



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 907 T2** 2006.04.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 044 190 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 907.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/24064**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 957 840.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/026928**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.04.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 223/20** (2006.01)
C07C 211/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
974472 **20.11.1997** **US**

(73) Patentinhaber:
**Johnson Matthey Pharmaceutical Materials Inc.,
Devens, Mass., US**

(74) Vertreter:
Müller Schupfner, 21244 Buchholz

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**MOUSSA, M., Adel, Burlington, US; LOMBARDY,
J., Richard, Waltham, US; HAIDER, M., Reem,
Malden, US; SUN, Minghua, Libertyville, US**

(54) Bezeichnung: **SYNTHESE VON 11-ARYL-5,6-DIHYDRO-11H-DIBENZ(B,E)AZEPINEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Verbindungen, die den Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanal (Gardos-Kanal) von Zellen hemmen, sind bei der Behandlung einer großen Vielzahl von Krankheiten geeignet. Beispielsweise kann die Sichelzellenanämie mit Verbindungen behandelt werden, die den Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanal der Erythrozyten hemmen (Stuart et al., J. Haematol. 86:820 (1994)). Zudem haben sich die Mittel, die die Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanäle zu hemmen vermögen, bei der Behandlung von Atherosklerose als geeignet erwiesen (U.S. Patentschrift Nr. 5,358,959 von Halperin et al.). Ferner ist die Zellproliferation von der geregelten Bewegung der Ionen über verschiedene Zellkompartimente, einschließlich der Aktivierung der Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanäle (Magni et al., J. Biol. Chem. 261:9321 (1991)), abhängig. Somit können Mittel, die die Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanäle hemmen, bei der Behandlung von proliferativen Krankheiten, einschließlich Krebs, Blutgefäß-Proliferationsstörungen, fibrotischen Störungen und atherosklerotischen Zuständen, verwendet werden.

[0002] Heterocycles, Bd. 15(1), 1981, Seiten 421-425 offenbart eine einfache Synthese von 11-Phenyl-5,6-dihydro-11H-dibenz(b,e)azepin-Derivaten mit einer basischen Seitenkette.

[0003] Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. 31(5), 1995, Seiten 586-588, beschreibt die Synthese von 5-Aryl-7,12-dihydroisochino[2,3-a]chinazolinium-Salzen.

[0004] Helvetica Chimica Acta, Bd. 57, 1974, Seiten 281-286, beschreibt die intramolekulare Additionen von α -lithiierten Amiden als eine Synthese von z-Aryl- und z-Vinylindolen.

[0005] DE-A-21 30 312 offenbart eine Serie von Alkylsulphonylbenzoesäure-Derivaten und ein Verfahren zur Herstellung davon.

[0006] Tetrahedron, Bd. 46(3), 1990, Seiten 1063-1078 offenbart die Methode zur Herstellung von Pyrrol- und Indol-Derivaten über Iminophosphorane. Insbesondere beschreibt dieses Dokument die Synthese von Pyrrolo[1,2-a]chinoxalinen, Indolo[3,2-c]chinolinen und Indolo[1,2-c]chinazolinen.

[0007] DE-A-21 30 311 offenbart eine Serie von Benzoesäurederivaten und Verfahren zur Herstellung davon.

[0008] DE-A-29 47 773 offenbart 4,1-Benzoxazepine, die als Zentralnervensystem-Arzneimittel geeignet sind, und Wege zur Herstellung davon.

[0009] EP-A-0 567 026 offenbart 4,1-Benzoxazepin-Derivate und ihre Verwendung und ein Verfahren zur Herstellung davon.

[0010] EP-A-0 645 378 offenbart Benzoxazepin-2-on-Verbindungen und die Verwendung davon zur Prophylaxe oder Therapie von hypercholesterinämischer oder koronarer Sklerose bei Säugern.

[0011] EP-A-0 135 770 offenbart ein Desinfektionsverfahren und eine Zusammensetzung dafür.

[0012] Doklady Chemistry, Bd. 252, 1980, Seite 280-282, offenbart die enzymatische Synthese von 2-(Acyl-amino-R-propionylamido)benzophenonen.

[0013] Pharm. Chem. J., Bd. 14(8), 1980, Seiten 540-542 offenbart die Synthese und die pharmakologischen Eigenschaften von 6-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin-2-onen.

[0014] CH-A-558 800 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Chiniazolion-Derivaten und ihren intermediären 2-(N-mono-substituierten Amino)-phenylketon-Derivaten.

[0015] US-A-3 402 171 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 5-Aryl-3H-1,4-benzodiazepin-2(IH)-onen.

[0016] Bull. Chem. Sic. Jpn., Bd. 56(6), 1983, Seiten 1682-7, beschreibt die Umsetzung von sekundären aromatischen Aminen mit Mangan(III)-acetat.

[0017] EP-A-0 022 017 offenbart 2-Benzoyl-4-nitroanilide und ihre Verwendung als Medikamente.

[0018] US-A-3 499 027 offenbart Zwischenstufen zur Herstellung bestimmter 1,4-Benzodiazepin-2-(1H)-onen.

[0019] FR-A-1 381 678 offenbart die Herstellung von 2-Amino-5-trifluormethylbenzophenonen und Zwischenstufen davon.

[0020] DE-A-30 15 025 offenbart pflanzliche Wachstumsregulatoren.

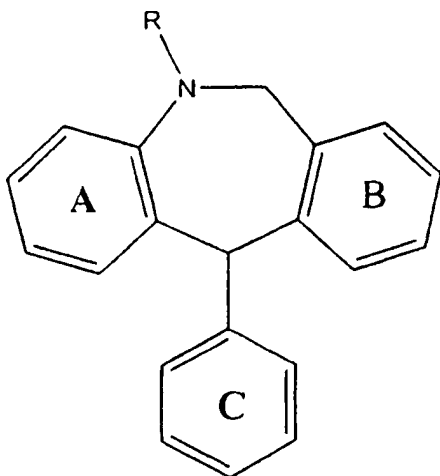
[0021] EP-A-0 471 516 offenbart tricyclische heterocyclische Derivate und Verfahren zur Herstellung davon.

[0022] Tetrahedron Letters, Bd. 32(32), 1991, Seiten 3915-18, beschreibt die Photocyclisierung von ortho-Benzoyl-N-alkylanilinium-Ionen

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0023] Die vorliegende Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepinen. Die vorliegende Erfindung umfasst auch neue Verbindungen, die Zwischenstufen bei der Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepinen sind, und Verfahren zur Herstellung der Zwischenstufen.

[0024] Bei einer Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist:

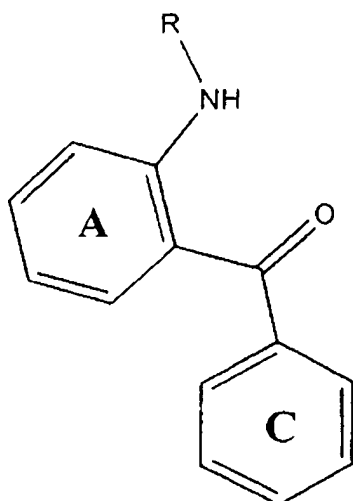


(I)

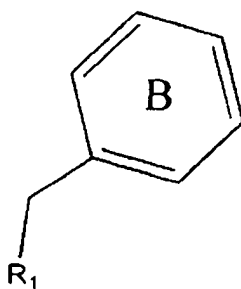
[0025] Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C sind unabhängig unsubstituiert oder mit einem zwei oder drei Substituenten substituiert. Jeder Substituent ist unabhängig gewählt.

[0026] R ist -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR'₂ oder -C(O)-C(S)-R'. R' ist eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe.

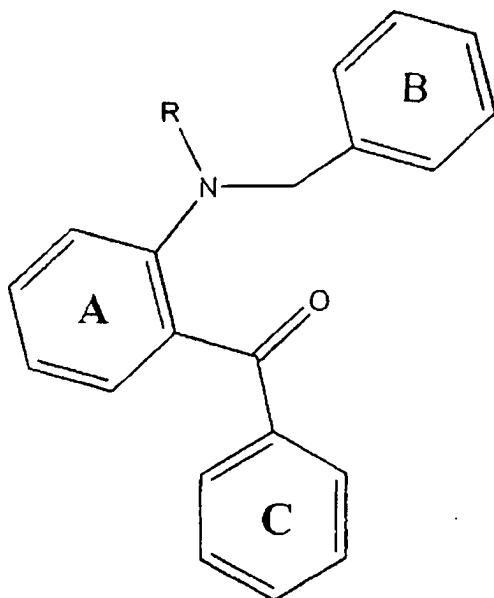
[0027] Das Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist, umfasst einen ersten Schritt, wobei eine Base, ein substituiertes 2-Aminobenzophenon und ein Ausgangsmaterial unter Bildung eines Diphenylketons umgesetzt werden. Das 2-Aminobenzophenon, das Ausgangsmaterial und das Diphenylketon sind durch die Strukturformeln (II), (III) bzw. (IV) dargestellt:



(II)



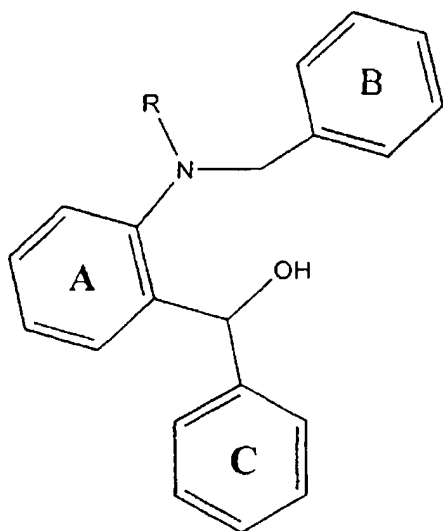
(III)



(IV)

[0028] In den Strukturformeln (II)-(IV) ist R_1 eine Abgangsgruppe, und R, Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C sind wie für die Strukturformel (I) beschrieben.

[0029] Das Verfahren zur Herstellung eines durch die Strukturformel (I) dargestellten 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins umfasst einen zweiten Schritt, wobei das durch die Strukturformel (IV) dargestellte Diphenylketon mit einem Keton-Reduktionsmittel unter Bildung einer durch die Strukturformel (V) dargestellten Zwischenstufe umgesetzt wird:



(V)

[0030] In der Strukturformel (V) sind R, Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C wie für die Strukturformel (I) beschrieben.

