



(12) Wirtschaftspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

(19) **DD** (11) **233 121 B1**

4(51) C 07 C 97/07

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

| | | | | | |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | WP C 07 C / 265 327 8 | (22) | 17.07.84 | (45) | 19.10.88 |
| | | | | (44) | 19.02.86 |

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD
(72) Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Trampau, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Möller, Georg; Trobisch, Sigrid; Menzer, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.; Kazmirowski, Hans-Georg, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Reinigung von Ketamin-Hydrochlorid

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Reinigung von Ketamin-Hydrochlorid, das durch thermische Umlagerung von α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylimin-Hydrochlorid hergestellt worden ist, durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel ein Gemisch aus einem aliphatischen gesättigten Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen und einem Lactam mit 4 bis 6 C-Atomen im Ring oder einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten Carbonsäureamid mit 1 bis 4 C-Atomen im Säureteil und 1 bis 2 C-Atomen in jedem N-Alkylrest eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lactam am N-Atom durch einen Alkylrest mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert ist.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Gewichtsteil Ketamin-Hydrochlorid 0,1 bis 4, vorzugsweise 0,4 bis 1,5 Gewichtsteile substituiertes Carbonsäureamid bzw. Lactam und 1,5 bis 20 Gewichtsteile Alkohol eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Gewichtsteil Ketamin-Hydrochlorid 0,1 bis 4, vorzugsweise 0,8 bis 1,5 Gewichtsteile Dimethylformamid und 1,5 bis 10, vorzugsweise 2,5 bis 4 Gewichtsteile Methanol eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittelgemisch durch Abdestillation von Alkohol eingeeengt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Alkohol bis zur Erreichung eines Lösungsmittelgemisches von Carbonsäureamid bzw. Lactam zu niederem Alkohol von 1:0 bis 1:3, vorzugsweise 1:0 bis 1:1, abdestilliert wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ketamin-Hydrochlorid in dem niederen Alkohol gelöst, die Lösung gegebenenfalls in der Hitze mit Aktivkohle behandelt, fixiert und erst dann das Carbonsäureamid bzw. Lactam zugegeben wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von Ketamin-Hydrochlorid (I, 2-[2-Chlorphenyl]-2-[methylamino]-cyclohexanonhydrochlorid), das als analgetisch und neuroleptisch wirkendes Injektionsnarkotikum eingesetzt wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Ketamin-Hydrochlorid durch thermische Umlagerung von α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylimin-Hydrochlorid (II) hergestellt werden kann (US-PS 3 394 182, JP-OS 72.22816, DD-PS 204081).

Das nach diesen Verfahren erhaltene Ketamin-Hydrochlorid enthält jedoch noch Verunreinigungen, über deren Beschaffenheit bisher nichts bekannt ist und welche die Ursachen dafür sind, daß die aus dem Ketamin-Hydrochlorid hergestellten 17%igen wäßrigen Injektionslösungen Trübungen und Opaleszenzen aufweisen.

In den maßgeblichen Pharmakopöen wird jedoch u. a. gefordert, das sich 1 g Ketamin-Hydrochlorid in 5 ml Wasser klar lösen muß (z. B. USP XX, Monografie 2.AB-DDR).

Aus eigenen Untersuchungen geht hervor, daß diese Opaleszenzen hervorrufenden Verunreinigungen durch übliche Reinigungsoperationen, wie Umkristallisation aus Alkoholen, wie z. B. Methanol oder Isopropanol, Umfällungen durch Versetzen von alkanolischen Lösungen von Ketamin-Hydrochlorid mit Aceton, Leichtbenzin oder Diethylester erst durch mehrmalige Wiederholung der Reinigungsoperationen aus dem Ketamin-Hydrochlorid entfernbar sind.

Die genannten Reinigungsverfahren an sich, insbesondere aber die erforderliche mehrmalige Wiederholung dieser Operationen führen zu Produktverlusten, die, auch bei nur leicht verminderter Qualität des zum Einsatz kommenden rohen Ketamin-Hydrochlorids, pro Reinigungsoperation teilweise bis zu 50% der Einsatzmenge betragen.

