



PATENTSCHRIFT 148 458

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 29 Absatz 1 des Patentgesetzes

(11) 148 458 (45) 27.05.81 Int. Cl.³ 3(51) C 07 D 243/24
(21) WP C 07 D / 202 292 (22) 29.11.77

(71) siehe (72)

(72) Bahr, Fritz, Dr.; Röhnert, Helmut, Dr.; Schmidt, Anita;
Mayer, Winfried, Dr., DD

(73) siehe (72)

(74) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Büro für Neuererwesen und
Schutzrechte, Patentgruppe, 8122 Radebeul,
Wilhelm-Pieck-Straße 35

(54) Verfahren zur Reinigung von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-
dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

(57) Rohes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-on wird gereinigt durch Behandeln mit einem
Acylierungsmittel in einem inerten organischen Lösungsmittel bei
Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, Zersetzung des überschüssigen
Acylierungsmittels mit einer wässrigen Base, Abtrennung der wässrigen
Phase, Einengen der organischen Phase bis zur Trockne und
Umkristallisation des Rückstandes aus einem Alkohol. Es wird ein
weißes Produkt erhalten, das frei von Nebenprodukten, insbesondere
auch frei von 2-Methylamino-5-chlorbenzophenon, ist.

202292-1-

Titel der Erfindung

Verfahren zur Reinigung von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Diese Verbindung, die ein bekanntes Sedativum, Anxiolyticum, Anticonvulsivum und Muskelrelaxans ist, muß als Arzneimittel einen hohen Reinheitsgrad besitzen, enthält aber, bedingt durch die technischen Herstellungsverfahren, eine Reihe von Verunreinigungen. Besondere Schwierigkeiten bereitet dabei die Beseitigung des 2-Methylamino-5-chlorbenzophenons.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Das rohe 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on enthält je nach Herstellungsverfahren verschiedene Verunreinigungen und Begleitstoffe, die sich teils im letzten Syntheseschritt als Nebenprodukte bilden oder von den Vorstufen her eingeschleppt werden können. Bei technisch optimaler Reaktionsführung lassen

sich diese jedoch soweit in Grenzen halten, daß man nahezu alle Verunreinigungen durch eine einfache Umkristallisation in Gegenwart von Aktivkohle mittels eines geeigneten Lösungsmittels, z. B. 2-Propanol, entfernen kann. Nicht möglich ist es jedoch, auf diese Weise das fast immer als Begleitstoff auftretende 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon in Lösung zu bringen. Selbst nach mehrfachen Umkristallisationen haftet dieses in geringen Mengen (z.B. 20 - 30 ppm) dem 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hartnäckig an und verleiht diesem einen deutlich gelben Farbton.

Es gibt bereits eine Reihe von Verfahren, die das Ziel der Gewinnung von besonders gereinigten Benzodiazepinderivaten, speziell auch des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons verfolgen.

Nach dem DDR-Patent Nr. 42 687 wird rohes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in verdünnter Salzsäure als Hydrochlorid gelöst. Ungelöste Nebenprodukte werden durch Filtration getrennt und die Lösung sodann mit Salpeter- oder Schwefelsäure versetzt. Die sich abscheidenden Säureadditionsverbindungen werden isoliert und in Gegenwart eines niederaliphatischen Alkohols mit einer anorganischen Base unter Erwärmung behandelt. Beim Abkühlen scheidet sich das gereinigte Produkt ab und wird isoliert.

Nach diesem Verfahren ist es äußerst schwierig, ein wirklich verunreinigungsfreies Endprodukt zu erhalten, da bei jeder Behandlung eines Benzodiazepinderivates mit Säuren, speziell auch mit starken anorganischen Säuren, die Gefahr

einer hydrolytischen Spaltung und dadurch die Erzeugung neuer Verunreinigungen, insbesondere des bereits in sehr geringer Konzentration infolge seiner intensiven gelben Farbe störenden 2-Methylamino-5-Chlorbenzophenons, besteht, weil 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on gegenüber dem Einfluß von starken Säuren sehr empfindlich ist (H. Oelschläger, J. Volke, E. Kurek, Arch. Pharmaz. 297, 431, 432, 438 (1964); G. Kamm, R. Bauer, Arzneimittel Forsch. 19, 213 (1969); W. Mayer, S. Erbe, G. Wolf, R. Voigt, Pharmazie 29, 700 (1974)). Darüber hinaus ist das genannte Reinigungsverfahren technisch umständlich zu handhaben. Ausbeuteangaben liegen nicht vor.

