



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **243 821 A3**

4(51) C 07 C 143/833

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 C / 261 860 3

(22) 11.04.84

(45) 18.03.87

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

(72) Sauer, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.; Goldner, Herbert, Dr. Dipl.-Chem.; Faust, Gottfried, Dr. Dipl.-Chem.; Mayer, Winfried, Dr. Dipl.-Chem.; Guhr, Siegfried, Dipl.-Chem.; Fuhrmann, Frank, DD

(54) Verfahren zur Reinigung von N-[4-(β -{2-Methoxy-5-chlor-benzamido}-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

(57) N-[4-(β -{2-Methoxy-5-chlor-benzamido}-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff (I) kann von seinen Nebenprodukten vorteilhaft dadurch gereinigt werden, daß man rohes I in einem organischen Lösungsmittel suspendiert, die Suspension mit einem Amin versetzt, von der dabei erhaltenen Lösung von I als Ammoniumsalz ungelöste Nebenprodukte abtrennt und aus dem Filtrat I durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure wieder ausfällt.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Reinigung von N-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff (I) durch dessen Überführung in die Salzform mittels Stickstoff-Basen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man rohes I bei Raumtemperatur in einem organischen Lösungsmittel suspendiert, ein aliphatisches, cycloaliphatisches oder heterocyclisches Amin oder einen aliphatischen Aminoalkohol hinzugibt, die erhaltene Lösung des Ammoniumsalzes filtriert, und aus dem Filtrat durch Zugabe einer Säure die Verbindung I wieder ausfällt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als organisches Lösungsmittel niedere aliphatische Alkohole, Ketone oder halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Methanol, Aceton, Chloroform oder Ethylenchlorid eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Stickstoff-Basen n-Butylamin, Triethylamin, Cyclohexylamin, Piperidin, Ethanolamin oder Diethanolamin eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß zum Ausfällen von I aus seiner Ammoniumsalzlösung Essigsäure verwendet wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß das rohe I ungetrocknet eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von N-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenyl-sulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff (I), der bei oraler Applikation stark blutzuckersenkend wirkt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Für die Herstellung von I sind verschiedene Verfahren bekannt.

So kann I nach NL-OS 66 10 580 z. B. durch Erhitzen von N-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenyl-sulfonyl]-phenylurethan mit Cyclohexylamin in Dioxan oder durch Umsetzen von 4-[β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)ethyl]-phenylsulfonamid (II) mit Cyclohexylisocyanat in Aceton in Gegenwart von K_2CO_3 hergestellt werden.

In der DE-AS 1 283 837 wird die Herstellung von I u. a. durch Umsetzung von 4-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenylsulfonyl]-1,1-pentamethylen-semicarbazid mit Cyclohexylamin in Dioxan oder durch Entschwefelung des N-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexylthioharnstoffs beschrieben.

Als weitere Herstellungsverfahren sind aus der DD-PS 99 169 die Umsetzung von II mit Trichloressigsäurecyclohexylamid und aus der DD-PS 105 215 die Umsetzung von N-[4-(β -(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-ethyl)-phenylsulfonyl]-imino-1,3-oxathiolan mit Cyclohexylamin bekannt.

Für die Reinigung der so erhaltenen Rohprodukte von I sind verschiedene Verfahren bekannt geworden.

So können die erhaltenen Rohprodukte von I durch Lösen in 0,5%iger oder 1%iger Ammoniaklösung und Ausfällen mit Essigsäure und/oder Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden (DE-AS 1 283 837).

Man kann aber auch das erhaltene rohe I durch Lösen in 25 Teilen, 0,1 N Kalilauge und Ansäuern mit verdünnter Salzsäure reinigen (DD-PS 91 647).

Nach der CA-PS 889 876 wird das rohe I in ein Alkalisalz überführt, aus dem durch Ansäuern mit überschüssiger Essigsäure I wieder freigesetzt wird.

Aus der DD-PS 204 915 ist weiterhin bekannt, daß ein bei der Umsetzung von II mit Cyclohexylisocyanat in Aceton/Dimethylformamid in Gegenwart von K_2CO_3 erhaltenes Kaliumsalz von I durch Auskochen mit Alkoholen gereinigt werden kann, wobei der als Nebenprodukt gebildete Dicyclohexylharnstoff (III) entfernt und der Gehalt an unumgesetzten II verringert werden kann. Das nach dieser Arbeitsweise erhaltene I wird abschließend aus Aceton/Dimethylformamid/Wasser umgelöst.

Die bekannten Verfahren besitzen folgende Nachteile:

Auf Grund der sehr geringen Löslichkeit von I in 0,5- oder 1%iger wäßriger Ammoniaklösung ist diese Reinigungsoperation für technische Zwecke völlig ungeeignet.

Das Lösen in 25 Teilen 0,1 N Kalilauge ist ebenfalls sehr arbeits- und volumenaufwendig.