[0031] Das Verfahren zur Herstellung eines durch die Strukturformel (I) dargestellten 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins umfasst einen dritten Schritt, wobei die durch die Strukturformel (V) dargestellte Zwischenstufe mit einer oder mehreren Lewis-Säuren unter Bildung des 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins umgesetzt wird.

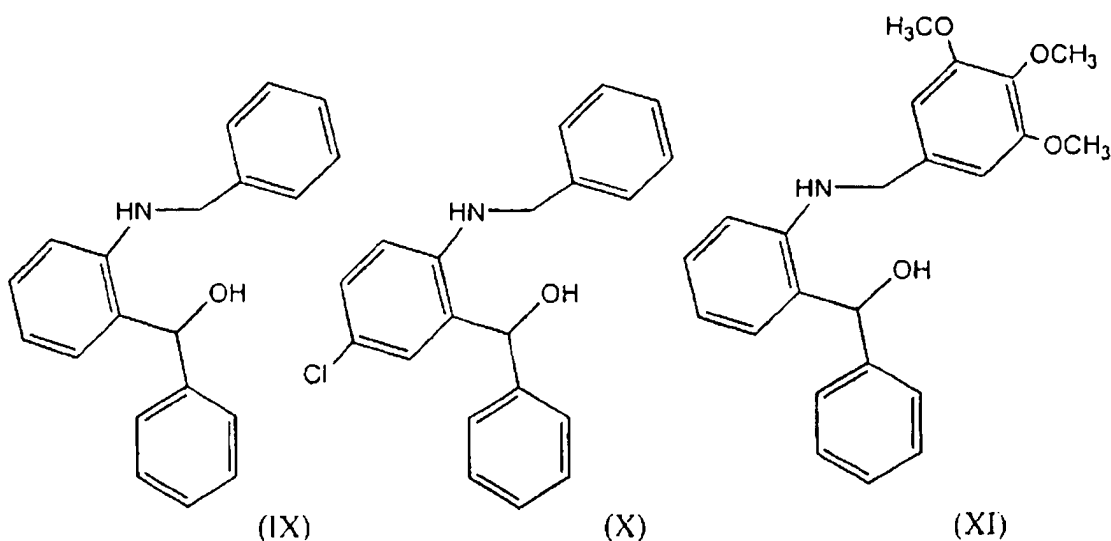
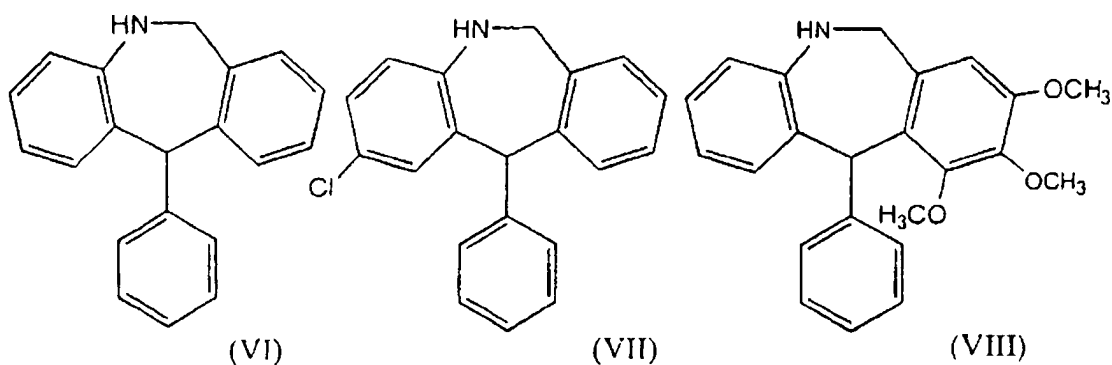
[0032] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung eines durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons. Das Verfahren umfasst die Umsetzung einer Base, eines durch die Strukturformel (II) dargestellten 2-Aminobenzophenons und eines durch die Strukturformel (III) dargestellten Ausgangsmaterials unter Bildung des Diphenylketons.

[0033] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung einer durch die Strukturformel (V) dargestellten Zwischenstufe. Das Verfahren umfasst die Umsetzung eines durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons mit einem Keton-Reduktionsmittel unter Bildung der Zwischenstufe.

[0034] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung einer durch die Strukturformel (V) dargestellten Zwischenstufe. Das Verfahren umfasst einen ersten Schritt der Umsetzung einer Base, eines durch die Strukturformel (II) dargestellten 2-Aminobenzophenons und eines durch die Strukturformel (III) dargestellten Ausgangsmaterials unter Bildung eines durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons und einen zweiten Schritt der Umsetzung des Diphenylketons mit einem Keton-Reduktionsmittel unter Bildung der durch die Strukturformel (V) dargestellten Zwischenstufe.

[0035] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins aus einem Diphenylmethanol. Das 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin und das Diphenylmethanol werden durch die Strukturformel (I) bzw. (V) dargestellt, mit den Maßgaben, dass 1) mindestens einer von Ring A, Ring B oder Ring C substituiert ist; 2) wenn Ring B und Ring C unsubstituiert sind, Ring A nicht mit -Cl para zu dem an die Aminogruppe gebundenen Kohlenstoffatom substituiert ist; und 3) wenn Ring A und Ring C unsubstituiert sind, Ring B nicht mit -OCH₃ in den Positionen 3, 4 und 5 bezüglich des an die Methylaminogruppe gebundenen Kohlenstoffs substituiert ist.

[0036] Somit sind die durch die Strukturformeln (VI)-(VIII) bzw. (IX)-(XI) dargestellten 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepine und Diphenylmethanole ausgeschlossen:



[0037] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist. Das Verfahren umfasst einen ersten Schritt der Umsetzung eines Keton-Reduktionsmittels mit einem durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketon unter Bildung einer durch die Strukturformel (V) dargestellten Zwischenstufe und Umsetzung der Zwischenstufe mit einer Lewis-Säure unter Bildung des 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins.

[0038] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine durch die Strukturformel (IV) dargestellte Verbindung. Wieder eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine durch die Strukturformel (V) dargestellte Verbindung, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht durch die Strukturformeln (IX), (X) oder (XI) dargestellt ist.

[0039] In den mitanhängigen US-Patentanmeldungen "METHODS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF SICKLE CELL DISEASE WITH SUBSTITUTED 11-PHENYL-DIBENZAZEPINE COMPOUNDS" (Aktenzeichen 8926-0009-999) und "SUBSTITUTED 11-PHENYL-DIBENZAZEPINE COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DISEASES CHARACTERIZED BY ABNORMAL CELL PROLIFERATION" (Aktenzeichen 8926-0017-999), beide eingereicht am 20. November 1997, wird berichtet, dass 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepine die Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanäle hemmen und darum bei der Behandlung von Sichelzellenanämie, Atherosklerose und proliferativen Krankheiten geeignet sind. Die hier beschriebenen Verfahren können zur Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin in 3 Reaktionsschritten in Gesamtausbeuten zwischen etwa 10 und 35 % verwendet werden. Die Ausgangsmaterialien und Reagentien sind leicht verfügbar und kostengünstig. Somit ist die vorliegende Erfindung ein wirksames und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung pharmakologisch aktiver Mittel, die bei der Behandlung von Sichelzellenanämie, proliferativen Krankheiten, wie Krebs, Blutgefäß-Proliferationsstörungen, fibrotische Störungen und atherosklerotische Zustände, geeignet sind.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0040] [Fig. 1](#) ist ein Schema und zeigt das offenbarte Verfahren zur Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepinen.

[0041] Die [Fig. 2a-Fig. 2d](#) zeigen die Strukturformeln beispielhafter Verbindungen, die durch die erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0042] Im Folgenden sind nun die Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ausführlicher beschrieben und in den Ansprüchen dargelegt. Selbstverständlich sind die bestimmten Ausführungsformen der Erfindung zur Erläuterung und nicht als Einschränkungen der Erfindung angegeben. Die Hauptmerkmale der Erfindung können bei verschiedenen Ausführungsformen eingesetzt werden, ohne vom Umfang der Erfindung abzuweichen.

[0043] Geeignete Substituenten für Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C und geeignete Gruppen für R umfassen diejenigen, die mit den Reaktionen und Reagentien kompatibel sind, die bei den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden. Ein Substituent oder eine Gruppe ist mit einer Reaktion kompatibel, wenn der Substituent oder die Gruppe die Ausbeute der Reaktion nicht wesentlich herabsetzt und keine nennenswerte Menge an Nebenreaktionen hervorruft. Die bei den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Reagentien sind auf dem Gebiet der organischen Chemie gut bekannt. Somit erkennt der Fachmann leicht diejenigen Gruppen und Substituenten, die nicht mit diesen Reagentien kompatibel sind, und erkennt folglich auch diejenigen Gruppen und Substituenten, die nicht mit einer bei den hier beschriebenen Verfahren eingesetzten Reaktion kompatibel sind.

[0044] Beispiele für Gruppen und Substituenten, die nicht mit der Umwandlung eines durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons in ein durch die Strukturformel (V) dargestelltes Diphenylmethanol kompatibel sind, umfassen Säuregruppen, wie Alkohole, Phenole, Carbonsäuren, und Sulfonsäuren. Funktionelle Gruppen, wie Ketone, Imine, Aldehyde und in bestimmten Fällen Ester, können ebenfalls mit Keton-Reduktionsmitteln reagieren. Funktionelle Gruppen, die als Lewis-Basen wirken können, beispielsweise Amine, Alkohole und Phenole, reagieren mit Lewis-Säuren und sind darum mit der Ringschlussreaktion inkompatibel, wobei ein Diphenylmethanol, das durch die Strukturformel (V) dargestellt ist, in ein 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist, umgewandelt wird.

[0045] Obwohl bestimmte funktionelle Gruppen, beispielsweise diejenigen, die in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurden, mit mindestens einer bei dem erfindungsgemäßen Verfahren angewandten Reaktion nicht kompatibel sind, können diese funktionellen Gruppen vorhanden sein, wenn sie zuerst in eine geeignete geschützte Form übergeführt werden. Die Schutzgruppe kann anschließend nach der Reaktion entfernt werden, nachdem die Reaktion, mit der die funktionelle Gruppe inkompatibel ist, durchgeführt worden ist. Schutzgruppen sind aus der Technik gut bekannt und sind beispielsweise bei Greene und Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991) beschrieben. Der Fachmann kann unter Verwendung von nicht mehr als Routineexperimenten geeignete Schutzgruppen zur Verwendung bei der offenbarten Synthese sowie Bedingungen zur Anwendung und Entfernung der Schutzgruppen auswählen.

