

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66636

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.II.1969 (P 131 937)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.III.1973

Kl. 12p,4/05

MKP C07d 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Barbara Gogolimska, Alicja Rączka, Janina Piechaczek, Wanda Cieślik

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyn ewentualnie w postaci ich kwaśnych maleinianów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania racemicznej 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny (numeracja według Chemical Abstracts) na optycznie czynne odmiany oraz sposób otrzymywania kwaśnych maleinianów (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyn. Odmiana (—) jest cennym lekiem neuroleptycznym stosowanym w psychiatrii, zwłaszcza w postaci kwaśnego maleinianu.

Znany z opisu patentowego nr 42 038 sposób rozdzielania racemicznej 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny polega na zastosowaniu kwasów (+)- lub (—)-winowego, w wyniku czego według opisu otrzymuje się odmianę lewoskrętną z wydajnością 40%. W metodzie tej rozdzielaniu poddaje się mieszaninę (±)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny z jej chlorowodorkiem w stosunku mol na mol. Wymaga to uprzedniego przygotowania chlorowodoru z zasady racemicznej, co stanowi poważną niedogodność z uwagi na nietrwałość tej soli. Ponadto, jak zaznaczono w węgierskim opisie patentowym 152 208, nawet przy najdokładniejszej pracy uzyskuje się tą metodą wydajność nie większą niż 30%.

Natomiast opis patentowy węgierski nr 152 208 podaje rozdział racematu za pomocą kwasu dwubenzoiło-(+)-winowego. Według tego opisu odmiany optycznie czynne (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny

2

otrzymuje się z wydajnością 80%. Jednakże, jak stwierdzono, próby przeprowadzenia rozdziału racemicznej 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny według tej metody nie dały zadowalających rezultatów, ponieważ często uzyskiwano sól kwasu dwubenzoiło-(+)-winowego z (+)-zasadą w postaci oleistej, co praktycznie uniemożliwiało rozdział. Wydaje się, że warunkiem uzyskania dobrych wyników według tej metody jest

wysoka czystość racemicznej zasady. Według opisu węgierskiego nr 152 208 kwaśny maleinian (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny otrzymuje się z (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny i kwasu maleinowego.

Stwierdzono, że do rozdziału racemicznej 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny można z powodzeniem użyć monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego, który otrzymuje się w prosty sposób podczas reakcji bezwodnika kwasu dwuacetylo-(+)-winowego z amoniakiem. Powstające diastereoizomeryczne sole monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego z (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyną uzyskuje się w postaci krystalicznej, łatwej do rozdzielania. Stwierdzono również, że rozdzielanie racematu na optycznie czynne składniki można łatwo przeprowadzić przy zastosowaniu nie tylko racematu o wysokiej czystości, ale także produktu technicznego.

Diastereoizomeryczne sole (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny z monoamidem kwasu dwuacetylo-(+)-winowego są związkami nowymi i nie opisanymi dotąd w literaturze.

Według wynalazku na racemiczną 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazynę działa się monoamidem kwasu dwuacetylo-(+)-winowego w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w którym różnica rozpuszczalności powstających soli diastereoizomerycznych jest dostatecznie duża. Następnie roztwór po reakcji poddaje się krystalizacji, a z rozdzielonych soli diastereoizomerycznych uwalnia się (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny, które ewentualnie przeprowadza się w kwaśne maleiniany.

Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się korzystnie niższy alkohol alifatyczny, zwłaszcza alkohol izopropylowy.

Po rozdzielaniu soli diastereoizomerycznych i przeprowadzeniu wykrywania soli ponownie do roztworu w rozpuszczalniku organicznym, roztwory tych soli zadaje się kwasem nieorganicznym, zwłaszcza kwasem solnym. Wytrącony osad monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego oddziela się, a pozostałe roztwory zawierające chlorowodorki (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny alkalinizuje się, na przykład za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego. Wytrącają się przy tym (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny, które oddziela się i ewentualnie przeprowadza, zwłaszcza w przypadku odmiany lewoskrętnej, w kwaśny maleinian.