Ein ganz ähnliches Reinigungsverfahren über das Nitrat sieht das tschechische Patent Nr. 159 696 vor (Chemical Abstracts 84, 180312 (1976)). Hier liegt überdies die Ausbeute an gereinigtem Produkt mit nur 42 % sehr niedrig.

Es ist auch bekannt, die Lösung des rohen Benzodiazepinderivates in einem organischen Lösungsmittel mit der Lösung einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure zu versetzen, das ausfallende Säureadditionssalz abzufiltrieren und das 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mittels einer Base aus dem Salz wieder freizusetzen (BRD Patentschrift Nr. 2 333 382). Diesem Verfahren haften im Prinzip die gleichen Nachteile an wie den zuerst genannten:

Die Einwirkung einer starken Säure bringt stets die Gefahr der hydrolytischen Spaltung mit sich, und die gleichfalls notwendig werdende Isolierung des Benzodiazepinderivates als festes Säureadditionssalz sowie gegebenenfalls dessen zusätzliche Umkristallisation mit anschließender Freisetzung der Base ist mit beachtlichem technischen Aufwand verbunden. Die Ausbeuten sind mit 74 bzw. 61 % angegeben.

Es ist auch bekannt, das rohe 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in wässriger Salzsäure als Hydrochlorid zu lösen und durch partielle Neutralisation vorhandene Verunreinigungen auszufällen, diese abzufiltrieren und durch weitere Basenzugabe das gereinigte 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on zur Abscheidung zu bringen (DDR-PS 73 526). Das erhaltene Produkt wird abfiltriert und durch mehrfache Behandlung durch Kohle sowie durch Umkristallisation weiter gereinigt. Dieses Verfahren birgt neben dem gleichen Nachteil der Behandlung mit starken Säuren (Hydrolysegefahr) noch die Problematik einer stufenweisen Fällung in sich. Es läßt sich dabei nicht vermeiden, daß entweder Hauptprodukt mit zu den Verunreinigungen gelangt (Ausbeuteverluste) oder daß umgekehrt bei der ersten Fällung in Lösung bleibende Verunreinigungen bei der nachfolgenden Fällung des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mit ausgeschieden werden, die das Hauptprodukt weiterhin verunreinigen. Im Beispiel 1 der DDR-PS 73 526 wird ausdrücklich angegeben, daß nach erfolgter Reinigung am Ende trotz nachfolgender Umkristallisation noch 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon als Begleitstoff nachweisbar ist. Die Ausbeuten liegen zwischen 81,5 und 90 %.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, auf technisch einfache Weise 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on zu reinigen und insbesondere das stets als hartnäckige Verunreinigung vorhandene 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon unkompliziert und vollständig zu entfernen.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind folgende:

- Die technische Handhabung des Verfahrens ist dabei äußerst einfach, da Reinigung und Isolierung des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons über die Säureadditionssalze mit allen damit verbundenen Nachteilen entfällt.
- Die Arbeitsweise in praktisch wasserfreiem Medium während des ausschlaggebenden Acylierungsprozesses verhindert eine hydrolytische Spaltung des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und damit die Bildung von weiterem 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon.
- Die bei der Einwirkung bzw. der Zersetzung des überschüssigen Acylierungsmittels auftretende Reaktions- und Neutralisationswärme ist sehr gering, daher praktisch nicht wahrnehmbar und führt damit gleichfalls zu keiner Zersetzung von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

- Das Verfahren läßt sich zwanglos an den Herstellungsprozeß des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons anschließen, ohne dasselbe vorher als Substanz isolieren zu müssen.
- Der Gehalt des 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons an 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon wird auf < 5 ppm gesenkt.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf technisch einfache Weise 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on zu reinigen und insbesondere das stets als hartnäckige Verunreinigung vorhandene 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon unkompliziert und vollständig zu entfernen.