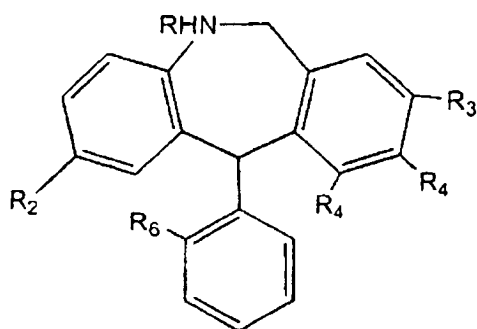
[0046] Beispiele für geeignete Substituenten für Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C umfassen aliphatische Gruppen, substituierte aliphatische Gruppen, Arylgruppen, substituierte Arylgruppen, Halogene (z.B. Fluor, Chlor, Brom und Iod), halogenierte Alkylgruppen (z.B. Trihalogenmethyl), Nitro, Nitril, -CONH(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe), -CON(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe)₂, -O(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe), -N(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe)₂, -S(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe), -S(O)(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe), -S(O)₂(aliphatische Gruppe, substituierte aliphatische Gruppe, Arylgruppe oder substituierte Arylgruppe). Ebenfalls eingeschlossen sind Arylgruppen, beispielsweise eine Phenylgruppe, die an Phenylring A, Phenylring B oder Phenylring C annelliert ist. Ring B ist vorzugsweise meta zu dem Kohlenstoffatom, das an die Aminomethylgruppe mit elektronenspendenden Substituenten gebunden ist, substituiert. Beispiele umfassen Alkoxygruppen, -Cl, -Br, -I, aliphatische Gruppen, substituierte aliphatische Gruppen, Arylgruppen, substituierte Arylgruppen, -N(aliphatische Gruppe)₂ und -N(substituierte aliphatische Gruppe)₂, -N(Arylgruppe)₂ und -N(substituierte Arylgruppe)₂, -NH-CO(aliphatische Gruppe), -NH-CO(substituierte aliphatische Gruppe), -NH-CO(Arylgruppe) und -NH-CO(substituierte Arylgruppe)

pe).

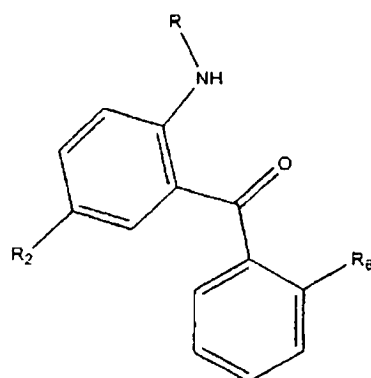
[0047] Beispiele für geeignete Werte für R umfassen -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR'₂ oder -C(O)-C(S)-R', wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist. R' ist vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₈-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, oder eine substituierte Naphthylgruppe.

[0048] Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C sind unabhängig unsubstituiert oder mit einem zwei oder drei Substituenten substituiert, die unabhängig gewählt sind. Somit sind die Anzahl der Substituenten und das Substitutionsmuster an einem dieser Phenylringe von der Anzahl der Substituenten und den Substitutionsmustern an den anderen beiden Ringen unabhängig. Zusätzlich ist die Wahl von jedem Substituenten von den anderen Substituenten am gleichen Phenylring oder an den anderen beiden Phenylringen unabhängig.

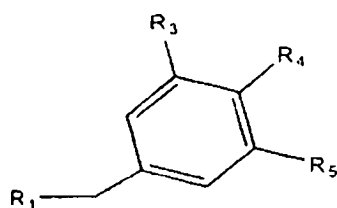
[0049] Vorzugsweise sind Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C in den Strukturformeln (I) – (V) unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert. Somit sind Substitutionsmuster und Wahl des Substituenten an einem Phenylring unabhängig von den Substitutionsmustern und von der Wahl der Substituenten an den anderen beiden Phenylringen. Mehr bevorzugt sind das durch die Strukturformel (I) dargestellte 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, das durch die Strukturformel (II) dargestellte 2-Aminobenzophenon, das durch die Strukturformel (III) dargestellte Ausgangsmaterial, das durch die Strukturformel (IV) dargestellte Diphenylketon und das durch die Strukturformel (V) dargestellte Diphenylmethanol jeweils durch die Strukturformeln (XII) – (XVI) dargestellt:



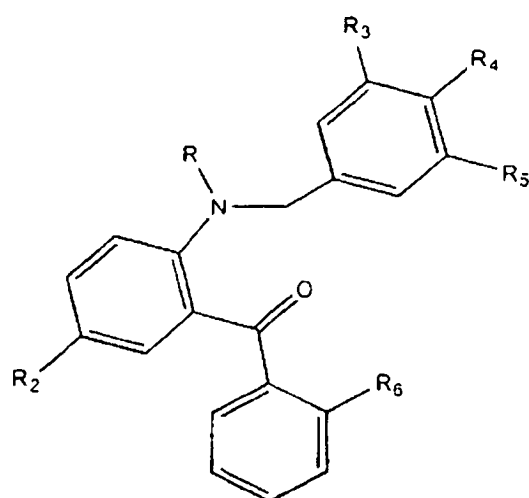
(XII)



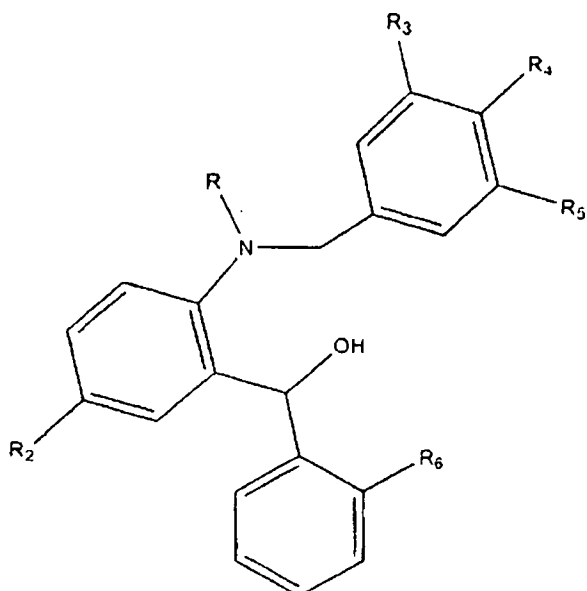
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)

[0050] In den Strukturformeln (VII) – (XVI):

ist R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl);

R₁ ist ein Halogenid;

R₂ ist -H, -F, -Cl, -Br oder -I;

R₃ und R₅ sind unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I;

R₄ ist -H oder zusammengenommen mit R₃ und den Kohlenstoffatomen, an die R₃ und R₄ gebunden sind, eine Phenylgruppe; und

R₆ ist -H, -F, -Cl, -Br oder -I.

[0051] Wie hier verwendet, umfassen die aliphatischen Gruppen geradkettige, verzweigte oder cyclische C₁-C₈-Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Nichtsättigungseinheiten enthalten.

[0052] Die Arylgruppen umfassen carbocyclische aromatische Gruppen, wie Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl, und heterocyclische aromatische Gruppen, wie N-Imidazolyl, 2-Imidazol, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyranyl, 3-Pyranyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Pyrazinyl, 2-Thiazol, 4-Thiazol, 5-Thiazol, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl und 5-Oxazolyl.

[0053] Die Arylgruppen umfassen auch annellierte polycyclische aromatische Ringsysteme, in denen ein aromatischer carbocyclischer Ring oder Heteroarylring mit einem oder mehreren anderen Heteroarylringen annelliert ist. Beispiele umfassen 2-Benzothienyl, 3-Benzothienyl, 2-Benzofuranyl, 3-Benzofuranyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Chinolinyl, 3-Chinolinyl, 2-Benzothiazol, 2-Benzoxazol, 2-Benzimidazol, 2-Chinolinyl, 3-Chinolinyl, 1-Isochinolinyl, 3-Chinolinyl, 1-Isoindolyl, 3-Isoindolyl und Acridinyl.

[0054] Geeignete Substituenten für eine Arylgruppe oder eine aliphatische Gruppe sind diejenigen, die mit den Reaktionen und Reagentien kompatibel sind, die bei den erfindungsgemäßen Verfahren, einschließlich der hier zuvor für Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C besprochenen, eingesetzt werden.

[0055] Bezüglich der Reaktion des 2-Aminobenzophenons und des Ausgangsmaterials zur Bildung des durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons (die "Alkylierungs-Reaktion") bezieht sich "Abgangsgruppe" auf eine funktionelle Gruppe, die leicht mit einem nukleophilen Reagens, wie ein Amin, verdrängt werden kann. Abgangsgruppen sind in der Regel funktionelle Gruppen, die stark elektronenziehend sind, und umfassen -Cl, -Br-, -I und Sulfonatester, wie Mesylate, Benzolsulfonat, Tosylat, Brosylat und Nitrobenzolsulfonat. Bevorzugte Abgangsgruppen sind -Cl oder -Br, in welchem Fall ein Iodidsalz, wie Natriumiodid oder ein Tetraalkyljodid, allgemein in das Reaktionsgemisch eingeschlossen ist. Bezüglich des Ausgangsmaterials werden etwa 1 bis etwa 5 Äquivalente des Iodidsalzes, vorzugsweise etwa 1,0 bis etwa 1,2 Äquivalente verwendet.

[0056] Geeignete Basen für die Alkylierungsreaktion umfassen Carbonatbasen, Hydroxidbasen, Alkoxidbasen, Hydridbasen, Amidbasen und Alkylolithiumbasen. Im Allgemeinen werden bezüglich des 2-Aminobenzophenons etwa 1 bis etwa 5 Äquivalente Base, vorzugsweise etwa 1,5 bis etwa 2,5 Äquivalente verwendet. Carbonatbasen, beispielsweise Calciumcarbonat, sind bevorzugt. In der Regel werden äquimolare Mengen an Ausgangsmaterial und 2-Aminobenzophenon verwendet.

[0057] Allerdings können Überschüsse von so groß wie das Ein- bis Zweifach einer Reaktante verwendet werden.

