

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 162

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,25

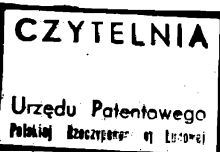
Zgłoszono: 02.05.1972 (P. 155 087)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 87/40

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 16.04.1974



Twórcy wynalazku: Zdzisław Majer, Maria Sykuła, Jerzy Meller

Uprawniony z patentu tymczasowego: Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kutno (Polska)

Sposób wyodrębniania ze środowiska poreakcyjnego chlorowodorku 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania ze środowiska poreakcyjnego chlorowodorku 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, stosowanego środka w lecznictwie jako czynnika psychoterapeutycznego.

Wiadomo, że związek ten można otrzymywać wieloma sposobami, ale we wszystkich przypadkach w końcowej fazie syntezy uzyskuje się go w roztworze jednego lub mieszaniny dwóch lub więcej rozpuszczalników, z którego związek ten wydziela się w dwóch etapach, to jest najpierw odparowuje się roztwór do sucha, a następnie pozostałość oczyszcza na drodze krystalizacji.

Według jednego z tych sposobów, opisanego w czeskim patencie nr 99 624, w końcowej fazie procesu uzyskuje się chloroformowy roztwór chlorowodorku 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, z którego oddestylowuje się chlorform pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza na drodze krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 196–197,5°C z wydajnością 86-procentową. Według innego sposobu, opisanego w polskim patencie nr 51 407, z roztworu omawianego chlorowodorku w czterowodorofuranie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszcza przez krystalizację z octanu etylu. Osad odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i kwasu octowego, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 196–198°C z wydajnością 81 procent. Jeszcze inny sposób, opisany w J.Org.Chem. 27,230 (1962), polega na rekrytalizacji surowego chlorowodorku 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu z acetonitrylu, uzyskując tą drogą preparat z wydajnością 70 procent o temperaturze 197–199°C. Według francuskich patentów nr 1368709 i nr 491M surowy produkt oczyszcza się na drodze krystalizacji z mieszaniny etanolu, izopropanolu i eteru, a według patentu USA nr 3205264 i patentu francuskiego nr 1525858 z mieszaniny izopropanolu i eteru.

Jednak wszystkie znane sposoby wyodrębniania produktu ze środowiska poreakcyjnego są co najmniej dwuetapowe, gdyż w pierwszym etapie trzeba z roztworu poreakcyjnego oddestylować do sucha rozpuszczalnik, a w drugim etapie pozostały osad surowego produktu przekrystalizować i oczyścić. Pierwszy etap odparowywania rozpuszczaln. jest niewygodny do przeprowadzenia w skali przemysłowej, a drugi etap oczyszczania i krystalizacji surowego produktu charakteryzuje się niską wydajnością, a w przypadku zadawalającej wydajności – niską czystością preparatu.

Stwierdzono, że niedogodności te można łatwo ominąć i uzyskiwać końcowy produkt z wysoką wydajnością i o wysokim stopniu czystości, jeżeli roztwór poreakcyjny w dowolnym rozpuszczalniku zamieni się znanymi metodami na roztwór chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu w takich rozpuszczalnikach, jak np. metanol, etanol, kwas octowy, woda, zagęści go do konsystencji syropu, a następnie doda taki organiczny rozpuszczalnik, jak np. benzen, octan etylu, toluen, czterochlorek węgla, ksylen, który z jednej strony nie rozpuszcza chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, a z drugiej strony bardzo dobrze rozpuszcza wszelkiego rodzaju zanieczyszczenia i uboczne produkty reakcji, a ponadto jest zdolny do tworzenia azeotropu z rozpuszczalnikiem tego chlorowodoru oraz do tworzenia trójskładnikowego roztworu jednofazowego z rozpuszczalnikiem omawianego chlorowodoru i z samym chlorowodorkiem 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu co najmniej w ograniczonym zakresie stężeń, a następnie oddestylowuje azeotropowo część mieszaniny rozpuszczalników. Taki sposób postępowania, w którym wytwarza się przejściowo trójskładnikowy układ jednofazowy, istniejący w pewnym zakresie stężeń po oddestylowaniu odpowiedniej ilości rozpuszczalników na drodze azeotropowej, umożliwia wydzielenie się kryształów końcowego produktu o wysokim stopniu czystości i z bardzo dobrą wydajnością.