Inwieweit die in der DE-AS 1 293 761 beschriebene Reinigungsvariante, bei der die freigesetzte Ketamin-Base aus Pentan-Diethylether umkristallisiert und anschließend wieder als Hydrochlorid gefällt wird, in akzeptablen Ausbeuten zu einem reinen Ketamin-Hydrochlorid führt, wurde nicht überprüft, da diese Reinigungsvariante aufgrund der zusätzlichen technologischen Schritte: Freisetzung der Base, Umkristallisation und Hydrochloridfällung und der Aufarbeitung der angewandten Lösungsmittel kaum für eine technische Anwendung in Frage kommt.

Allen bislang bekannten Reinigungsverfahren zur Herstellung von gütegerechtem Ketamin-Hydrochlorid haften demnach eine Reihe von schwerwiegenden Nachteilen an:

- Ketamin-Hydrochlorid, das den internationalen Güteforderungen (z. B. USP XX, Monografie 2.AB-DDR) entspricht, ist nur durch mehrstufige Reinigungsoperationen zu erhalten.
- Die damit verbundenen Substanzverluste sind unverträglich hoch.
- Die Operationen erfordern bei den technologischen Haupt- und Nebenoperationen (z. B. Aufarbeitung der Lösungsmittel) hohe Apparatebelegungszeiten und einen hohen Aufwand an Arbeitszeit.
- Es werden bei einigen Verfahren Lösungsmittel, wie Leichtbenzin oder Diethylether eingesetzt, die bei Anwendung im technischen Maßstab grundlegend neue sicherheits- und brandschutztechnische Anforderungen an die entsprechenden Anlagen stellen würden.

Will man also gütegerechtes und verkaufsfähiges Ketamin-Hydrochlorid herstellen, so ist das nur möglich, wenn man die o. g. erheblichen Nachteile in Kauf nimmt.

Es besteht also ein echtes gesellschaftliches Bedürfnis nach einem Verfahren, das es gestattet, Ketamin-Hydrochlorid technisch einfach und verlustarm zu reinigen.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, ein den internationalen Güteanforderungen entsprechendes Ketamin-Hydrochlorid in sehr hohen Ausbeuten in einem einstufigen, technologisch einfachen Reinigungsverfahren herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt sich die Aufgabe, Ketamin-Hydrochlorid technisch leicht, in sehr hohen Ausbeuten und ohne Verwendung von teuren oder brandschutz- bzw. sicherheitstechnisch problematischen Hilfsstoffen im technischen Maßstab zu reinigen, so daß ein sehr reines, den Güteanforderungen gerecht werdendes Produkt erhalten wird.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man ein durch thermische Umlagerung von α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylimin-Hydrochlorid erhaltenes rohes Ketamin-Hydrochlorid aus einem Gemisch aus einem aliphatischen gesättigten Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen und einem Lactam mit 4 bis 6 C-Atomen im Ring oder einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten aliphatischen Carbonsäureamid mit 1 bis 4 C-Atomen im Säureteil und 1 bis 2 C-Atomen in jedem N-Alkylrest umkristallisiert.

Unter den niederen Alkoholen mit 1 bis 4 C-Atomen ist Methanol besonders bevorzugt.

Als N-mono- oder N-dialkylsubstituierte aliphatische Carbonsäureamide mit 1 bis 4 C-Atomen im Säureteil und 1 bis 2 C-Atomen in jedem N-Alkylrest eignen sich insbesondere N-Methylformamid, Dimethylformamid, Diethylformamid, N-Methylacetamid, Dimethylacetamid, vorzugsweise jedoch Dimethylformamid.

Die Lactame mit 4 bis 6 C-Atomen im Ring können zusätzlich auch am Stickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 2 C-Atomen substituiert sein. Als Beispiele für Lactame seien N-Methylpyrrolidon, N-Methylcaprolactam, vorzugsweise jedoch Pyrrolidon selbst, genannt.