[0058] Für die Alkylierungsreaktion werden im Allgemeinen polare organische Lösungsmittel verwendet. Beispiele umfassen Acetonitril, Nitromethan, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid und Dimethoxyethan. Acetonitril ist bevorzugt. Die Alkylierung wird bei Konzentrationen beispielsweise im Bereich von 0,01 M bis etwa 5,0 M, vorzugsweise von etwa 0,1 M bis etwa 1,0 M durchgeführt. Die Reaktionstemperatur reicht beispielsweise von etwa Raumtemperatur bis etwa 150 °C, vorzugsweise von etwa 90 °C bis etwa 110 °C.

[0059] Ein Beispiel für die speziellen Bedingungen, die zur Durchführung der Alkylierungsreaktion geeignet sind, ist in Beispiel 1, infra, bereitgestellt.

[0060] Geeignete Reagentien zur Reduktion von Ketongruppen sind aus der Technik gut bekannt und umfassen beispielsweise Hydrid-Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Alkalimetalltrialkylborhydride und Alkalimetalltrialkoxyaluminiumhydride. Die zur Reduktion eines Ketons zu einem Alkohol mit Hydrid-Reduktionsmitteln geeigneten Bedingungen sind aus der Technik gut bekannt und sind beispielsweise bei Brown et al., *Aldrichimica Acta* 12:3 (1979) und den hier zitierten Druckschriften beschrieben. Boran-Reagentien, wie Diborantetrahydrofuran, Diborandimethylsulfid, Alkylborane und Dialkylborane, können ebenfalls als Keton-Reduktionsmittel verwendet werden. Die zur Reduktion eines Ketons zu einem Alkohol mit Boran-Reagentien geeigneten Bedingungen sind aus der Technik gut bekannt und sind beispielsweise bei Lane, *Aldrichimica Acta* 10:41 (1977) und den hier zitierten Druckschriften beschrieben. Es gibt viele andere Reagentien, die zur Reduktion eines Ketons zu einem Alkohol geeignet und aus der Technik bekannt sind. Selbstverständlich sind diese Reagentien ebenfalls in dem Begriff "Keton-Reduktionsmittel" eingeschlossen.

[0061] Für die Reduktion des durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketons zu dem durch die Strukturformel (V) dargestellten Diphenylmethanol (die "Reduktion") ist Natriumborhydrid ein bevorzugtes Keton-Reduktionsmittel. Die Reduktion mit Natriumborhydrid wird typischerweise in einem etherischen Lösungsmittel, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Glyme oder 1,4-Dioxan, einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder in Gemischen davon durchgeführt. Die Reduktion mit anderen Hydrid-Reduktionsmitteln wird allgemein in etherischen Lösungsmitteln durchgeführt. Im Allgemeinen werden bezüglich des Diphenylketons etwa 0,75 bis etwa 3,0 Äquivalente Reduktionsmittel, vorzugsweise etwa 0,9 bis etwa 1,25 Äquivalente verwendet. Die Reduktion wird bei Konzentrationen beispielsweise im Bereich von etwa 0,01 M bis etwa 5,0 M, vorzugsweise von etwa 0,1 M bis etwa 1,0 M durchgeführt. Die Reaktionstemperatur reicht beispielsweise von etwa 0 °C bis etwa 50 °C, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur.

[0062] Die speziellen Bedingungen zur Durchführung der Reduktion sind in Beispiel 2 bereitgestellt.

[0063] Lewis-Säuren, die zur Verwendung bei der Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist, aus Diphenylmethanolen, die durch die Strukturformel (V) dargestellt sind, (die "Ringschlussreaktion"), geeignet sind, sind diejenigen, die die Ionisierung von sekundären Alkoholen in Lösung bewirken können. Beispiele umfassen Sulfonsäuren (z.B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure und Chlorsulfonsäure), Schwefelsäure, Phosphorperoxyd, Polyphosphorsäure und Gemische davon. Die Reaktion wird typischerweise in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Acetonitril, Nitromethan oder 1,4-Dioxan, vorzugsweise Methylenchlorid, bei Temperaturen im Bereich von etwa 0 °C bis etwa 50 °C, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Es können Überschüsse bis zum etwa 10- bis etwa 15-Fachen der Lewis-Säure relativ zu dem Diphenylalkohol verwendet werden. Vorzugsweise ist die Lewis-Säure ein Gemisch von Phosphorperoxyd und Methansulfonsäure, jeweils mit etwa 4,5 bis etwa 5,5 Äquivalenten relativ zu dem Diphenylalkohol. Die speziellen Bedingungen zur Durchführung der Ringschlussreaktion sind in Beispiel 3 bereitgestellt.

[0064] Sämtliche Reaktionen können durch aus der Technik bekannte Verfahren, beispielsweise durch Dün-

schichtchromatographie, Hochdruckflüssigkeitschromatographie oder Gaschromatographie, auf den vollständigen Ablauf überwacht werden.

[0065] Bei der Herstellung von 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, das durch die Strukturformel (I) dargestellt ist, wobei R -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR'₂ oder -C(O)-C(S)-R' bedeutet, ist es bevorzugt, zuerst das entsprechende 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin herzustellen, wobei R -H ist, und sodann die gewünschte Gruppe an das sekundäre Amin zu addieren. Verfahren zur Addition dieser Gruppen an sekundäre Amine sind aus der Technik gut bekannt. Spezielle Beispiele sind in den Beispielen 4 – 7 und in der mit anhängigen Anmeldung "SUBSTITUTED 11-PHENYL DIBENAZEPINE COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF USEFUL FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF SICKLE CELL DISEASE OR DISEASES CHARACTERIZED BY ABNORMAL CELL PROLIFERATION" bereitgestellt.

[0066] Ebenfalls in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind die Salze der durch die Strukturformeln (IV) und (V) dargestellten Verbindungen. Die Salze einesamins können beispielsweise durch Umsetzung mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Perchlorsäure, und dergleichen erhalten werden. Verbindungen mit einer quaternären Ammoniumgruppe enthalten ebenfalls ein Gegenion, wie Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Perchlorat und dergleichen.

[0067] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele beispielhaft erläutert, deren Absicht keineswegs in einer Einschränkung besteht.

BEISPIELE

Beispiel 1: Synthese der durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketone

[0068] Ein Gemisch von einem entsprechend substituierten 2-Aminobenzophenon (1 Äquivalent), einem entsprechend substituierten Benzylchlorid (1 Äquivalent), Kaliumcarbonat (2 Äquivalente) und Natriumiodid (1 Äquivalent) in Acetonitril wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und Wasser wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden mit Wasser gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels und die anschließende Säulenchromatographie ergaben das Diphenylketon in etwa 50- bis 80%iger Ausbeute.

Beispiel 2: Synthese der durch die Strukturformel (V) dargestellten Diphenylmethanole aus den durch die Strukturformel (IV) dargestellten Diphenylketone

[0069] Das Diphenylketon (1 Äquivalent) wurde in einem 3:1 Gemisch von Tetrahydrofuran: Methanol gelöst. Natriumborhydrid (10 Äquivalente) wurde langsam zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 N wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 4 N wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert, worauf die Extraktion mit Ethylacetat folgte. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels und die anschließende Säulenchromatographie ergaben das Diphenylmethanol in etwa 40- bis 60%iger Ausbeute.

Beispiel 3: Herstellung der durch die Strukturformel (I) dargestellten 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepine aus den durch die Strukturformel (D) dargestellten Diphenylmethanolen

[0070] Ein Gemisch von substituiertem N-Alkyl-2-aminobenzylalkohol-Derivat (1 Äquivalent), Phosphorpenoxid (5 Äquivalente) und Methansulfonsäure (5 Äquivalente) in Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Das Gemisch wurde durch Zugabe von wässrigem Natriumcarbonat neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels und die anschließende Säulenchromatographie ergaben das substituierte 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin-Derivat in einer Ausbeute von etwa 45 bis 70 %.

Beispiel 4: Synthese von N-Methoxycarbonyl-II-(2'-chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin

[0071] Ein Gemisch von 0,3 g (0,00098 mol) 11-(2'-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, 1,08 g (0,0078 mol) Kaliumcarbonat und 1,54 g (0,016 mol) Methylchlorformiat in 10 ml Acetonitril wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit 15 ml

Wasser 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 15 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen ergab das rohe Produkt als braunen Feststoff. Verreiben des Rohprodukts mit Ethanol und Waschen des erhaltenen Feststoffs mit Hexan ergaben 0,172 g (Ausbeute 48 %) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 159-161 °C.

Beispiel 5: Synthese von N-Phenoxy-carbonyl-11-phenyl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin

[0072] Ein Gemisch von 0,25 g (0,00092 mol) 11-Phenyl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, 0,318 g (0,0023 mol) Kaliumcarbonat und 0,318 g (0,002 mol) Phenylchlorformiat in 10 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Das Gemisch wurde mit 15 ml Wasser 15 min gerührt und sodann mit Ethylacetat (2 × 35 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen ergab das Rohprodukt als öliges Material. Verreiben des erhaltenen Öls mit Ethanol und sein anschließendes Waschen mit Hexan ergaben 0,285 g (Ausbeute 80 %) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 155-165 °C.

Beispiel 6: Synthese von N-Phenoxy-carbonyl-11-(2'-chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin

[0073] Ein Gemisch von 0,2 g (0,00065 mol) 11-(2'-Chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, 0,18 g (0,0013 mol) Kaliumcarbonat und 0,204 g (0,0013 mol) Phenylchlorformiat in 10 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Das Gemisch wurde 10 min mit 15 ml Wasser gerührt und sodann mit Ethylacetat (2 × 35 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde eingedampft. Verreiben des erhaltenen Rückstands mit Ethanol und sein anschließendes Waschen mit Hexan ergaben 0,082 g (30 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 95-99 °C.

Beispiel 7: Synthese von N-(4'-Nitrobenzoyl)-11-(2'-chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin

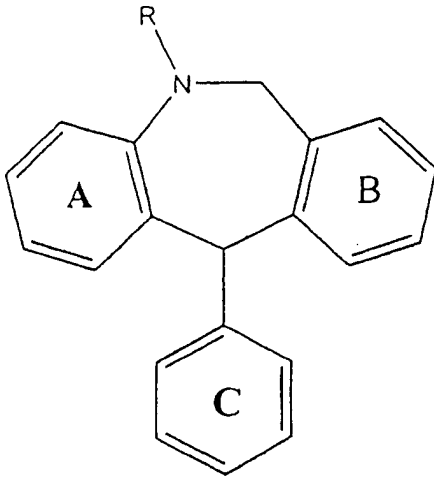
[0074] Ein Gemisch von 0,2 g (0,00065 mol) 11-(2'-chlorphenyl)-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepin, 0,179 g (0,0013 mol) Kaliumcarbonat und 0,133 g (0,00072 mol) 4'-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Das Gemisch wurde 10 min mit 15 ml Wasser gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 15 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen ergab das Rohprodukt als klebrigen Feststoff. Verreiben des Rohprodukts mit Ethanol und Waschen des erhaltenen Feststoffs mit Hexan ergaben 0,148 g (50 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 178-181 °C.