Entsprechend der Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man das rohe 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. in einem Chlorkohlenwasserstoff wie Chloroform, Methylenchlorid oder Äthylenchlorid, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol, in einem Keton wie Aceton, in einem Äther wie Dioxan, oder in einem Ester wie Essigsäureäthylester, löst, die Lösung mit einem Acylierungsmittel wie einem Halogenid oder Anhydrid einer niederen aliphatischen Carbonsäure, z. B. Ameisensäure, - Essigsäureanhydrid, Acetylchlorid, Propionylchlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, vorzugsweise bei 15 bis 35 °C, zur Umsetzung bringt, das

überschüssige Acylierungsmittel durch eine wäßrige Base wie wäßrige Lösungen von Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Ammoniak, zerstört, die wäßrige Phase abtrennt und die organische Phase nach Behandlung mit Aktivkohle und Filtration durch Destillation entfernt und den erhaltenen Rückstand in einem Alkohol wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert.

Bei dem Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, das Acylierungsmittel im Überschuß, bezogen auf vorhandenes 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon, einzusetzen, sodaß bereits bei Raumtemperatur eine rasche und vollständige Acylierung desselben erreicht wird. Natürlich kann auch bei erhöhter Temperatur gearbeitet werden, wie oben angegeben wurde. Die vollständige Acylierung des 5-Chlor-2-methylaminobenzophenons läßt sich gut dünn-schichtchromatographisch kontrollieren und häufig auch visuell verfolgen (verschwinden der gelben Farbe des 5-Chlor-2-methylaminobenzophenons).

Entsprechend dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es auch möglich, das verunreinigte 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on gleich in dem Lösungsmittel, in dem es bei seiner Herstellung anfällt, dem Reinigungsverfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung zu unterwerfen. Voraussetzung ist lediglich, daß es sich dabei um eines der oben genannten Lösungsmittel handelt und daß diese frei von weiteren acylierbaren Substanzen wie Wasser, Alkoholen, Aminen usw. sind. Erforderlichenfalls sind diese vor der Acylierung durch Ausschütteln mit Wasser zu entfernen. Das restliche Wasser muß dann durch azeotropes Adestillieren zum Schluß ebenfalls entfernt werden.

Die Abtrennung des acylierten 5-Chlor-2-methylaminobenzophenons erfolgt bei der Umkristallisation aus einem Alkohol, in dem die acylierten 5-Chlor-2-methylaminobenzophenone quantitativ in den Mutterlaugen gelöst bleiben, während das reine 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on auskristallisiert. Letzteres enthält dann weniger als 5 ppm acyliertes 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon, ist weiß und zeigt auch bei Auftragsmengen von 2000 µg im Dünnschichtchromatogramm nur einen Fleck, welcher dem 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on entspricht.

Das Verfahren entsprechend der Erfindung ist in mehrerer Hinsicht überraschend. Zunächst war es erfahrungsgemäß nicht zu erwarten, daß die acylierten 5-Chlor-2-methylaminobenzophenone in den für die Umkristallisation in Betracht kommenden Lösungsmitteln wesentlich leichter löslich sind als die nicht acylierte Substanz selbst.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht der Löslichkeitsverhältnisse:

	Löslichkeit (g/100 ml) bei 20 ... 25 °C in	
	Methanol	2-Propanol
5-Chlor-2-methylamino- benzophenon	1,4	1,1
2-Acetylmethylamino- 5-chlorbenzophenon	42,2	9,4
5-Chlor-2-formylmethyl- aminobenzophenon	12,0	3,7

Somit ist die hinreichende Gewähr gegeben, daß sich, nach erfolgter Acylierung des 5-Chlor-2-methylaminobenzophenons, die Acylierungsprodukte ausschließlich in der Mutterlauge vorfinden und ein reines 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on auskristallisiert.