Kwaśne maleiniany odmian optycznie czynnych można uzyskać w sposób znany działaniem kwasu maleinowego lub bezwodnika kwasu maleinowego w obecności wody i rozpuszczalnika organicznego nie reagującego z tym bezwodnikiem, takiego jak na przykład kwas octowy, lub dioksan.

Odmiany (+) i (—) mogą być otrzymane według wynalazku z wydajnością około 80%, nie wliczając w to racematu, który można odzyskać z ługów macierzystych. Monoamid kwasu dwuacetylo-(+)-winowego odzyskuje się z wydajnością około 70%.

Przykład. 98,5 g (0,3 mola) racemicznej 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny i 70,0 g (0,3 mola) monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego rozpuszczono w 2500 ml izopropanolu. Mieszano w temperaturze 70–75°C w ciągu 1 godziny. Mieszaninę ochłodzono do temperatury 35–40°C i zaszczerpiono kryształkiem soli (+)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny z monoamidem kwasu dwuacetylo-(+)-winowego, a następnie pozostawiono do krystalizacji w temperaturze 30–35°C w ciągu 21 godzin. Odsączono sól (+)-zasady, przemyto 500 ml izopropanolu. Otrzymano 99,2 g soli o temperaturze topnienia 105°C (rozkład). Uzyskaną sól rozpuszczono w 750 ml izopropanolu i dodano 20 ml stężonego kwasu solnego. Wydzielony osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 28,8 g monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego. Do przesączu dodano 300 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Wydzielony osad odsączono, przemyto 200 ml wody i wysuszono. Otrzymano 39,4 g (+)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 129–131°C i skręcalności $[\alpha]_D^{20} = +16$ ($c = 5$ w chloroformie), co odpowiada 80% wydajności teoretycznej.

Z ługów macierzystych oddestylowano izopropanol. Do pozostałości dodano 14 ml stężonego kwasu solnego. W ten sposób zregenerowano około 20 g monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego. Do przesączu dodano 195 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wydzielony osad odsączono, przemyto 150 ml wody i wysuszono. Otrzymano 38,3 g (78% wydajności teoretycznej) (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 129–131°C i $[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 5$ chloroform).

Z obu ługów macierzystych po odmianach optycznie czynnych zregenerowano około 20 g racematu.

3,28 g (0,01 mola) (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 5$, chloroform) rozpuszczono w mieszaninie 17 ml wody i 2 ml lodowatego kwasu octowego. Do uzyskanego roztworu dodano w temperaturze 50°C przygotowany uprzednio roztwór 0,98 g (0,01 mola) bezwodnika kwasu maleinowego w 6 ml wody. Całość pozostawiono do powolnej krystalizacji. Wykryształizowany osad odsączono, przemyto 2 ml wody i wysuszono w temperaturze 50°C. Otrzymano 4,3 g (96,6% wydajności teoretycznej) kwaśnego maleinianu (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = -7,6$ ($c = 5$, dwumetyloformamid) i temperaturze topnienia 188–190°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyn ewentualnie w postaci ich kwaśnych maleinianów, **znamienny tym**, że racemiczną 2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazynę poddaje się działaniu monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego w środowisku rozpuszczalnika, w którym różnica rozpuszczalności powstających soli diastereoizomerycznych jest dostatecznie duża, takiego jak niższy alkohol alifatyczny, roztwór po reakcji poddaje się krystalizacji, a z rozdzielonych soli diastereoizomerycznych uwalnia się (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny, które ewentualnie w znany sposób przeprowadza się w kwaśne maleiniany.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkohol alifatyczny stosuje się izopropanol.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że z soli diastereoizomerycznych uwalnia się (+)- i (—)-2-metoksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-fenotiazyny przez zadawanie roztworów tych soli kwasem nieorganicznym, zwłaszcza kwasem solnym, oddzielenie wytrąconego monoamidu kwasu dwuacetylo-(+)-winowego i zalkalizowanie powstałego roztworu.