Das Mengenverhältnis der angewandten Lösungsmittel untereinander als auch im Verhältnis zum eingesetzten Ketamin-Hydrochlorid kann in weiten Grenzen schwanken und ist insbesondere von der Löslichkeit des eingesetzten Ketamin-Hydrochlorids in dem angewandten Lösungsmittelgemisch abhängig.

Seine Ermittlung im konkreten Fall ist durch einfache Versuche möglich und fachgerecht.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, pro Gewichtsteil Ketamin-Hydrochlorid 0,1 bis 4, vorzugsweise 0,4 bis 1,5 Gewichtsteile substituiertes Carbonsäureamid bzw. Lactam und 1,5 bis 20 Gewichtsteile Alkohol einzusetzen.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß pro Gewichtsteil Ketamin-Hydrochlorid 0,1 bis 4, vorzugsweise 0,8 bis 1,5 Gewichtsteile Dimethylformamid und 1,5 bis 10, vorzugsweise 2,5 bis 4 Gewichtsteile Methanol eingesetzt werden.

Vor der Auskristallisation des reinen Ketamin-Hydrochlorids empfiehlt es sich im Hinblick auf dessen erhebliche Löslichkeit in den betreffenden Alkoholen, aus dem Lösungsmittelgemisch den Alkohol ganz oder teilweise abzudestillieren, wobei das reine Ketamin-Hydrochlorid bereits in der Hitze auszukristallisieren beginnt.

Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, so viel Alkohol abzudestillieren, bis ein Lösungsmittelverhältnis von Carbonsäureamid bzw. Lactam zu niederem Alkohol von 1:0 bis 1:3, vorzugsweise jedoch von 1:0 bis 1:1, erreicht ist.

Im Falle farblich schlechter Einsatzprodukte empfiehlt es sich jedoch, einen größeren Restanteil Alkohol im verbleibenden Lösungsmittelgemisch zu belassen, z. B. nur bis zu einem Verhältnis Carbonsäureamid bzw. Lactam zu Alkohol von 1:1 einzuengen.

Das ausgefallene reine Ketamin-Hydrochlorid wird abgetrennt und zur Entfernung noch anhaftender Mutterlaugen mit einem niedrig siedendem Lösungsmittel, in dem das Ketamin-Hydrochlorid in der Kälte nahezu unlöslich ist, z. B. Aceton, gewaschen.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß zur Entfernung von sonstigen Verunreinigungen, die im rohen Ketamin-Hydrochlorid in wechselnden Mengen vorhanden sein können, z. B. farbige Bestandteile, die Lösung des Ketamin-Hydrochlorids in dem Lösungsmittelgemisch mit Aktivkohle behandelt und diese abgetrennt wird, bevor der Alkohol ganz oder teilweise abdestilliert wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß das rohe Ketamin-Hydrochlorid in dem betreffenden Alkohol gelöst, die Lösung ebenfalls in der Hitze mit Aktivkohle behandelt, filtriert und erst dann das betreffende Carbonsäureamid oder Lactam zugegeben und entsprechend der vorliegenden Erfindung weiter gearbeitet wird.

Zusammenfassend kann das Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung so durchgeführt werden, daß man das rohe Ketamin-Hydrochlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus einem mono- oder disubstituiertem aliphatischen Carbonsäureamid bzw. Lactam, wie z. B. Dimethylformamid, Methylacetamid, N-Methylpyrrolidon, insbesondere aber Dimethylformamid, und einem Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methanol, gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivkohle, in der Wärme löst, heiß filtriert, den Alkohol ganz oder teilweise abdestilliert, und das reine Ketamin-Hydrochlorid aus dem verbleibenden Lösungsmittelgemisch auskristallisiert.

Man kühlt die Suspension, trennt das Kristallisat ab und wäscht das Produkt zur Entfernung von Mutterlaugenresten mit Aceton.

In Abhängigkeit von der Qualität des Ausgangsproduktes lassen sich Ausbeuten an gütegerechtem Produkt bis zu 97% erzielen.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist überraschend und war nicht vorauszusehen.

