



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 673 A1

4(51) C 07 D 235/32

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 250 576 5

(22) 04.05.83

(44) 15.07.87

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

(72) Bahr, Fritz, Dr. Dipl.-Chem.; Usbeck, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Schumann, Hiltraud, Dr. Dipl.-Chem.; Heidrich, Hans-Joachim, Dipl.-Chem.; Jänsch, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem.; Mayer, Winfried, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Reinigung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester und gleichzeitiger Kristallisation in der B-Modifikation

(57) 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester kann rein bei gleichzeitiger Kristallisation in der B-Modifikation hergestellt werden, indem 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester beliebiger Kristallmodifikation in Ameisensäure gelöst und durch Zugabe von Methanol ausgefällt wird. Die Verbindung ist ein Anthelminthikum.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Reinigung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester und gleichzeitiger Kristallisation in der B-Modifikation, **dadurch gekennzeichnet**, daß 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester beliebiger Kristallmodifikation in Ameisensäure gelöst und durch Zugabe von Methanol ausgefällt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine ca. 80–85%ige Ameisensäure verwendet wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösen des 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der Ameisensäure unter Erwärmen erfolgt.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die erhaltene Lösung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester in Ameisensäure vor der Methanolzugabe mit Aktivkohle behandelt wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aktivkohlebehandlung bei höherer Temperatur erfolgt.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fällung des 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der B-Modifikation nach der Methanolzugabe durch Erhitzen des Reaktionsgemisches erfolgt.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fällung des 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der B-Modifikation nach der Methanolzugabe durch Erhitzen des Reaktionsgemisches zum Rückfluß erfolgt.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß während der Fällung des 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der B-Modifikation sich bildender Ameisensäuremethylester abdestilliert wird.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß der abdestillierende Ameisensäuremethylester, gegebenenfalls kontinuierlich, durch Methanol ersetzt wird.
10. Verfahren nach den Punkten 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein in einer anderen Kristallform bereits vorliegender, gegebenenfalls reiner, 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester eingesetzt wird.
11. Verfahren nach den Punkten 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein in der B-Modifikation bereits vorliegender 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester gereinigt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester und gleichzeitiger Kristallisation in der B-Modifikation.

Diese Verbindung ist ein bekanntes Anthelminthikum, das als Arzneimittel einen hohen Reinheitsgrad besitzen muß.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Für die Herstellung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester sind verschiedene Verfahren bekannt (z. B. DE-AS 2029637, DE-OS 2246605).

Der dabei erhaltene rohe 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester enthält jedoch je nach Herstellungsverfahren verschiedene Verunreinigungen, die sich teils im letzten Syntheseschritt als Nebenprodukte bilden oder von den Vorstufen her eingeschleppt werden. Dies drückt sich schon rein äußerlich in der gelbgrünen bis braunen Farbe der Rohprodukte aus und wird durch Dünnschichtchromatographie bestätigt.

Spezielle, technisch brauchbare Verfahren zur Reinigung von 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester sind bisher nicht beschrieben worden. In der Literatur sind nur einige Umkristallisationsmethoden genannt (siehe unten).

Hinzu kommt, daß der 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester in drei verschiedenen polymorphen Modifikationen A, B und C existiert, die sich durch ihre IR-Spektren unterscheiden lassen (M. Himmelreich, B. J. Rawson und T. R. Watson, Australian Journal of Pharmaceutical Sciences, 6 [4], 123 [2977]).

Die am besten lösliche und zugleich instabilste polymorphe Modifikation von diesen ist die Modifikation B, der das Arzneimittel entsprechen muß.

Die Rohprodukte fallen jedoch in den thermodynamisch gegenüber der B-Modifikation stabileren Modifikationen A oder C an.

Hinzu kommt, daß Methoden zur Herstellung der oben genannten drei polymorphen Kristallmodifikationen ebenfalls nicht bekannt sind. Von M. Himmelreich und Mitarbeitern (loc. cit.) wird in diesem Zusammenhang nur von „controlled crystallisation procedures“ gesprochen und auf eine Firmenschrift verwiesen (Janssen Pharmaceutica [1974], Specification Report Number 520 [740618], Revision I), die uns nicht zugänglich ist.