ÄQUIVALENTE

[0075] Obgleich die Erfindung insbesondere unter Bezugnahme auf die bevorzugten Ausführungsformen davon gezeigt und beschrieben worden ist, versteht die Fachwelt, dass verschiedene Änderungen in Form und Einzelheiten darin vorgenommen werden können, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung, wie in den beigefügten Ansprüchen definiert, abzuweichen. Die Fachwelt erkennt oder vermag unter Verwendung von nicht mehr als Routineexperimenten viele Äquivalente für die speziellen Ausführungsformen der Erfindung, die hier speziell beschrieben sind, sicherzustellen. Solche Äquivalente sollen im Umfang der Ansprüche mit umfasst sein.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



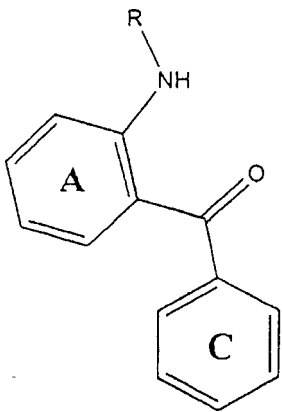
wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; und

R-H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR'₂ oder -C(O)-C(S)-R' ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist;

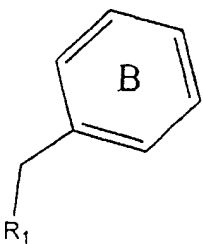
wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) Umsetzen einer Base, eines substituierten 2-Aminobenzophenons, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



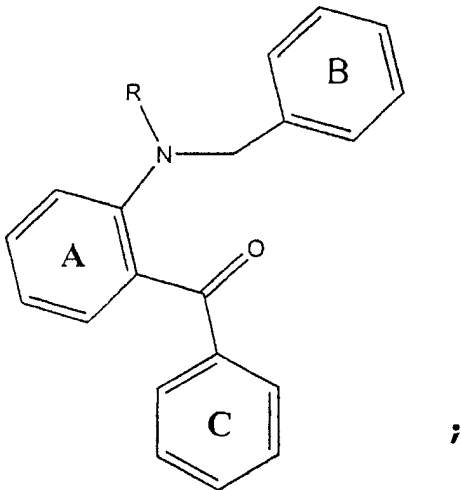
;

und eines Ausgangsmaterials, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:

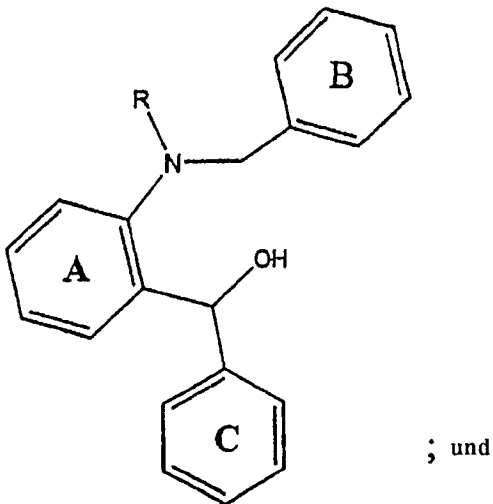


;

wobei R₁ eine Abgangsgruppe ist, unter Bildung eines Diphenylketons, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



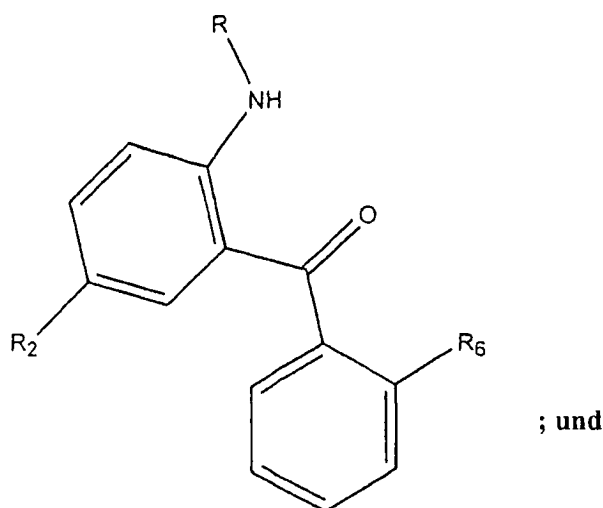
b) Umsetzen des in Schritt a) gebildeten Diphenylketons mit einem Keton-Reduktionsmittel unter Bildung einer durch die folgende Strukturformel dargestellten Zwischenstufe:



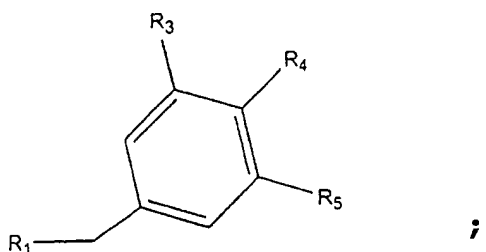
c) Umsetzen der in Schritt b) gebildeten Zwischenstufe mit einer oder mehreren Lewis-Säuren unter Bildung des 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, wobei die eine oder die mehreren Lewis-Säuren aus der Gruppe, bestehend aus Sulfonsäure, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, oder einem Gemisch davon ausgewählt sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert sind.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das 2-Aminobenzophenon durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



das Ausgangsmaterial durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl) ist;

R₁ ein Halogenid ist;

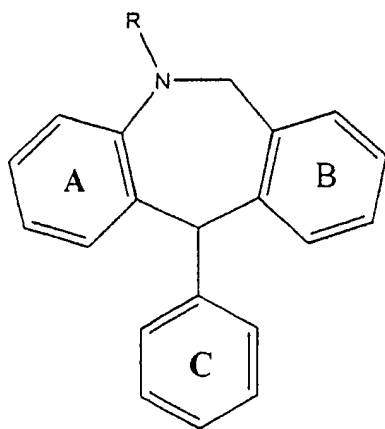
R₂ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist;

R₃ und R₅ unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I sind;

R₄ -H ist oder zusammengenommen mit R₃ und den Kohlenstoffatomen, an die R₃ und R₄ gebunden sind, eine Phenylgruppe ist; und

R₆ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist.

4. Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei:

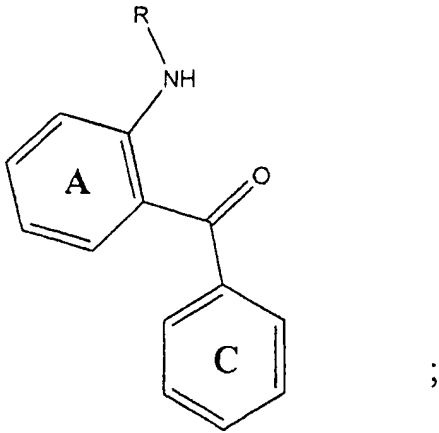
Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; und

R -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR',

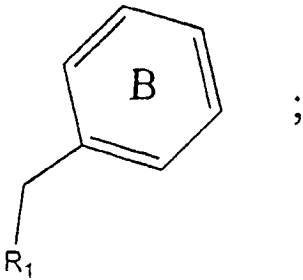
$-C(S)-OR'$, $-C(O)-SR'$, $-C(S)-SR'$, $-C(O)-NR'_2$ oder $-C(O)-C(S)-R'$ ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist;

wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

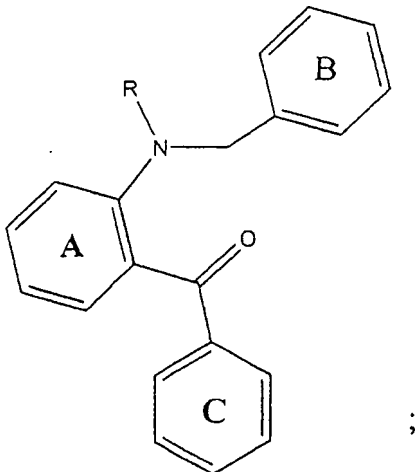
a) Umsetzen von Kaliumcarbonat, Natriumiodid, einem substituierten 2-Aminobenzophenon, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



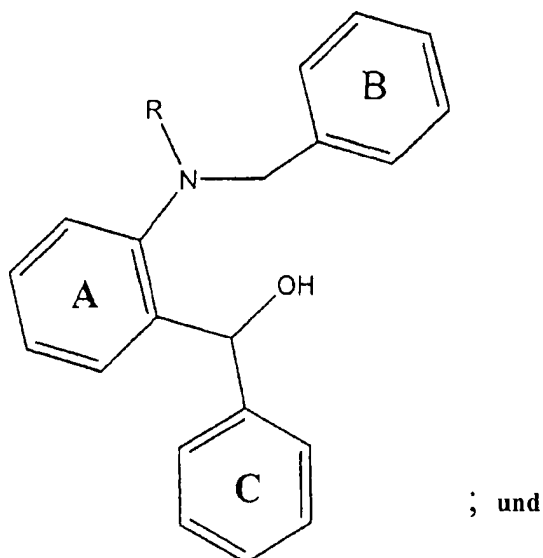
und einem Ausgangsmaterial, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei R_1 -Br oder -Cl ist, unter Bildung eines Diphenylketons, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



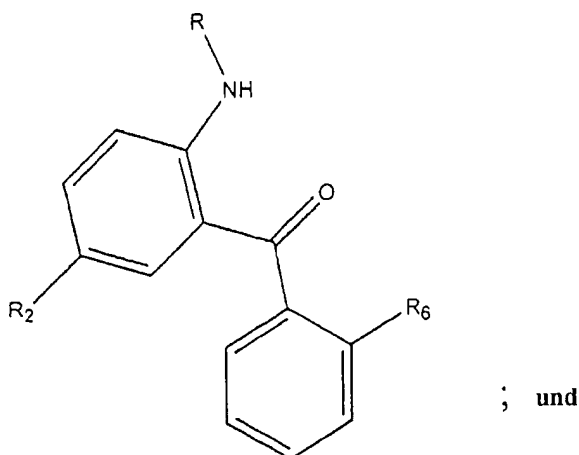
b) Umsetzen des in Schritt a) gebildeten Diphenylketons mit Natriumborhydrid unter Bildung einer durch die folgende Strukturformel dargestellten Zwischenstufe:



