



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **234 863 A1**

4(51) C 07 D 223/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 273 585 8	(22)	27.02.85	(44)	16.04.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD
(72)	Krahnefeld, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Fritsche, Klaus-Dieter; Stutzriemer, Siegfried, Dipl.-Ing., DD

(54) Technisches Verfahren zur Abtrennung von Nebenprodukten des Carbamazepins

(57) Rohes Carbamazepin kann von seinen aus synthesebedingten Vorstufen stammenden, teils teerartigen, stark farbgebenden Neben-, Spalt- und Verseifungsprodukten auf technisch einfache Weise dadurch befreit werden, daß das verunreinigte Carbamazepin in wäßriger Mono- oder Dialkylharnstofflösung unter Erwärmen gelöst, von den ungelöst bleibenden farbgebenden Nebenprodukten abgetrennt und wieder auskristallisiert wird.

Erfindungsanspruch:

1. Technisches Verfahren zur Abtrennung von Nebenprodukten des Carbamazepins, vorzugsweise aus synthesebedingten Vorstufen der Carbamazepinherstellung stammenden teils teerartigen stark farbgebenden Spalt- und Verseifungsprodukten, **dadurch gekennzeichnet**, daß das verunreinigte Carbamazepin in wäßriger Mono- oder Dialkylharnstofflösung unter Erwärmen gelöst, von den ungelöst bleibenden farbgebenden Nebenprodukten abgetrennt und wieder auskristallisiert wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gemisch auf 70 bis 100 °C erhitzt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Alkylreste in den Mono- oder Dialkylharnstoffen jeweils 1 bis 3 C-Atome besitzen.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Mono- oder Dialkylharnstoff Monomethyl- oder N,N'-Dimethylharnstoff eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration der Mono- oder Dialkylharnstoffe in der wäßrigen Lösung 10 bis 40 %, vorzugsweise 15 bis 30 % beträgt.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Gemisch zusätzlich Sorptionsmittel zum Entfärben zugegeben werden.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Sorptionsmittel vor dem Abtrennen der ungelösten Bestandteile dem Gemisch zugegeben werden.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrigen Alkylharnstofflösungen nach mehrmaliger Anwendung durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel regeneriert werden.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Regenerierung der wäßrigen Alkylharnstofflösungen durch Extraktion mit Chloroform erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein technisches Verfahren zur Abtrennung von teerigen Nebenprodukten, Verseifungs- und Spaltprodukten, die teilweise auch aus den Vorstufen der Carbamazepinsynthese stammen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Herstellung der Carbamazepins erfolgt ausgehend vom Iminodibenzyl entweder über die katalytische Dehydrierung zum Iminostilben und anschließende Phosgenierung und Amidierung (DE-OS 1 545 736 und 1 545 910) oder nach der Phosgenierung des Iminodibenzyl durch anschließende Bromierung, Dehydrobromierung und Amidierung (DE-OS 2 238 904). Nach beiden Methoden werden die Produkte der Synthesewischstufen thermisch und chemisch stark belastet, wobei Zersetzungs- und Spaltprodukte entstehen, die als teerige Substanzen im Rohcarbamazepin auftreten und es dunkelbraun färben. Man verzichtet in der Regel auf die Zwischenreinigung der Synthesevorprodukte, da mit der teilweisen Entfernung der farbgebenden Nebenverbindungen wie sie z. B. durch Kristallisationsprozesse möglich ist, immer Hauptprodukte mit in Lösung gehen, die nur unter ökonomischen Verlusten und mit großem Aufwand wieder zurückgewonnen werden können. Zusätzlich werden solche Arbeitsgänge durch hauttoxische Eigenschaften mehrerer Synthesevorprodukte erschwert. Das Rohcarbamazepin wird bei technischen Ansätzen in Lösungsmitteln unter Zusatz von Entfärbungskohle oder anderen Sorptionsmitteln umkristallisiert. Die Lösungsmittel sind unterschiedlicher Art, am gebräuchlichsten sind Alkohole, Ester, Ketone oder Halogenkohlenwasserstoffe.