Erst durch eigene Versuche konnte gefunden werden, daß die Trübungen und Opaleszenzen der wäßrigen Lösungen von Ketamin-Hydrochlorid im wesentlichen durch α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton(III), ein Vor- bzw. Hydrolyseprodukt des α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylimin-Hydrochlorids (II) hervorgerufen werden.

Aufgrund des nichtbasischen Charakters und der guten Löslichkeit dieser Verbindung der Formel III in den meisten organischen Lösungsmitteln war zu erwarten, daß diese Verbindung bei der Hydrochloridfällung des Methylamins der Formel II abgetrennt bzw. in den Mutterlaugen der Umlagerungsreaktion zu Ketamin-Hydrochlorid verbleibt.

Dies ist jedoch offenkundig bei den Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelsystemen, die gemäß dem Stand der Technik bei der Herstellung und Reinigung des Ketamin-Hydrochlorids eingesetzt werden, nicht bzw. nicht im gewünschten Maße der Fall. Anhand definierter Zusätze von α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlor-phenyl)-keton der Formel II zu Ketamin-Hydrochlorid konnte in einer eigenen Versuchsreihe ermittelt werden, daß bereits bei einem Gehalt von 0,1% eine deutlich getrübe Lösung von Ketamin-Hydrochlorid in Wasser resultiert.

Klare Prüflösungen werden nur erhalten, wenn der Gehalt an diesem Hydroxyketon der Formel III unter 0,005% liegt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es also möglich, gütegerechtes Ketamin-Hydrochlorid mit einem Gehalt von weniger als 0,005% α -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton der Formel III zuverlässig und reproduzierbar, in technisch einfacher und ökonomisch vorteilhafter Weise herzustellen.

Überraschend ist, daß trotz der guten Löslichkeit der Verbindung der Formel III in den meisten organischen Lösungsmitteln nur die erfindungsgemäßen Lösungsmittelgemische in der Lage sind, diese Trennung effektiv durchzuführen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1 kg Ketamin-Hydrochlorid roh wird in einem Gemisch von 1 l Dimethylformamid und 4 l Methanol in Gegenwart von 30 g Aktivkohle 20 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird heiß über ein Faltenfilter filtriert. Vom Filtrat werden 3,3 l Methanol abdestilliert, wobei in der letzten Phase das Produkt auszufallen beginnt. Man kühlt auf 20°C, saugt das Produkt ab und wäscht 2mal mit 500 ml Aceton.

Ausbeute: 890 g (89% der Theorie)

Durch restloses Abdestillieren des Methanols von der Mutterlauge lassen sich weitere 80 g Ketamin-Hydrochlorid gewinnen, die mit einer Umkristallisation gemäß Beispiel 1 zu weiteren 70 g gütegerechtem Ketamin-Hydrochlorid aufgearbeitet werden können, was einer Gesamtausbeute von 96% der Theorie entspricht.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch wird der Dimethylformamid-Anteil erst zum Filtrat gegeben, Ausbeute und Reinheit des Produktes entsprechen Beispiel 1.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch werden anstelle des Methanols 7 l Ethanol eingesetzt, wovon nach der Filtration 6 l abdestilliert werden.

Ausbeute: 942 g (94,2% der Theorie)

Eine Aufarbeitung der Mutterlauge analog Beispiel 1 ergibt weitere 38 g gütegerechtes Ketamin-Hydrochlorid.

Beispiel 4

Analog Beispiel 1, jedoch werden anstelle des Dimethylformamids 0,5 l Methylacetamid eingesetzt.

Ausbeute: 921 g (92% der Theorie)

Eine Aufarbeitung der Mutterlauge analog Beispiel 1 ergibt weitere 27 g gütegerechtes Ketamin-Hydrochlorid.

Beispiel 5

Analog Beispiel 1, jedoch werden anstelle des Dimethylformamids 0,5 l Pyrrolidon-2 eingesetzt.

Ausbeute: 898 g (90% der Theorie)

Eine Aufarbeitung der Mutterlauge analog Beispiel 1 ergibt weitere 44 g gütegerechtes Ketamin-Hydrochlorid.