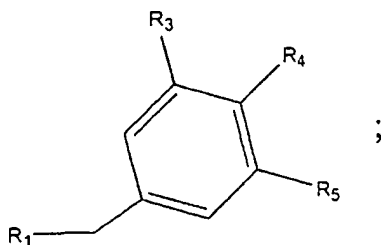
c) Umsetzen der in Schritt b) hergestellten Zwischenstufe mit Methansulfonsäure und Phosphorpentoxid unter Bildung des 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert sind.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das 2-Aminobenzophenon durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



das Ausgangsmaterial durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl) ist;

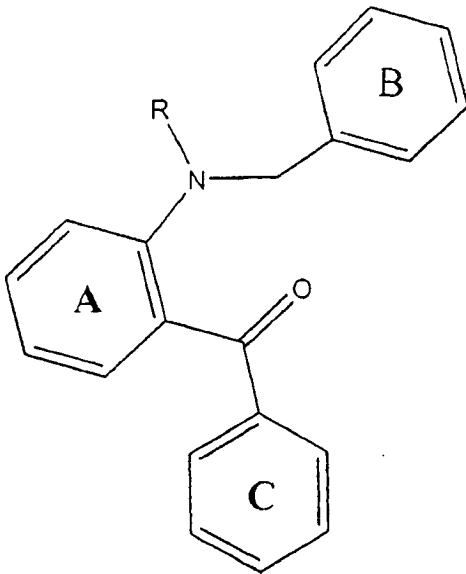
R₂ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist;

R₃ und R₅ unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I sind;

R₄ -H oder zusammengekommen mit R₃ und den Kohlenstoffatomen, an die R₃ und R₄ gebunden sind, eine Phenylgruppe ist; und

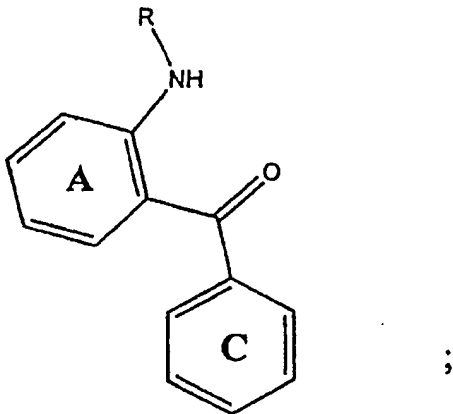
R_6 -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Diphenylketons, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:

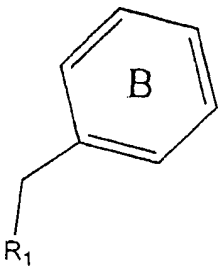


wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; und
 R -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR₂ oder -C(O)-C(S)-R' ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist;
 wobei das Verfahren die Umsetzung einer Base, eines 2-Aminobenzophenons, das durch folgende Strukturformel dargestellt ist:



eines Iodidsalzes oder eines Tetraalkyliodids und eines Ausgangsmaterials, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



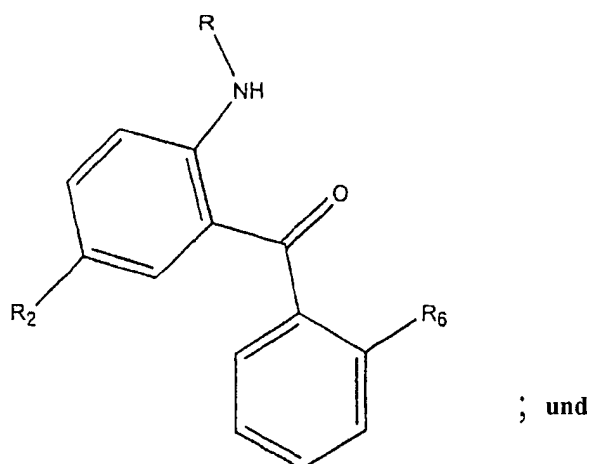
wobei R₁ eine Abgangsgruppe ist, umfasst.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubsti-

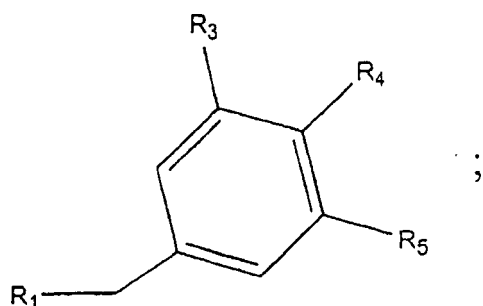
tuiert oder monosubstituiert sind.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei R_1 ein Halogenid ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das 2-Aminobenzophenon durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



das Ausgangsmaterial durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei:

R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl) ist;

R_2 -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist;

R_3 und R_5 unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I sind;

R_4 -H oder zusammengenommen mit R_3 und den Kohlenstoffatomen, an die R_3 und R_4 gebunden sind, eine Phenylgruppe ist; und

R_6 -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei R_1 ein Halogenid ist.

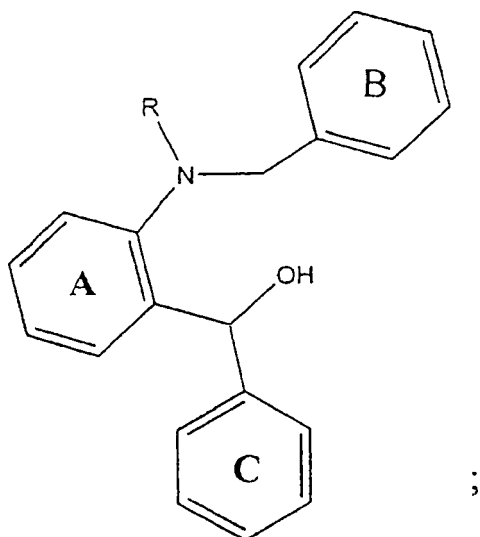
12. Verfahren nach Anspruch 10, wobei

a) die Base Kaliumcarbonat ist;

b) das Halogenid, -Cl oder -Br ist; und

c) das Diphenylketon durch Umsetzung von Natriumiodid, der Base, dem substituierten 2-Aminobenzophenon und dem Ausgangsmaterial hergestellt wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:

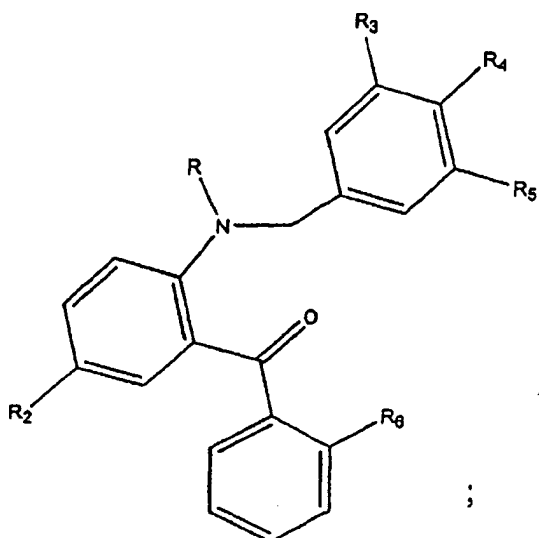


wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; und

R -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR', -C(O)-NR'₂ oder -C(O)-C(S)-R' ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist;

umfassend die Umsetzung eines Keton-Reduktionsmittels mit einem durch die folgende Strukturformel dargestellten Diphenylketon:



wobei R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl) ist;

R₂ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist;

R₃ und R₅ unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I sind;

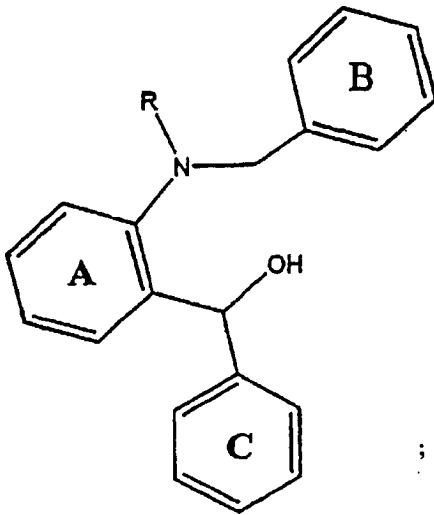
R₄ -H oder zusammengenommen mit R₃ und den Kohlenstoffatomen, an die R₃ und R₄ gebunden sind, eine Phenylgruppe ist; und

R₆ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das Keton-Reduktionsmittel ein hydridisches Reduktionsmittel ist.

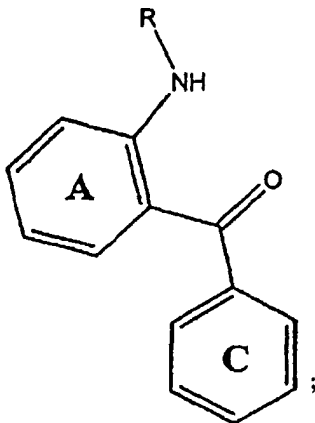
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das hydridische Reduktionsmittel Natriumborhydrid ist.

16. Verfahren zur Herstellung einer durch die folgende Strukturformel dargestellten Verbindung

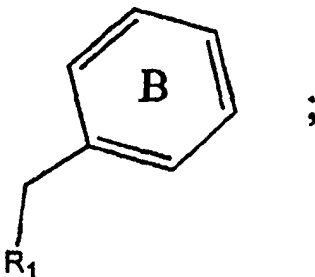


wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; und R -H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, $-C(O)-R'$, $-C(O)-H$, $-C(O)-NHR'$, $-S(O)_2R'$, $-C(O)-C(O)-R'$, $-C(O)-C(O)-H$, $-C(S)-R'$, $-C(S)-H$, $-C(O)-OR'$, $-C(S)-OR'$, $-C(O)-SR'$, $-C(S)-SR'$, $-C(O)-NR'_2$ oder $-C(O)-C(S)-R'$ ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist; wobei das Diphenylketon durch Umsetzung einer Base, eines substituierten 2-Aminobenzophenons, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist,



eines Iodidsalzes oder eines Tetraalkyliodids und eines Ausgangsmaterials, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei R₁ eine Abgangsgruppe ist, hergestellt wird.