Weiterhin besteht beim Lösen in wäßrig-alkalischem Medium die Gefahr der Hydrolyse von I in II und Cyclohexylamin, wodurch der Gehalt an II sogar ansteigen kann. Da II auch in 0,1 N Kalilauge löslich ist, wird keine Verringerung des Gehaltes an II erreicht.

Für die Reinigung des Rohproduktes von I durch Umkristallisieren wird meist Methanol verwendet. Alkohole sind jedoch zum Umkristallisieren ungeeignet, weil I beim Erhitzen gespalten wird und das gebildete 4-[β -(2-Methoxy-5-chlorbenzamido)-ethyl]-phenylsulfonylisocyanat sich mit Alkoholen zu den entsprechenden Urethanen umsetzt. Dadurch treten hohe Ausbeuteverluste auf und I wird zusätzlich durch das Urethan bzw. dessen Cyclohexylaminsalz verunreinigt.

Die Reinigung nach der CA-PS 889 876 über die Alkalisalze von I ist unzureichend bezüglich der Entfernung von II, weil II unter den angegebenen Bedingungen ebenfalls ein schwer lösliches Alkalisalz bildet. Außerdem ist diese Verfahrensweise für technische Zwecke wenig geeignet, weil für die Herstellung des Natriumsalzes der Einsatz von Natriummethylat und Ether erforderlich ist.

Das Verfahren der DD-PS 204 915 hat den Nachteil, daß beim einmaligen Auskochen mit Ethanol nur wenige Prozente Dicyclohexylharnstoff entfernt werden können. Bei höheren Gehalten an Dicyclohexylharnstoff muß deshalb mehrmals ausgekocht werden, was einen größeren Arbeitsaufwand erfordert und zu Verlusten an Kaliumsalz von I führt. Beim anschließenden Umlösen des Rohproduktes durch Erhitzen in Aceton/Dimethylformamid und Zutropfen von Wasser besteht die Gefahr einer Hydrolyse von I, wodurch der Gehalt an II im ungelösten Produkt wieder ansteigen kann.

Die Reinigung des Rohproduktes von I im technischen Maßstab nach den bekannten Verfahren ist also entweder unzureichend und/ oder arbeits- und zeitaufwendig und damit bisher unzureichend gelöst.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, die Nachteile der bisherigen Reinigungsverfahren zu beseitigen und I technisch einfach und in hoher Reinheit und Ausbeute herzustellen. So sind bei dem erfindungsgemäß gereinigten I nur noch Spuren bis 0,2% II und kein III im Dünnschichtchromatogramm nachweisbar.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, ein technisch einfaches Verfahren zur Reinigung des rohen I zu finden.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man rohes I in einem organischen Lösungsmittel suspendiert, die Suspension mit einem Amin versetzt, von der dabei erhaltenen Lösung von I als Ammoniumsalz ungelöste Nebenprodukte abtrennt und aus dem Filtrat durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure I wieder ausfällt.

Als organische Lösungsmittel können niedrigere aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Ketone wie Aceton oder halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Ethylenchlorid eingesetzt werden.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß als organisches Lösungsmittel Methanol verwendet wird.

Als Amine für das erfindungsgemäße Verfahren können primäre, sekundäre oder tertiäre aliphatische Amine, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylamin, Dimethyl- oder Diethylamin, Trimethyl- oder Triethylamin, cycloaliphatische Amine wie Cyclohexylamin, Aminoalkohole wie Aminoethanol, Diethanolamin oder Triethanolamin oder Piperidin oder Morpholin eingesetzt werden.

Zur Ausfällung von I aus seinen Ammoniumsalzlösungen können anorganische oder organische Säuren verwendet werden.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, daß bei der Ausfällung von I aus seinen Ammoniumsalzlösungen Essigsäure verwendet wird.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung kann sowohl in der Kälte, z. B. bei Raumtemperatur, als auch unter Erwärmen durchgeführt werden.

Vorzugsweise wird es jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß das rohe I in der gerade notwendigen Menge Lösungsmittel durch Ammoniumsalzbildung gelöst, die Verunreinigungen abgetrennt, das Filtrat mit reinem Lösungsmittel verdünnt und erst dann die Ausfällung des reinen I durchgeführt wird.

Die gerade notwendige Menge Lösungsmittel ist von dem jeweils verwendeten Lösungsmittel und dem hergestellten Ammoniumsalz abhängig. Ihre Ermittlung ist durch einfache Versuche möglich und fachgerecht. Im allgemeinen beträgt diese Menge 3 bis 5 ml pro g rohem I.

Durch diese Ausführungsform der Erfindung wird die Möglichkeit, daß Dicyclohexylharnstoff und II, die unter diesen Bedingungen kein Ammoniumsalz mit den o. g. Aminen bilden und nur entsprechend ihrer Löslichkeit in dem verwendeten Lösungsmittel gelöst sind, beim Ausfällen von I eingeschlossen werden, weiter vermindert.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß das feuchte rohe I, wie es bei seiner Herstellung erhalten wird, z. B. beim Ansäuern des bei der Umsetzung von II mit Cyclohexylisocyanat in Aceton/Dimethylformamid in Gegenwart von K_2CO_3 erhaltenen Reaktionsgemisches, direkt in das erfindungsgemäße Reinigungsverfahren eingesetzt wird.

