[b,f]азепина, включающий получение реактивной смеси путем каталитической гидрогенизации 10,11-дигидро-5Н-

дибенз[b,f]азепина, **отличающийся** тем, что на первом этапе осуществляют выпаривание 5Н-дибенз[b,f]азепина из реактивной смеси, осаждают его в виде твердого вещества, получают суспензию в ароматическом углеводороде на втором этапе, а затем выделяют чистый 5Н-дибенз[b,f]азепин.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что первый этап осуществляют при температуре 120-260°C.

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что первый этап осуществляют при давлении 10-100 мбар.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что осажденный продукт суспензируют в толуоле.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно 5Н-дибенз[b,f]азепину, в общем известному под именем иминостилбена, который является промежуточным веществом для фармацевтически активных веществ типа карбамазепина.

Иминостилбен получают каталитической гидрогенизацией 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепина, известного под именем иминодибензила. В частности, в случае каталитической гидрогенизации в жидкой фазе или расплаве, как описано, например, в Европейском патенте 0 237 952 или Европейском патенте 0 396 134, МПК⁶: C07D223/22, публ. 07.11.90 (прототип), иминостилбен содержит большое количество примесей, например, типа продукта димеризации иминостилбенов или акридинов, которые нельзя удалить, которые при дальнейшей обработке дают карбамазепин.

Задача настоящего изобретения состоит в получении 5Н-дибенз[b,f]азепина, (иминостилбена), имеющего высокую степень очистки, без высокого процента потерь.

Неожиданно удалось решить эту задачу путем объединения двух этапов очистки.

Указанная задача решается благодаря тому, что в способе получения, 5Н-дибенз[b,f]азепина, включающем получение реактивной смеси путем каталитической гидрогенизации 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепина, согласно изобретению на первом этапе осуществляют выпаривание 5Н-дибенз[b,f]азепина, из реактивной смеси, осаждают его в виде твердого вещества, на втором этапе получают суспензию в ароматическом углеводо-

роде, а затем выделяют чистый 5Н-дибенз[b,f]азепин.

Кроме того, первый этап осуществляют при температуре 120-260°C.

Согласно изобретению, первый этап осуществляют при давлении 10-100 мбар.

Кроме того, осажденный продукт суспензируют в толуоле.

При приготовлении иминостилбена способами, описанными выше (Европейский патент 0 237 952 или Европейский патент 0 396 134), реактивная смесь, полученная путем каталитической гидрогенизации 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепина, содержит 5Н-дибенз[b,f]азепин (иминостилбен), загрязненный, например, акридинами и продуктами димеризации, непрореагировавшим 10,11-дигидро-5Н-дибенз[b,f]азепином и избытком акцептора водорода, катализатором и, возможно, растворителем, например, как указывалось в Европейском патенте 0 396 134, и одним или более высококипящих полярных протонных растворителей, если он участвует, в смеси с одним или более апольярных растворителей.

Перед очисткой иминостилбена способом, соответствующим изобретению, предпочтительно для повторного использования катализатора отфильтровать его, как описано в Европейском патенте 0 237 952 или Европейском патенте 0 396 34, если допустимо, путем предварительного растворения расплава в соответствующем растворителе типа, например, ацетона, хлороформа, диметилевой окиси серы, диметилформамида, и/или одного и более спиртов.

(19) UA (11) 39887 (13) C2

На первом шаге процесса в соответствии с изобретением для очистки иминостилбена, если необходимо, растворитель сначала дистиллируют от реактивной смеси, описанной выше, возможно при пониженном давлении, например, на колонне Вигро. Затем иминостилбен выпаривают при пониженном давлении из реактивной смеси, которую оставляют, и осаждают в твердой форме, например, с помощью мельницы-охладителя.

Давление может колебаться во время процесса, в зависимости от состава реактивной смеси, и находится преимущественно между 10 и 100 мбар.

Температура также может колебаться, в зависимости от состава реактивной смеси, и находится преимущественно между 120 и 260°С.

Полученный таким образом продукт гомогенизируют на втором этапе, например, путем растирания в порошок, получением суспензии в ароматическом углеводороде типа толуола, ксилола, преимущественно, толуола, и перемешиванием в течение нескольких минут, преимущественно 10-20 минут.

Иминостилбен, очищенный таким образом, затем изолируют фильтрованием с всасыванием или просто фильтрованием, используя тот же суспензионный агент, который используют на втором шаге очистки и, при желании, промывают петролейным эфиром и осушают в вакууме, преимущественно, при 40-70°С.

Маточную жидкость, полученную этим способом, можно рециркулировать и, например, применять опять в качестве суспензионного агента, на втором шаге очистки.

Посредством способа соответственно изобретению иминостилбен получают с высокой очисткой, с содержанием, определяемым посредством

газовой хроматографии, свыше 99% без вредных примесей и без существенных потерь выхода.

Иминостилбен, полученный таким образом, особенно пригоден для дальнейшей обработки, что дает фармацевтически активные вещества типа карбамазепина.

Примеры 1-3

150 г (0,77 моль) 10,11 - дигидро-5Н-дибенз[б,ф]азепина, 100мл (0,85 моль) о-нитротолуола, 9 г растворителя (см. Таблицу) и 9 г 5%-ного Pd/C сначала вводили в четырехгорлую колбу, объемом 500 мл с круглым дном. Колбу продували N₂ и нагревали до 235°С в течение 20-25 минут. Приблизительно после 2 часов ход реакции отслеживали газовой хроматографией, реактивную смесь разбавляли при 235-240°С 100 мл о-нитротолуола, и катализатор отфильтровали отсосом.

Растворитель и избыточный о-нитротолуол дистиллировали под давлением между 90 и 30 мбар. Температура вверху была между 150°С и 170°С, а температура внизу была между 150°С и 219°С. Иминостилбен был выпарен при давлении между 30 и 15 мбар и осажден в виде твердого вещества. Температура вверху была между 180 и 219°С и температура внизу между 216 и 240°С.

Твердое вещество, полученное таким образом, измельчали в ступке, суспензировали в 100 мл толуола и перемешивали в течение 15 минут. Затем продукт фильтровали с отсосом, промывали 20 мл толуола и 50 мл петролейного эфира и осушали при 60°С в вакууме.

Таблица дает выходы, которые были получены без рециркулирования маточной жидкости, а также растворители различных экспериментов и содержание примесей. Значения определяли посредством газовой хроматографии.

Таблица

Прим.	Растворитель	Выход	А%	А% ИДБ	А% акридин	А% толуидин
1	Диэтиленгликоль	117 г (78,8%)	99,5	0,1	0,1	0,1
2	Диэтиленгликоль моноэтиловый эфир	116,6 г (78,5%)	98,8	0,9	< 0,1	< 0,1
3	Полиэтиленгликоль 400	119,4 г (80,4%)	99,6	0,2	< 0,1	< 0,1

А% - область в процентах, определяемая с помощью газовой хроматографии.

ИДБ - иминодибензил.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22