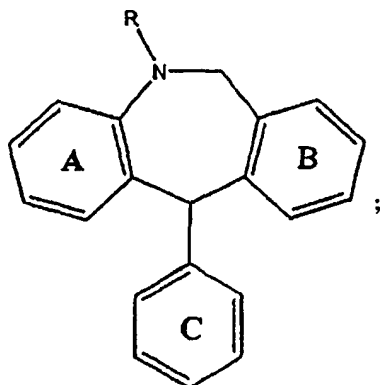
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert sind.

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei R₁ ein Halogenid ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei:

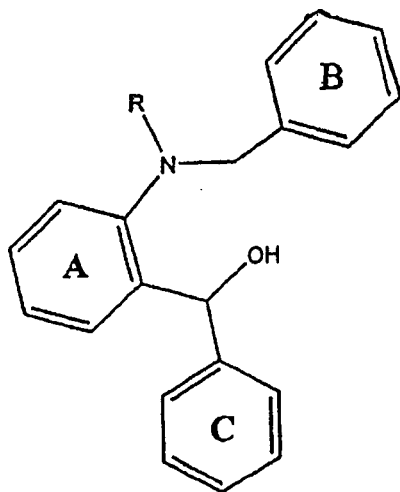
- a) die Base Kaliumcarbonat ist;
 b) das Halogenid -Cl oder -Br ist; und
 c) das Diphenylketon durch Umsetzung von Natriumiodid, der Base, dem substituierten 2-Aminobenzophenon und dem Ausgangsmaterial hergestellt wird.

20. Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist, mit den Maßgaben, dass 1) mindestens einer von Ring A, Ring B oder Ring C substituiert ist; 2) wenn Ring B und Ring C unsubstituiert sind, Ring A nicht mit -Cl para zu dem Kohlenstoffatom, das an das Stickstoffatom gebunden ist, substituiert ist; und 3) wenn Ring A und Ring C unsubstituiert sind, Ring B nicht mit -OCH₃ in den Positionen drei, vier und fünf bezüglich des Kohlenstoffatoms, das an die Methylaminogruppe gebunden ist, substituiert ist; und R-H, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe, eine substituierte Arylgruppe, -C(O)-R', -C(O)-H, -C(O)-NR'₂, -C(O)-NHR', -S(O)₂R', -C(O)-C(O)-R', -C(O)-C(O)-H, -C(S)-R', -C(S)-H, -C(O)-OR', -C(S)-OR', -C(O)-SR', -C(S)-SR' oder -C(O)-C(S)-NR'₂ ist, wobei R' eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, eine Arylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe ist; wobei das Verfahren die Umsetzung von einer oder mehreren Lewis-Säuren mit einem durch die folgende Strukturformel dargestellten Diphenylmethanol umfasst:



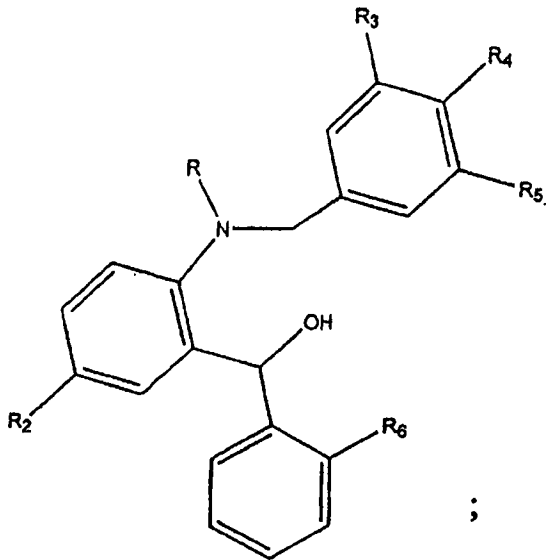
21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert sind.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Lewis-Säure Schwefelsäure, eine Sulfonsäure, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder ein Gemisch davon ist.

23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Lewis-Säure ein ca. 1:1-Gemisch von Methansulfonsäure und Phosphorpentoxid ist.

24. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das Diphenylmethanol durch die folgende Strukturformel darge-

stellt ist:



wobei:

R -H, -CH₃, Benzyl, -C(O)-OCH₃, -C(O)-C(O)-OH, -C(O)-C(O)-OCH₂CH₃, para-Chlorbenzoyl, -C(O)-O-(Phenyl), Benzoyl, meta-Methoxybenzoyl, para-Nitrobenzoyl, para-Methoxybenzoyl, para-Methylbenzoyl, para-Chlorbenzoyl, Naphthoyl, -C(O)-NH-(Phenyl), para-Methylaminobenzoyl, para-Aminobenzoyl oder -C(O)-NH-(4-NO₂-Phenyl) ist;

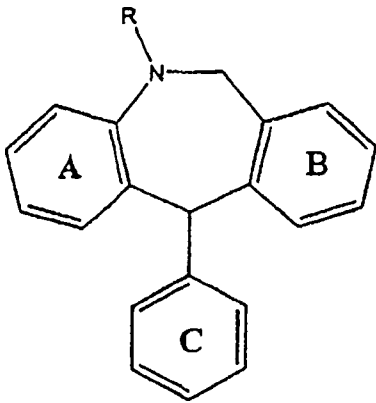
R₂ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist;

R₃ und R₅ unabhängig -H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -F, -Cl, -Br oder -I sind;

R₄ -H oder zusammengekommen mit R₃ und den Kohlenstoffatomen, an die R₃ und R₄ gebunden sind, eine Phenylgruppe ist; und

R₆ -H, -F, -Cl, -Br oder -I ist.

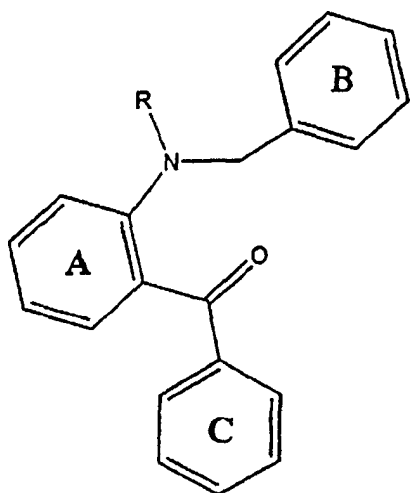
25. Verfahren zur Herstellung eines 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, das durch die folgende Formel dargestellt ist:



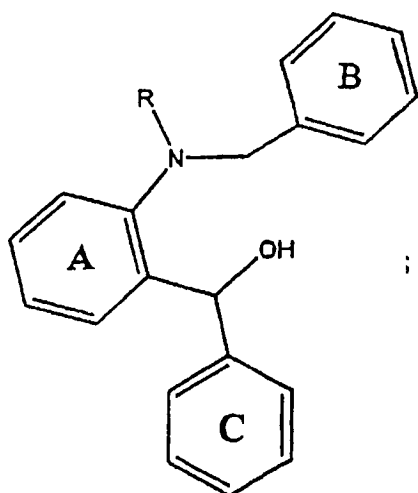
wobei:

Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sind, wobei jeder Substituent unabhängig gewählt ist; wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

a) Umsetzen eines Keton-Reduktionsmittels mit einem Diphenylketon, das durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:



unter Bildung einer durch die folgende Strukturformel dargestellten Zwischenstufe:



b) Umsetzen der in Schritt a) geformten Zwischenstufe mit einer oder mehreren Lewis-Säuren unter Bildung des 11-Aryl-5,6-dihydro-11H-dibenz[b,e]azepins, wobei die eine oder die mehreren Lewis-Säuren aus der Gruppe, bestehend aus Sulphonsäure, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, oder einem Gemisch davon ausgewählt sind.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei Phenylring A, Phenylring B und Phenylring C unabhängig unsubstituiert oder monosubstituiert sind.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei das Keton-Reduktionsmittel ein hydridisches Reduktionsmittel ist.

28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das hydridische Reduktionsmittel Natriumborhydrid ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

