



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **231 069 A1**4(51) C 07 C 97/10  
C 07 C 97/07**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 265 328 6

(22) 17.07.84

(44) 18.12.85

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD

(72) Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Trampau, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Möller, Georg; Conrad, Wolfgang; Berger, Herbert, Dipl.-Chem.; Menzer, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.; Kazmirowski, Hans-Georg, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon und dessen Salzen**

(57) 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon und dessen Salze mit anorganischen Säuren können in technisch einfacher Weise bei relativ niedrigen Temperaturen, kurzen Reaktionszeiten, in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit dadurch hergestellt werden, daß man ein entsprechendes Salz des  $\alpha$ -Hydroxycyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylamins mit anorganischen Säuren in einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten Carbonsäureamid oder in einem gegebenenfalls N-alkylsubstituierten Lactam auf Temperaturen von mindestens 100°C erhitzt.



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 231 069 A1

4(51) C 07 C 97/10  
C 07 C 97/07

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 265 328 6

(22) 17.07.84

(44) 18.12.85

(71) VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35, DD

(72) Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Trampau, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Möller, Georg; Conrad, Wolfgang; Berger, Herbert, Dipl.-Chem.; Menzer, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.; Kazmirowski, Hans-Georg, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon und dessen Salzen

(57) 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon und dessen Salze mit anorganischen Säuren können in technisch einfacher Weise bei relativ niedrigen Temperaturen, kurzen Reaktionszeiten, in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit dadurch hergestellt werden, daß man ein entsprechendes Salz des  $\alpha$ -Hydroxycyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylamins mit anorganischen Säuren in einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten Carbonsäureamid oder in einem gegebenenfalls N-alkylsubstituierten Lactam auf Temperaturen von mindestens 100°C erhitzt.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Zur PS Nr. 231.069.....

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon der Formel I und dessen Salzen mit anorganischen Säuren durch Erhitzen eines Salzes des  $\alpha$ -Hydroxy-cyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methylamins der Formel II mit einer anorganischen Säure in einem organischen Lösungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das entsprechende Salz des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II mit anorganischen Säuren in einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten Carbonsäureamid oder in einem gegebenenfalls N-alkylsubstituierten Lactam auf Temperaturen von mindestens 100°C erhitzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als N-mono- bzw. N-dialkylsubstituierte Carbonsäureamide solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Säureteil und 1 bis 2 Kohlenstoffatomen in jedem N-Alkylrest eingesetzt werden.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Carbonsäureamid Dimethylformamid eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lactam ein solches mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Ring und gegebenenfalls einer N-Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen eingesetzt wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1 und 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lactam Pyrrolidon-2 eingesetzt wird.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder mit einem inerten organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Toluol, eingesetzt werden.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorzugsweise in Mengen von 0,5 bis 1,5 Volumenanteilen pro Gewichtsteil Salz des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II mit anorganischen Säuren eingesetzt wird.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umlagerungen bei Temperaturen von 120 bis 150°C durchgeführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon der Formel I und dessen Salzen mit anorganischen Säuren (Ketamin).

2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon ist eine stark analgetisch und neuroleptisch wirkende Substanz, die als Injektionsnarkotikum angewendet wird.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Es ist bekannt, 2-Aryl-2-alkylamino-cyclohexanone der allgemeinen Formel III durch thermische Umlagerung von  $\alpha$ -Aminoketonen der allgemeinen Formel IV oder  $\alpha$ -Hydroxyketaminen der allgemeinen Formel V herzustellen, wobei  $R_1$  beispielsweise ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe und  $R_2$  eine Alkylgruppe darstellt (vgl. Formelschema, Wege a) und b); C. L. Stevens et al., J. Org. Chem. **31**, 2601 (1966) und dort zitierte Literatur).

Die Umlagerung der  $\alpha$ -Aminoketone der Formel IV erfolgt bei Temperaturen von 180–250°C in 10 bis 20 Stunden in Gegenwart eines hochsiedenden Lösungsmittels, wie z. B. Dekalin oder als Druckreaktion in Gegenwart des entsprechenden Amins  $R_2-NH_2$  in einem Autoklaven.

Die Ausbeuten an Zielprodukt liegen zwischen 30 und 40% (C. L. Stevens et al., J. Org. Chem. **31**, 2593 (1966); US-PS 3254 124; DE-AS 1 293 761).

Ausbeuten um 60–90% erhält man dagegen durch mehrstündiges Erhitzen der entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketimine der Formel V in einem hochsiedenden Lösungsmittel auf Temperaturen von 180 bis 250°C (US-PS 3254 124, DE-AS 1 293 761).