Weiterhin ist es überraschend, daß das im Überschuß eingesetzte Acylierungsmittel nicht auch mit dem 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on reagiert, da bekannt ist, daß sich Säurechloride an 5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepinone anlagern (BRD-Patentschrift Nr. 2 050 899) und Säurechloride auch von verschiedenen Verbindungen mit CN-Doppelbindung addiert werden (H. Leuchs, G. Wulkow, H. Gerland, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1586 (1932); H. Brederveld, Rec. Trav. chim. 79, 401, 1197 (1960); H. Kiefer, Synthesis 1972, 39).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

10 g rohes, kräftig gelb gefärbtes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mit einem Gehalt von ca. 1 % an 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon löst man in 50 ml Chloroform, gibt 0,5 ml Acetylchlorid zu und läßt die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen. Es tritt fast vollständige Entfärbung ein. Anschließend wird mit einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 1,5 ml konzentriertem, wässrigen Ammoniak 1 Stunde gerührt, die Phasen werden getrennt und die organische nochmals mit 50 ml Wasser gewaschen. Zuletzt wird die Chloroformphase 30 Minuten mit Aktivkohle gerührt und nach Filtration eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man zweimal aus je 25 ml 2-Propanol um, gegebenenfalls nochmals unter Zugabe

von Aktivkohle. Man erhält 7,3 g weißes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on vom Fp 131 - 133 °C mit einem Gehalt an 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon unter 5 ppm. Das Produkt zeigt dünnschichtchromatographisch bei einer Auftragsmenge von 2000 µg nur einen Fleck identisch mit 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Adsorbens: Kieselgel G; Schichtdicke 0,25 mm; Fließmittel Benzol).

Beispiel 2

Man löst 20 g gelbes, rohes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Gehalt an 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon 0,05 %) in 150 ml Toluol und fügt 0,4 ml Acetylchlorid hinzu. Nach längstens einstündiger Einwirkungszeit ist alles 5-Chlor-2-methylaminobenzophenon acetyliert. Man entfernt überschüssiges Acylierungsmittel durch Ausrühren (30 Minuten) mit verdünnter, wässriger Natronlauge (200 ml Wasser + 1 ml konzentrierte Natronlauge). Die organische Phase wird nach Abtrennung mit 100 ml Wasser gewaschen und durch Ausrühren mit Aktivkohle weiter entfärbt. Nach Filtration dampft man im Vakuum zur Trockne. Die weitere Reinigung des Rückstandes erfolgt durch zweimalige Umkristallisation aus je 40 ml Methanol unter Zugabe von Aktivkohle. Man erhält 14,2 g weißes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on mit den gleichen Reinheitskriterien des Produktes nach Beispiel 1.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Reinigung von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, dadurch gekennzeichnet, daß man rohes 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on in einem inerten organischen Lösungsmittel löst, die Lösung mit einem Acylierungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, vorzugsweise zwischen 15 und 35 °C, umsetzt, überschüssiges Acylierungsmittel durch Zugabe einer wäßrigen Base zersetzt, die wäßrige Phase anschließend abtrennt, die organische Phase zur Trockne einengt und den erhaltenen Rückstand aus einem Alkohol umkristallisiert.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als inertes organisches Lösungsmittel ein Chlorkohlenwasserstoff wie Chloroform, Methylenchlorid oder Äthylchlorid, ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol, ein Keton wie Aceton, ein Äther wie Dioxan oder ein Carbonsäureester wie Essigsäureäthylester verwendet wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Acylierungsmittel ein Halogenid oder Anhydrid einer niederen aliphatischen Carbonsäure wie Ameisensäure-, Essigsäureanhydrid, Acetylchlorid oder Propionylchlorid verwendet.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als wäßrige Base zur Zersetzung des überschüssigen Acylierungsmittels wäßrige Lösungen von Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Ammoniak verwendet.

5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkohol einen niederen Alkohol mit 1 bis 3 C-Atomen zur Umkristallisation verwendet.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man das rohe 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on gleich in dem Lösungsmittel, in dem es bei seiner Herstellung anfällt, dem Reinigungsverfahren ~~entsprechend den Punkten 1 bis 5,~~ unterwirft.