Zu den bisher bekannt gewordenen Literaturstellen ist im einzelnen folgendes zu sagen:

In der DE-AS 2029637 wird sowohl die Herstellung des rohen 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters als auch die Umkristallisation des erhaltenen Rohproduktes beschrieben, wobei letztere in einem Gemisch aus Essigsäure und Methanol erfolgt. Die dabei anfallende Modifikation wird nicht erwähnt.

Führt man einen solchen Umkristallisationsversuch durch, so stellt man leicht fest, daß man für ca. 500 mg 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester bei 70–80°C etwa 100 ml eines Eisessig-Methanol-Gemisches (1:1) benötigt, um eine klare Lösung zu erhalten. Für technische Zwecke ist ein solches Feststoff-Lösungsmittelverhältnis nicht brauchbar. Nach Erkalten konnten wir keinerlei Kristallisat erhalten. Eventuell ungelöst gebliebenes Produkt liegt nach dem Erhitzungsprozeß in der Modifikation A vor. Der in diesem Patent, Beispiel 1, genannte Schmelzpunkt für 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester von 288,5°C stellt kein Reinheitskriterium dar, denn er entspricht nicht den Tatsachen. 5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester schmilzt in Wirklichkeit nicht scharf, sondern unter allmählicher Zersetzung bei ca. 310–325°C, wobei ab ca. 280°C Gelbfärbung und Tropfenbildung beobachtet wird.

Entsprechend der DE-OS 2246605, Beispiel 1, wird das erhaltene Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Angaben zur Modifikation der erhaltenen Verbindungen sind nicht gemacht worden.

Es läßt sich auch hier sehr leicht feststellen, daß 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester auch in diesem Lösungsmittel selbst in der Siedehitze sehr schwer löslich ist.
In 100 ml siedendem Methanol lösen sich nur ca. 300–500 mg Substanz. Es ist dies somit kein technisch akzeptables Reinigungsverfahren. Das anfallende Kristallist ist nach unseren Untersuchungen ein Gemisch aus den Modifikationen A und B. Für den angegebenen Schmelzpunkt (295–296°C) gilt das gleiche, was bereits weiter oben diesbezüglich festgestellt wurde. In der NL-OS 72.13596 wird nur die Herstellung des Rohproduktes beschrieben. Es fehlt jede Angabe zur Reinigung bzw. Umkristallisation ebenso wie zur Kristallmodifikation. Dasselbe gilt für die DD-PS 158398.
In der DD-PS 108084 ist der 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester ebenfalls beschrieben. Zur Synthese werden jedoch in den Beispielen keine Einzelheiten angegeben. Das Produkt wird nur in einer Tabelle genannt. Demzufolge finden sich auch keine Angaben zur Reinigung und zur Kristallmodifikation. Auch hier ist mit 285°C ein falscher Schmelzpunkt erwähnt.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, auf technisch einfache und ökonomische Weise 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester zu reinigen und zwar in der Weise, daß die erwünschte Kristallmodifikation B gleichzeitig mit entsteht.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind folgende:

- Die technische Handhabung des Verfahrens ist äußerst einfach, da es nicht über kristalline Säureadditionssalze mit allen damit verbundenen Nachteilen verläuft.
- Es wird im Gegensatz zu bekannten Umkristallisationsverfahren in konzentrierter Lösung gearbeitet.
- Es besteht die Möglichkeit, die eingesetzten Lösungsmittel in veredelter Form (als Ester) zurückzugewinnen.
- Das Verfahren ermöglicht hohe Ausbeuten (über 90%).
- Der erfindungsgemäß gereinigte 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester entspricht gemäß Infrarotspektrum der B-Modifikation.
- Der Gehalt an Nebenprodukten liegt im gereinigten Produkt unter 0,1%.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf technisch einfache und ökonomische Weise 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester zu reinigen und zugleich das gereinigte Produkt in der Kristallmodifikation B zu erhalten. Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester beliebiger Kristallmodifikation in Ameisensäure gelöst und durch Zugabe von Methanol ausgefällt wird.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Reaktionsbedingungen hierbei in weiten Grenzen variieren.