Die als Lösungsmittel eingesetzten hochsiedenden unpolaren Verbindungen, wie z. B. Dekalin und Tetralin, besitzen hierbei wohl mehr den Charakter von Suspendiermitteln zur besseren Wärmeübertragung.

Anstelle der  $\alpha$ -Hydroxyketimine der allgemeinen Formel V können auch deren Säureadditionsverbindungen in einem hochsiedenden unpolaren Lösungsmittel bei 160 bis 250°C mit Ausbeuten in Abhängigkeit von den Substituenten von 61 bis 95% (US-PS 3254 124, C. L. Stevens et al., J. Org. Chem. **31**, 2601 (1966) oder im Falle des Ketaminhydrochlorids selbst in einer Schmelzreaktion ohne Lösungsmittel bei 185 bis 190°C umgelagert werden (JP-OS 72.22816) mit einer Ausbeute von 96%. Ganz allgemein kann daraus abgeleitet werden, daß diese Säureadditionsverbindungen in höheren Ausbeuten und in kürzeren Reaktionszeiten umlagerbar sind als die entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketimine (zum Beispiel C. L. Stevens et al., J. Org. Chem. **31**, 2593 [1966]).

Neben den bereits erwähnten Tetralin und Dekalin wurden als Suspendiermittel für die Umlagerung auch schon andere hochsiedende Kohlenwasserstoffe, Diphenylether, Mineralöle und Diphenyl eingesetzt (GB-PS 1 202 834).

Wie eigene Untersuchungen hierzu ergaben, wird die Zielverbindung der Formel I durch Umlagerung des entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketimin-HCl in den genannten Suspendiermitteln erst bei Temperaturen um 180°C, d. h. bei Temperaturen über dem Schmelzpunkt des  $\alpha$ -Hydroxyketimin-HCl, erhalten.

Als weitere Möglichkeiten zur Herstellung der  $\alpha$ -Aminoketone der Formel III seien die Umsetzung der entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketone der Formel VI mit dem erforderlichen Amin im Autoklaven bei Temperaturen um 200°C mit Ausbeuten bis 40% der Theorie (US-PS 3254 124; DE-AS 1 293 761; C. L. Stevens et al., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1469 [1963]), bzw. die Reaktion von Phenylcyclohexanon mit N-Chlormethylamin in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Natriumhydrid erwähnt (HU-PS 15 826).

Allen bislang aufgeführten Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminoketonen der Formel III wohnen Mängel sowohl hinsichtlich ihrer technologischen Durchführbarkeit wie z. B. Hochtemperaturreaktionen, Druckreaktionen, Reaktionen bei tiefen Temperaturen, lange Reaktionszeiten als auch hinsichtlich der infolge der meist komplizierten Synthesen der Ausgangsverbindungen oftmals schlechten Ausbeuten und insbesondere hinsichtlich der unbefriedigenden Reinheit der so erhaltenen Produkte inne.

Zur Erzielung eines gütegerechten Endproduktes — die maßgeblichen internationalen Pharmakopöen (z. B. USP XX) fordern u. a. die vollkommen klare Löslichkeit von 1 g Ketamin-HCl in 5 ml Wasser — sind bei den gemäß Stand der Technik hergestellten beige bis braungefärbten Ketamin-HCl-Produkten, denen in wechselnden Mengen Verunreinigungen in Form von Synthesevor- oder Synthesenebenprodukten, wie z. B. das entsprechende  $\alpha$ -Hydroxyketon gemäß der allgemeinen Formel VI anhaften,

mehrfache Reinigungsoperationen mit weiteren erheblichen Produktverlusten erforderlich.

Um diese Nachteile zumindest teilweise zu beseitigen, wurde auch schon vorgeschlagen, Salze des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II mit anorganischen Säuren in einem inerten organischen Lösungsmittel, insbesondere in einem schwach polaren, durch Methyl, Methoxy, Nitro oder Halogen ein- oder mehrfach substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff, wie zum Beispiel Nitrobenzen, Anisol, Chlorbenzen, Brombenzen, o-Nitrotoluen, o-Dichlorbenzen, m-Chlortoluen, in welchen die Salze des  $\alpha$ -Hydroxyketamins in der Hitze löslich sind, auf Temperaturen ab 130°C aufwärts zu erhitzen.

Dabei geht das  $\alpha$ -Hydroxyketaminsalz in Lösung und das Zielprodukt fällt aus und kann in Ausbeuten von 81 bis 96% der Theorie durch Absaugen isoliert werden.