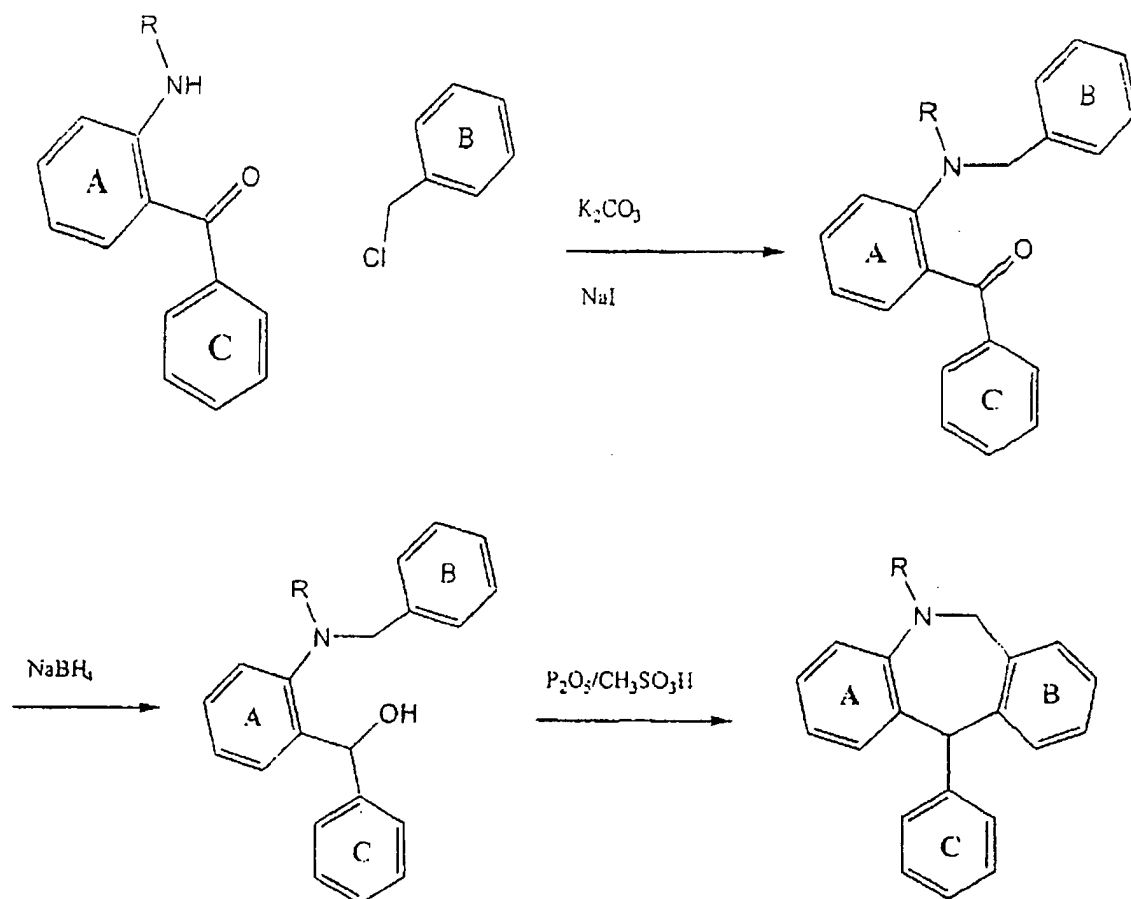


Fig. 1

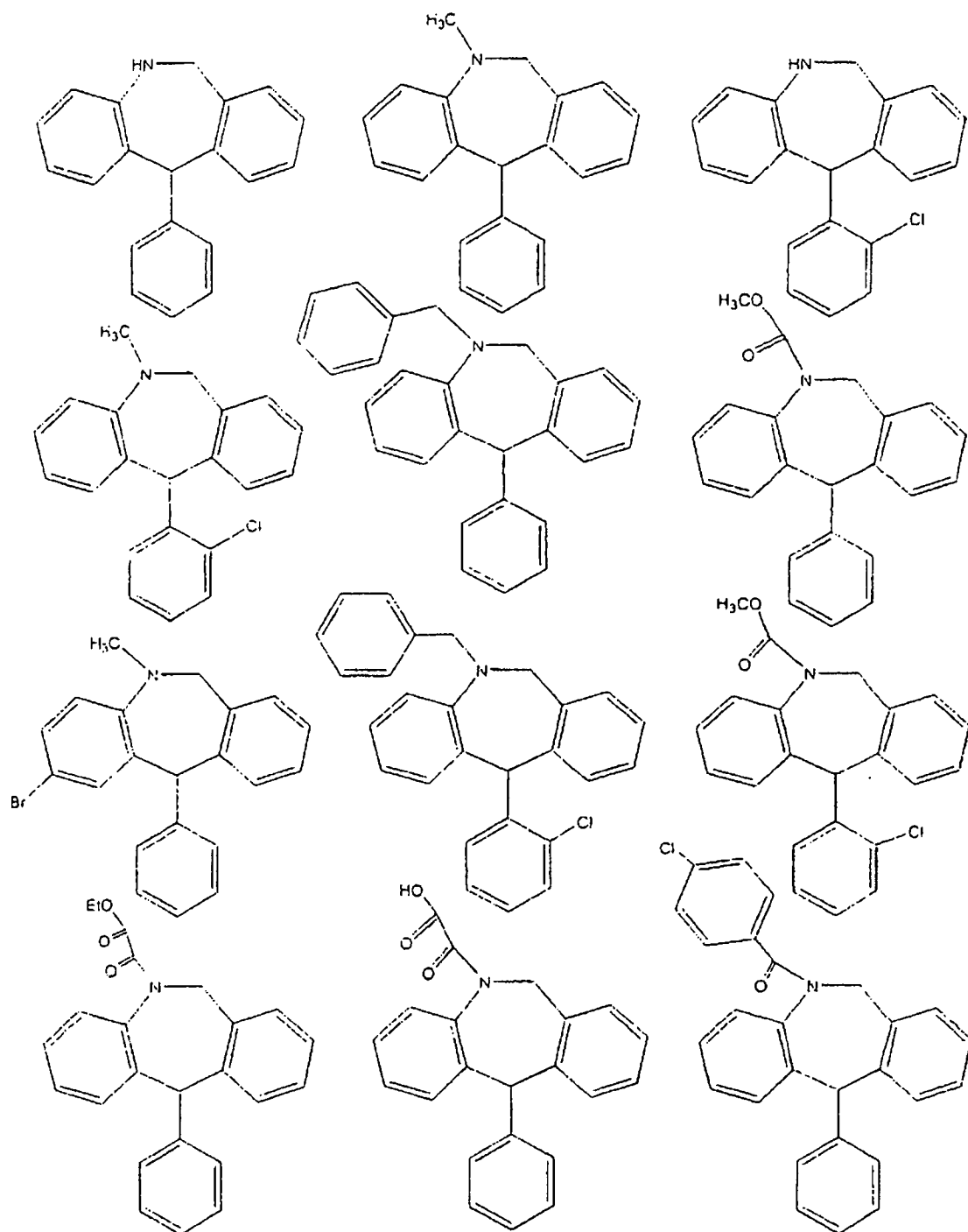


Fig. 2a

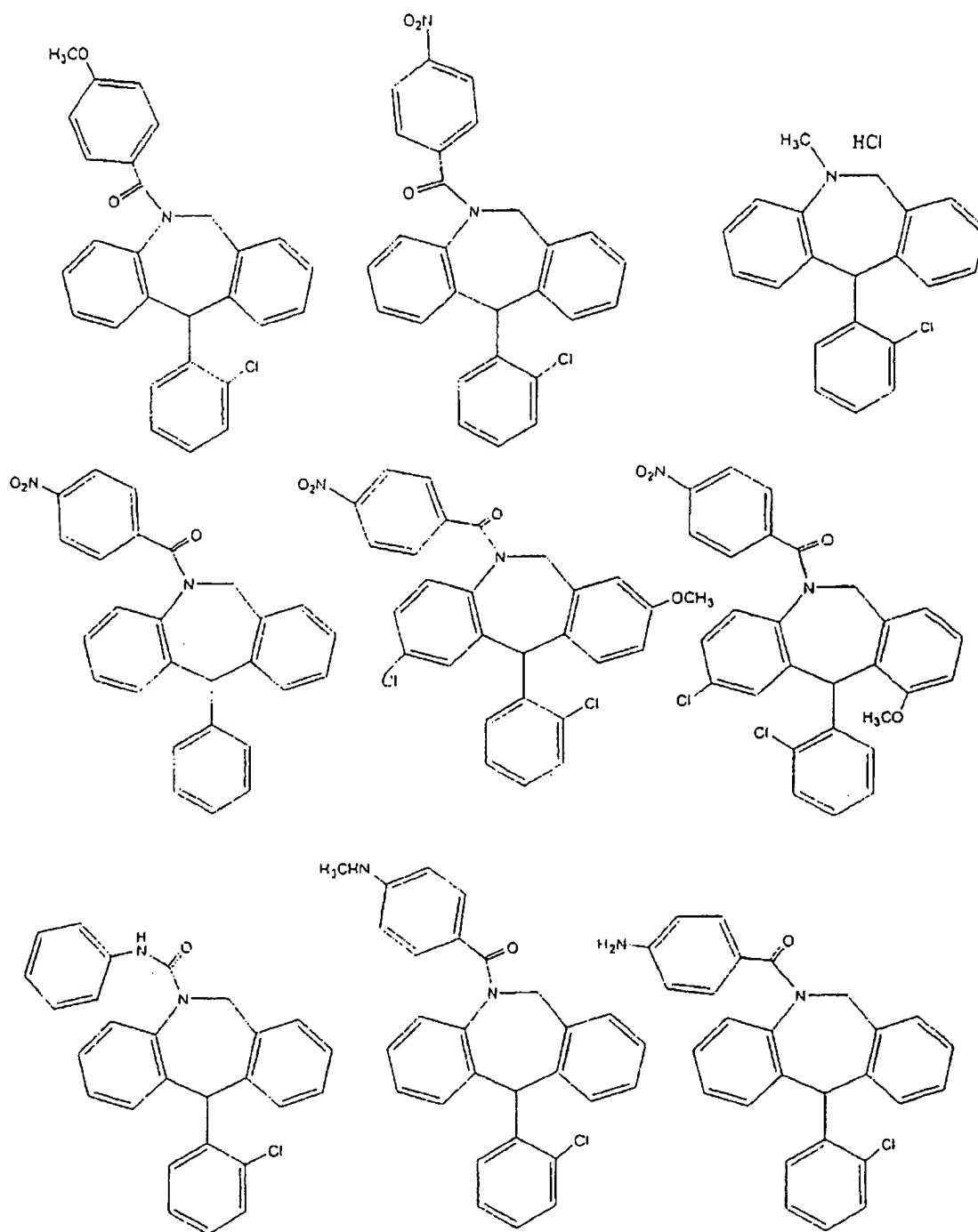


Fig. 2c

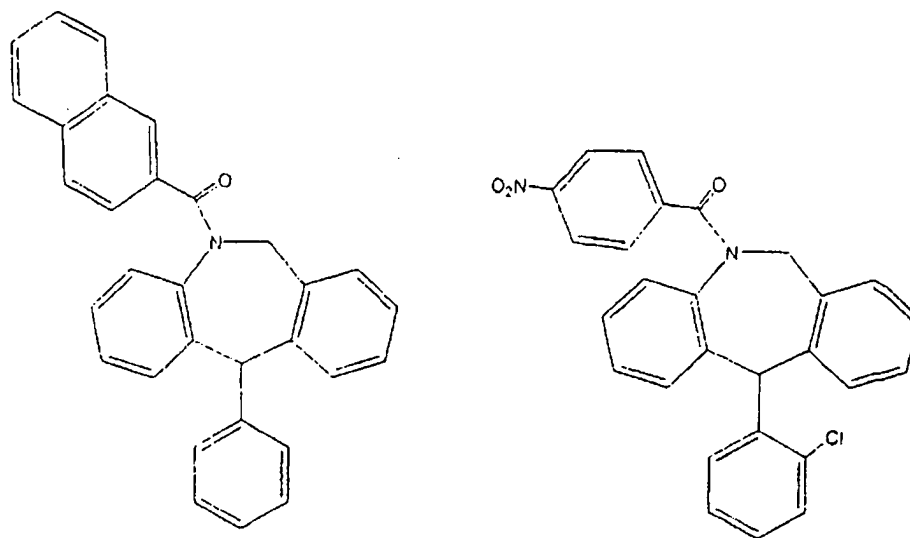


Fig. 2d