Dadurch wird das langwierige Trocknen des sehr feucht anfallenden Produktes eingespart und eine Hydrolyse von I, die beim Trocknen eintreten kann, ausgeschlossen. Weiterhin wird der Umgang mit dem sehr feinen trockenen I vermieden, der wegen der stark blutzuckersenkenden Wirkung besondere Sicherheitsmaßnahmen erfordert.

Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens war völlig überraschend und unerwartet, weil das Kalium-, Natrium- und unsubstituierte Ammoniumsalz von I unter diesen Bedingungen schwerlöslich ist, während die Ammoniumsalze von I mit den o. g. Aminen leicht löslich sind.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

50 g N-[4-(β -{2-Methoxy-5-chlor-benzamido}-ethyl)-phenyl-sulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff, der mit 8% Dicyclohexylharnstoff (III) und 0,4% 4-[β -{2-Methoxy-5-chlorbenzamido}-ethyl]-phenylsulfonamid (II) verunreinigt ist, werden in 150 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren und Kühlen tropft man 11 ml n-Butylamin zu, wobei sich I als Butylammoniumsalz löst. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unlösliche Anteile abgesaugt und mit 20 ml Methanol gewaschen.

Die vereinigten Filtrate werden mit 150 ml Methanol verdünnt. Anschließend tropft man in ca. 15 Minuten eine Lösung von 7 ml Essigsäure und 7 ml Methanol unter Rühren und Kühlen zu und rührt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nach.

Der gereinigte N[4-(β -{2-Methoxy-5-chlor-benzamido}-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 43 g I \triangleq 86% der Theorie, Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,2% II; kein III

Beispiel 2

10 g rohes I, das mit 0,3% II verunreinigt ist, werden in 60 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren tropft man 1,4 ml Ethanolamin zu. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, filtriert unlösliche Anteile ab und wäscht den Rückstand mit 5 ml Methanol. Zu den vereinigten Filtraten tropft man ein Gemisch von 1,5 ml Essigsäure und 1,5 ml Methanol.

Nach dem Ansäuern wird das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Das gereinigte I wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,2 g I \triangleq 92% der Theorie. Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,1% II

Beispiel 3

Es wird wie in Beispiel 2 gearbeitet, jedoch anstelle des Ethanolamins 2,2 ml Piperidin eingesetzt.

Ausbeute: 9,0 g I \triangleq 90 % der Theorie. Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,1 % II.

Beispiel 4

Es wird wie in Beispiel 2 gearbeitet, jedoch anstelle des Ethanolamins 2,5 ml Cyclohexylamin eingesetzt.

Ausbeute: 9,1 g I \triangleq 91 % der Theorie. Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,1 % II

Beispiel 5

Es wird wie in Beispiel 2 gearbeitet, jedoch anstelle des Ethanolamins 3,1 ml Triethylamin eingesetzt.

Ausbeute: 8,5 g I \triangleq 85 % der Theorie. Fp. 172–174°C

Beispiel 6

10 g rohes I, das mit 0,3 % II verunreinigt ist, werden in 60 ml Ethanol suspendiert. Unter Rühren tropft man 4 ml Diethanolamin zu. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, filtriert unlösliche Anteile ab und wäscht mit 5 ml Ethanol. Zu den vereinigten Filtraten tropft man ein Gemisch von 3 ml Essigsäure und 3 ml Ethanol und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach. Das gereinigte I wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8,5 g I \triangleq 85 % der Theorie. Fp. 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,1 % II.

Beispiel 7

Es wird in Beispiel 6 gearbeitet, jedoch anstelle des Ethanolamins werden die gleichen Mengen Aceton eingesetzt. Außerdem werden 3 ml Diethanolamin und 2,3 ml Essigsäure verwendet.

Ausbeute: 7,2 g I \triangleq 72 % der Theorie. Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,1 % II

Beispiel 8

118 g feuchter N-[4-(β -{2-Methoxy-5-chlor-benzamido}-ethyl)-phenylsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff (I) (H₂O-Gehalt: 56,4%, 0,5 % II und 1,5 % III) werden in 150 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren und Kühlen tropft man 11 ml n-Butylamin zu. Zum vollständigen Lösen von I als Butylammoniumsalz rührt man 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 2,5 g Aktivkohle zu und rührt weitere 15 Minuten. Die Aktivkohle und unlösliche Bestandteile werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 200 ml Methanol verdünnt. Anschließend tropft man in ca. 15 Minuten eine Lösung von 7 ml Essigsäure und 15 ml Methanol unter Rühren und Kühlen zu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Der gereinigte I wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 45 g I \triangleq 87,5 % der Theorie bezogen auf trockenes Rohprodukt. Fp: 172–174°C

Dünnschichtchromatogramm: 0,2 % II, kein III