Es wird dort jedoch auch ausgeführt, daß bei Verwendung von polaren hochsiedenden Lösungsmitteln (zum Beispiel Alkoholen wie Octanol) eine Zersetzung des eingesetzten  $\alpha$ -Hydroxyketamins eintritt (DD-PS 217511).

Der verbleibende Mangel dieses Verfahrens besteht darin, daß die genannten hohen Ausbeuten nur mit reinem  $\alpha$ -Hydroxyketaminsalz erreichbar sind, und daß nur unter dieser Voraussetzung das Zielprodukt der Formel I in einer Reinheit gewonnen werden kann, die mit einer nachgeschalteten einmaligen Reinigungsoperation die für den Wirkstoff erforderliche Qualität ergibt.

Den im technischen Maßstab erzeugten Salzen des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II haften jedoch in wechselnden Mengen teilweise stark gefärbte Verunreinigungen in Form von Synthesevorprodukten- oder -nebenprodukten, wie z. B. das entsprechende  $\alpha$ -Hydroxyketon der Formel VI an, die aufgrund der Lösungseigenschaften der eingesetzten Lösungsmittel bei der Umlagerung zum Teil beim Produkt der Formel I verbleiben. Die so erhaltenen tief-beige bis braun gefärbten Produkte lassen sich nur durch wiederholte Reinigungsoperationen mit entsprechendem Aufwand und Produktverlusten zu gütegerechtem Wirkstoff aufreinigen.

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

### **Ziel der Erfindung**

Durch die Erfindung ist es möglich, 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon der Formel I und dessen Salze mit anorganischen Säuren in technisch einfacher Weise bei relativ niedrigen Temperaturen, kurzen Reaktionszeiten, in hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit, auch bei Einsatz von Ausgangsprodukten minderer Qualität, herzustellen.

### **Darlegung des Wesens der Erfindung**

Die Erfindung hat die Aufgabe, 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon der Formel I und dessen Salze mit anorganischen Säuren in technisch einfacher Weise und mit hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit herzustellen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man die Salze des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II mit anorganischen Säuren in einem N-mono- oder N-dialkylsubstituierten Carbonsäureamid oder in einem gegebenenfalls substituierten Lactam auf Temperaturen von mindestens 100°C erhitzt. Dabei gehen die Salze des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II in Lösung und das Zielprodukt der Formel I kristallisiert aus der Lösung aus.

Nach beendeter Reaktion kühlt man auf Raumtemperatur, trennt das Ketaminhydrochlorid ab, wäscht zur Entfernung der Mutterlaugen zweckmäßigerweise mit einem tiefsiedenden Lösungsmittel, in dem das Produkt nahezu unlöslich ist, wie zum Beispiel Aceton, und trocknet.

Als N-mono- bzw. N-dialkylsubstituierte Carbonsäureamide werden solche mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Säurerest und mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen in jedem N-Alkylrest eingesetzt, vorzugsweise jedoch Dimethylformamid.

Als gegebenenfalls N-alkylsubstituierte Lactame werden solche mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Ring und gegebenenfalls einer N-Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylrest eingesetzt, vorzugsweise jedoch Pyrrolidon-2.

Auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander bzw. mit Anteilen eines inerten organischen Lösungsmittels, wie zum Beispiel Toluol, sind für die erfindungsgemäße Umlagerung einsetzbar, wobei der Anteil des inerten organischen Lösungsmittels am Lösungsmittelgemisch, zweckmäßigerweise 30%, nicht übersteigen sollte.

Die Menge des eingesetzten Lösungsmittels richtet sich nach den technologischen Bedingungen und den Löseigenschaften für das Endprodukt, wobei es zweckmäßig erscheint, je Gewichtsteil des Salzes des  $\alpha$ -Hydroxyketamins der Formel II mit anorganischen Säuren 0,5 bis 1,5 Volumenteile Lösungsmittel anzuwenden.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Umsetzung bei 120 bis 150°C durchgeführt wird.

Die Umlagerung findet zwar auch bei Temperaturen von etwas unterhalb 100°C noch statt, jedoch sind zur Erlangung eines vollständigen Umsatzes mit sinkender Temperatur immer längere Reaktionszeiten erforderlich, die eine technische Anwendung wenig sinnvoll erscheinen lassen.