So kann die Ameisensäure zweckmäßig als wasserhaltige Ameisensäure eingesetzt werden, wobei sich eine 80–85%ige Ameisensäure als vorteilhaft erwiesen hat.

Das Lösen des 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der Ameisensäure kann sowohl in der Kälte als auch unter Erwärmen, zweckmäßig bei 60–80°C, durchgeführt werden.

Je nach der Beschaffenheit des eingesetzten 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäureesters kann es vorteilhaft sein, die Lösung desselben in Ameisensäure einer Aktivkohlebehandlung zu unterziehen, die sowohl in der Kälte als auch in der Wärme erfolgen kann.

Die Fällung des 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der B-Modifikation aus der ameisen-sauren Lösung, gegebenenfalls nach Abtrennung der Aktivkohle, durch Zugabe von Methanol kann sowohl in der Kälte als auch unter Erhitzen, vorteilhaft bis zum Rückfluß, durchgeführt werden.

Die Fällung des reinen 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in der B-Modifikation erfolgt dabei in dem Maße, wie sich aus dem Ameisensäure-Methanol-Gemisch Ameisensäuremethylester bildet. Dieser kann während der Kristallisation laufend abdestilliert werden, wobei es zweckmäßig ist, den abdestillierten Ameisensäuremethylester portionsweise oder kontinuierlich durch Zugabe von Methanol zu ersetzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es natürlich auch möglich, den gebildeten Ameisensäuremethylester erst aus dem Filtrat abzudestillieren, nachdem das Reinprodukt bereits abgesaugt wurde.

Der so gewonnene Ameisensäuremethylester kann sowohl als Lösungsmittel als auch für andere Synthes Zwecke verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl dazu verwendet werden, um einen in einer anderen Kristallform bereits vorliegenden, gegebenenfalls bereits reinen, 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Reinigung, in die B-Modifikation zu überführen, als auch dazu, einen bereits in der B-Modifikation vorliegenden 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester zu reinigen und wieder in der B-Modifikation zu erhalten. Es kann zweckmäßig sein, die Reinigungsoperation zu wiederholen, um ein besonders reines Endprodukt zu erzielen.

Das Verfahren entsprechend der Erfindung ist in mehrerer Hinsicht überraschend. Zunächst konnte bei der allgemeinen Schwerlöslichkeit bzw. Unlöslichkeit des 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylesters in allen bekannten Lösungsmitteln mit einer so hervorragenden Löslichkeit in wasserhaltiger Ameisensäure nicht gerechnet werden, zumal die Löslichkeit des Produktes auch in Eisessig nur gering ist.

Weiterhin war die ausgezeichnete Eignung von Methanol als Fällungsmittel für 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester aus seiner ameisen-sauren Lösung nicht zu erwarten gewesen, da andere Lösungsmittel, z. B. Toluol oder Chloroform, in denen 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester gleichfalls nahezu unlöslich ist, gänzlich ungeeignet sind. In diesen Fällen wird keine Kristallisation erzielt.

Methanol stellt hier eine Ausnahme dar, da es unter den gegebenen Bedingungen, selbst mit stark wasserhaltiger Ameisensäure, äußerst rasch und gut unter Esterbildung reagiert und damit gleichzeitig eine hohe Ausbeute an dem gewünschten Produkt ermöglicht.

Überraschend und nicht zu erwarten war darüber hinaus die Bildung des Polymorph B, welches energetisch gesehen das instabilste der drei bekannten kristallinen Modifikationen ist.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