Podane poniżej przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Poreakcyjny wodny roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, zawierający 15,7 g czystego produktu, zagęszcza się do konsystencji syropu, a następnie dodaje 100 ml benzenu i na drodze azeotropowej destylacji oddestylowuje wodę. Po oddestylowaniu znacznej części wody powstaje jednofazowy roztwór trójskładnikowy, składający się z wody, benzenu i chlorowodoru, z którego po dalszym oddestylowaniu wody wydziela się osad czystego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, który odsącza się i przemycza benzenem. Po wysuszeniu uzyskuje się 15,5 g końcowego produktu o temperaturze topnienia 198–199°C.

Przykład II. Poreakcyjny wodny roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu o zawartości 10 g czystego produktu, zagęszcza się do konsystencji syropu, dodaje 60 ml toluenu i oddestylowuje azeotropowo wodę, po czym z powstałego jednofazowego roztworu trójskładnikowego po odpędzeniu dalszej części wody wydziela się 9,8 g czystego preparatu o temperaturze topnienia 197–198°C.

Przykład III. Poreakcyjny etanolowy roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu o zawartości 31,4 g czystego preparatu zagęszcza się do stężenia 50-procentowego, po czym dodaje 400 ml octanu etylu i oddestylowuje azeotropowo mieszaninę etanolu z octanem etylu. Po oddestylowaniu około 200 ml roztworu wydziela się z jednofazowego roztworu biały osad, który po odsączeniu, przemyciu octanem etylu i wysuszeniu stanowi czysty produkt w ilości 30,2 g o temperaturze topnienia 196–197,5°C.

Przykład IV. Poreakcyjny etanolowy roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu o zawartości 15 g czystego produktu zagęszcza się do stężenia 50-procentowego i dodaje 400 ml czterochloru węgla. Po oddestylowaniu części roztworu wydziela się w postaci krystalicznej 14,7 g czystego produktu o temperaturze topnienia 198–199,5°C.

Przykład V. Roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu w kwasie octowym o zawartości 20 g czystego preparatu zagęszcza się do konsystencji syropu, dodaje 200 ml ksylenu i oddestylowuje azeotropowo mieszaninę kwasu octowego z ksylenem. Po oddestylowaniu kwasu octowego wydziela się osad w postaci krystalicznej, który po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu stanowi czysty preparat o temperaturze topnienia 197–198°C w ilości 19,6 g.

Przykład VI. Poreakcyjny metanolowy roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu o zawartości 25 g czystego preparatu zagęszcza się do stężenia 50-procentowego, dodaje 300 ml benzenu i azeotropowo oddestylowuje mieszaninę metanolu z benzenem. Po oddestylowaniu metanolu z jednofazowego roztworu wydziela się osad, który po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu stanowi 24,4 g czystego preparatu o temperaturze 198–199°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania ze środowiska poreakcyjnego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu, **znamienny tym**, że roztwór surowego chlorowodoru 5-/-3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu w rozpuszczalniku takim, jak etanol, kwas octanowy, woda, zagęszcza się do konsystencji syropu, po czym dodaje drugi organiczny rozpuszczalnik, jak na przykład

benzen, octan etylu, czterochlorek węgla, toluen, ksylen, w którym chlorowodorek 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu nie rozpuszcza się, natomiast bardzo dobrze rozpuszczają się zanieczyszczenia i który to rozpuszczalnik tworzy azeotrop z obecnym w syropie rozpuszczalnikiem, a równocześnie tworzy trójskładnikowy roztwór jednofazowy zawierający obydwa rozpuszczalniki i chlorowodorek 5-/3'-dwumetyloaminopropylideno/-dwubenzo-/a,d/cykloheptadienu i następnie mieszaninę rozpuszczalników oddestylowuje się na drodze azeotropowej, a wytrącony czysty produkt odsącza się, myje i suszy.