Die Zeit zur Durchführung der Reaktion beträgt im allgemeinen 0,2 bis 6 Stunden, vorzugsweise jedoch 1 bis 2 Stunden.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist für den Fachmann überraschend und war nicht voraussehbar, da nach dem Stand der Technik bei der Umlagerung der  $\alpha$ -Hydroxyketamine der allgemeinen Formel V und ihrer Salze mit anorganischen Säuren prinzipiell un- oder wenig polare Lösungsmittel eingesetzt wurden und eigene Versuche ergaben, daß bei Verwendung von polaren Lösungsmitteln, wie z. B. hochsiedenden Alkoholen, Zersetzung des eingesetzten  $\alpha$ -Hydroxyketamins eintritt.

Hinzu kommt, daß das zur Herstellung von Ketaminhydrochlorid eingesetzte  $\alpha$ -Hydroxyketamin der Formel II bzw. dessen Hydrochlorid Verunreinigungen enthält, die bei der Umlagerung in den Lösungsmitteln gemäß Stand der Technik beim Produkt verbleiben, währenddessen die erfindungsgemäßen Lösungsmittel diese Verunreinigungen selektiv lösen, so daß auf diese Weise in hohen Ausbeuten ein rohes Ketamin bzw. Ketaminhydrochlorid hergestellt werden kann, das dünn-schichtchromatografisch rein ist und das mit einer wenig aufwendigen und verlustarmen Reinigungsoperation zu gütegerechtem Produkt aufgearbeitet werden kann.

### **Ausführungsbeispiele**

#### **Beispiel 1**

1 kg  $\alpha$ -Hydroxycyclopentyl-(2-chlorphenyl)-keton-N-methyliminhydrochlorid (technisches Produkt) wird in 1 l Dimethylformamid unter Rühren 120 Minuten auf 125–130°C erhitzt. Dabei geht das Ausgangsprodukt in Lösung und 2-(2'-Chlorphenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanon-hydrochlorid fällt aus. Nach Abkühlung auf 20 bis 25°C wird das Produkt abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 920 g (92 % der Theorie).

Das Produkt ist nahezu weiß und enthält keine dünnschichtchromatografisch nachweisbaren Verunreinigungen. Durch Einengen der Mutterlaugen lassen sich weitere 38 g Ketaminhydrochlorid isolieren, so daß die Gesamtausbeute 96 % der Theorie beträgt.

**Beispiel 2**

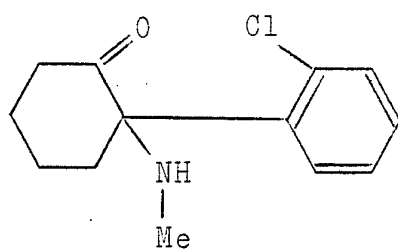
Durchführung analog Beispiel 1, jedoch wird anstelle von Dimethylformamid 0,6 l N-Methylacetamid eingesetzt.

Ausbeute: 912 g (91 % der Theorie).

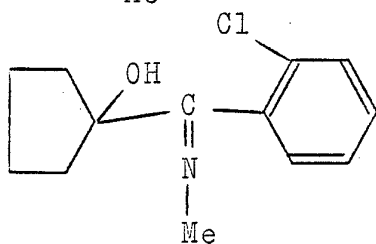
**Beispiel 3**

Durchführung analog Beispiel 1, jedoch wird anstelle von Dimethylformamid 0,8 l Pyrrolidon-2 eingesetzt.

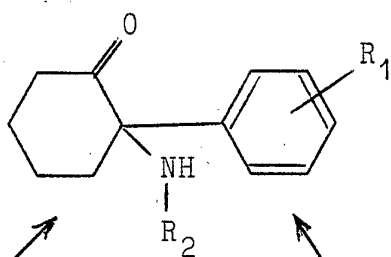
Ausbeute: 897 g (90 % der Theorie).



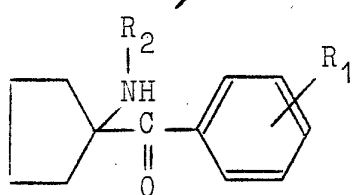
I



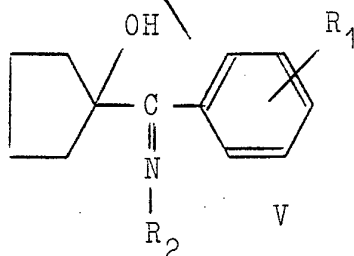
II



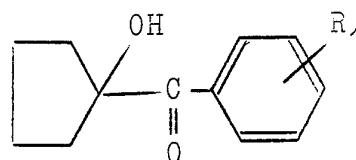
III



IV



V



VI

a)

b)