30 g roher 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester der Modifikation C, erhalten z. B. nach NL-OS 72.13596 durch Umsetzung von 3,4-Diamino-benzophenon mit Cyancarbaminsäuremethylester in wäßrig-saurer Lösung, werden unter Rühren in 120 ml ca. 85%iger Ameisensäure durch Erwärmen auf 70–80°C gelöst. Man fügt dann 1,5 g Aktivkohle zu und rührt weitere 30 Minuten bei oben genannter Temperatur. Die Aktivkohle wird über eine Fritte abgesaugt und mit 10 ml Ameisensäure (ca. 85%ig) nachgewaschen. Zum Filtrat gibt man 130 ml Methanol und erhitzt unter Rühren zum Rückfluß (Badtemperatur ca. 70°C). Die Kochzeit beträgt 2 Stunden. Währenddessen scheidet sich 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester kristallin ab. Anschließend wird der gebildete Ameisensäuremethylester über eine Kolonne bei einer Kopftemperatur zwischen 33°C und 36°C abdestilliert. Die erhaltene Estermenge wird durch gleichmäßige Zugabe von Methanol im Kochkolben ersetzt. Nach Beendigung der Destillation rührt man im kalten Wasserbad nach und saugt anschließend den 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester ab. Zur Entfernung der am Produkt anhaftenden Ameisensäure wird sorgfältig mit 40 ml Methanol, 300 ml Wasser und nochmals mit 40 ml Methanol gewaschen. Die Trocknung erfolgt bei 80–100°C. Die Ausbeute an 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester beträgt 28,1 g entsprechend 93,7 % der Theorie. Das Produkt liegt in der B-Modifikation vor, Fp. 315–322°C unter Zersetzung und vorhergehender Gelbfärbung und Tropfenbildung ab ca. 285°C. Die Ausbeute an Ameisensäuremethylester beträgt ca. 80 ml.

Beispiel 2

25 g 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester der Modifikation C, erhalten z. B. nach NL-OS 72.13596 durch Umsetzung von 3,4-Diaminobenzophenon mit Cyancarbaminsäuremethylester in wäßrig-saurer Lösung, werden wie im Beispiel 1 mit Ameisensäure (100 ml) gelöst und anschließend mit Aktivkohle (1,25 g) behandelt. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle gibt man 110 ml Methanol hinzu und heizt auf eine Badtemperatur von 60–70°C. Innerhalb der anschließenden zweistündigen Kochzeit scheidet sich das Produkt in der Modifikation B ab. Danach wird abgekühlt und über eine Fritte mit nur geringem Vakuum abgesaugt. Der erhaltene 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester wird wie im Beispiel 1 sorgfältig mit Methanol und Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat destilliert man den gebildeten Ameisensäuremethylester über eine Kolonne ab. Die Ausbeute beträgt ca. 80 ml und kann durch Nachveresterung mittels 20 ml konzentrierter Schwefelsäure auf 110 ml erhöht werden.

Die Ausbeute an schwach gelblich gefärbtem 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester der Modifikation B beträgt 23,9 g, entsprechend 95,6 % der Theorie, Fp. 314–320°C unter Zersetzung bei vorausgehender Gelbfärbung und Tropfenbildung ab ca. 280°C. Die Ausbeute an Ameisensäuremethylester liegt bei 48 bzw. 64 %, bezogen auf eingesetzte Ameisensäure.

Beispiel 3

5 g 5-Benzoyl-1 H-2-yl-carbaminsäuremethylester der Modifikation B, erhalten nach Beispiel 2, werden in 20 ml ca. 85%iger Ameisensäure durch Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Nach Zugabe von 22 ml Methanol ist die Lösung zunächst noch kurzzeitig klar, beginnt jedoch innerhalb von 10 Minuten deutlich trüb zu werden, und nach 1½ Stunden ist eine dicke, kristalline Fällung entstanden. Nach insgesamt 5 Stunden Rührzeit bei Raumtemperatur saugt man das weiße Kristallisat ab und wäscht anhaftende Ameisensäure sorgfältig mit Methanol und reichlich Wasser aus. Die Ausbeute an 5-Benzoyl-1 H-benzimidazol-2-yl-carbaminsäuremethylester beträgt nach dem Trocknen 4,5 g, entsprechend 90 % der Theorie. Fp: 315–322°C unter Zersetzung und vorhergehender Gelbfärbung ab ca. 285°C. In der Mutterlauge kann man noch eine kleine Nachkristallisation beobachten (0,2 g entsprechend 4 % der Theorie), wenn man sie 10 bis 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen läßt. Die Produkte entsprechen nach Infrarotspektrum beide der Modifikation B.