In jedem Fall wird das Carbamazepin beim Kristallisationsprozeß anteilig in die Mutterlauge überführt, in der es gelöst verbleibt und durch Aufarbeitung und mehrmalige zusätzliche Entfärbungsvorgänge zurückgewonnen werden muß.

Muß die Kristallisation des Rohcarbamazepins bei stark verunreinigten Ausgangsprodukten mehrmals wiederholt werden, so tritt eine starke Belastung des Reinigungsprozesses für Carbamazepin durch die Aufarbeitung der Kristallisationsmutterlauge auf, was den Vorgang kapazitiv, energetisch und materialmäßig negativ beeinflusst.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung ermöglicht eine technisch einfach durchführbare Abtrennung farbgebender teeriger Neben-, Spalt- und Verseifungsprodukte, die aus der Carbamazepinsynthese stammen, vom Carbamazepin praktisch quantitativ und in hoher Selektivität.

Das dabei erhaltene Carbamazepin ist von weißer bis grünstichigweißer Farbe, wobei der letzte Farbstich durch einfache Umkristallisation aus Alkoholen leicht entfernt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine technisch einfach durchführbare Abtrennung farbgebender, teeriger Neben-, Spalt- und Verseifungsprodukte, die aus der Carbamazepinsynthese stammen, vom Carbamazepin in hoher Selektivität zu finden.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß das verunreinigte Carbamazepin in wäßriger Mono- oder Dialkylharnstofflösung unter Erwärmen gelöst, von den ungelöst bleibenden farbgebenden Nebenprodukten abgetrennt und wieder auskristallisiert wird.

Zum Lösen des Carbamazepins genügt es, das Gemisch auf etwa 70 bis 100 °C zu erhitzen. Nach dem Abtrennen der Verunreinigungen fällt das Carbamazepin beim Abkühlen nahezu quantitativ aus.

Als Mono- und Dialkylharnstoffe sind solche geeignet, welche in den Alkylresten jeweils 1 bis 3 C-Atome besitzen. Bevorzugte Alkylharnstoffe sind Monomethylharnstoff und N,N'-Dimethylharnstoff.

Die Konzentration der eingesetzten Mono- und Dialkylharnstoffe in der wäßrigen Lösung kann in weiten Grenzen schwanken. Im allgemeinen reichen Konzentrationen von 10 bis 40 % Mono- oder Dialkylharnstoff aus, um das Carbamazepin in der Hitze vollständig zu lösen.

Vorzugsweise werden jedoch Konzentrationen von 15 bis 30 % Mono- oder Dialkylharnstoff angewendet.

Zur Beseitigung restlicher Farbspuren im auskristallisierenden Carbamazepin kann es vorteilhaft sein, dem Gemisch zusätzlich Sorptionsmittel, beispielsweise Aktivkohle, zum Entfärben zuzusetzen. Das kann sowohl vor als auch nach der Abtrennung der unlöslichen färbenden Verunreinigungen geschehen.

In diesen Fällen kristallisiert dann ein rein weißes Carbamazepin aus. Auch die Mutterlauge, die sonst einen schwach-gelblichen Farbton besitzt, wird in diesem Fall farblos.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, das Sorptionsmittel vor der Abtrennung der unlöslichen färbenden Bestandteile zuzusetzen, weil das technologisch die einfachste und am wenigsten aufwendige Arbeitsweise ist. Die erhaltenen Mutterlaugen können mehrfach für die Reinigung des Carbamazepins verwendet werden. Eine nach mehrmaligem Einsatz der Mutterlaugen vorhandene schwach-gelbliche Färbung der Mutterlaugen kann durch Zugabe geringer Mengen Aktivkohle wie oben beschrieben entfernt werden.

Zur Entfernung der bei Zimmertemperatur nach mehrmaligem Einsatz angereicherten Nebenprodukte ($\sim 0,02\%$), bestehend aus einem Gemisch von Iminodibenzyl, bromierten Iminostilbenderivaten sowie Verseifungsprodukten des Carbamazepins, wird die wäßrige Lösung zwischenzeitlich durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise mit Chloroform, extrahiert.

Die wäßrigen Alkylharnstofflösungen sind praktisch neutral, geruchlos, vergleichsweise nicht toxisch, nicht brennbar, über längere Zeit beständig und ermöglichen somit eine sehr problemlose Handhabung. Sie werden hinsichtlich Löslichkeitsdifferenz für Carbamazepin zwischen erhöhter Temperatur und Zimmertemperatur von keinem bekannten organischen Lösungsmittel erreicht. Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist überraschend.

So war es nicht vorauszusehen, daß die selektiven Lösungsvermittelnden Eigenschaften der Alkylharnstoffe in Wasser für das Carbamazepin nur bei höheren Temperaturen wirksam werden, bei Zimmertemperatur dagegen die Löslichkeit für Carbamazepin der in Wasser entspricht ($0,01\%$).

Es war auch nicht zu erwarten, daß die farbgebenden teerigen Neben-, Spalt- und Verseifungsprodukte unter diesen Bedingungen praktisch quantitativ zu einem körnigen, gut abtrennbaren Rückstand koagulieren.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

250 kg dunkelbraungefärbtes Roh-Carbamazepin werden in 2000 l Wasser suspendiert und zur Entfernung anhaftender Lösungsmittelreste 1 Stunde auf $95-100^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 60°C werden 500 kg N,N'-Dimethylharnstoff eingetragen. Bei $85-95^\circ\text{C}$ hat sich das Carbamazepin unter Abscheidung eines schwarzen, flockigen bis körnigen Rückstandes gelöst. Dieser Rückstand wird durch Filtration abgetrennt (3,5 kg trocken). Aus der klaren, leicht gelblichen Lösung scheidet sich beim Abkühlen sehr rasch Carbamazepin als weiß-grünstichige Kristallmasse ab. Nach Abkühlen und Abtrennen der wäßrigen N,N'-Dimethylharnstoff-Mutterlauge wird mit Wasser gewaschen. Das Carbamazepin weist einen Fp. $190-191^\circ\text{C}$ auf, wird durch Trocknung vom Wasser befreit, aus Methanol unter Zusatz von Entfärbungskohle kristallisiert und liefert ein weißes, dem AB2 der DDR entsprechendes Endprodukt.

Ausbeute des wasserfeuchten Produktes (Trockengewicht) bezogen auf eingesetztes Carbamazepin unter Abzug von 3,5 kg unlöslicher Verunreinigungen = $98,5\%$.

Beispiel 2

250 kg dunkelbraungefärbtes Roh-Carbamazepin werden in 3000 l einer 17% igen wäßrigen Monomethylharnstofflösung eingetragen und das Gemisch auf 95°C erhitzt. Bei 95°C wird vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat wie in Beispiel 1 angegeben aufgearbeitet.

Das wasserfeuchte Produkt (Fp. $190-191^\circ\text{C}$) ergibt als Trockengewicht, bezogen auf eingesetztes Carbamazepin unter Abzug von 3,5 kg unlöslicher Verunreinigungen eine Ausbeute von 99% .

Beispiel 3

In eine Lösung von 900 kg N,N'-Dimethylharnstoff in 2100 l Wasser werden 250 kg dunkelbraungefärbtes Roh-Carbamazepin eingetragen. Das Gemisch wird auf $80-85^\circ\text{C}$ erhitzt. Nachdem das Carbamazepin in Lösung gegangen ist, werden 30 kg Entfärbungskohle zugesetzt und das Gemisch bei 90°C filtriert. Aus der heißen Lösung kristallisiert weißes Carbamazepin aus, welches nach dem Abtrennen von der farblosen Mutterlauge eine Ausbeute von 98% (Fp. $190-191^\circ\text{C}$) bezogen auf eingesetztes Carbamazepin unter Beachtung eines unlöslichen Anteils von $3,5\%$ im Rohprodukt ergab.

Nach dem Trocknen wurde durch einmalige Umkristallisation aus Methanol ohne Zusatz von Entfärbungskohle Carbamazepin erhalten, welches den Güteanforderungen des AB2 entspricht.