



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43600

Kl, 12 p. 4

Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania czystej krystalicznej 3-chloro-10-(3-dwuetyloaminopropylo)-fenotiazyny

Patent trwa od dnia 23 lutego 1957 r.

Pierwszeństwo: 7 stycznia 1956 r. (Węgry).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czystej krystalicznej 3-chloro-10-(3-dwumetylopropylo)-fenotiazyny (chloropromazyny).

Według wynalazku ester kwasu metanosulfonowego 3-chloro-10-(3-hydroksypropylo)-fenotiazyny poddaje się reakcji z dwumetyloaminą, najkorzystniej w rozpuszczalniku, np. w alkoholach alifatycznych, węglowodorach aromatycznych, w obecności środka wiążącego kwasy, np. pirydyny, chinoliny, węglańu potasowego albo nadmiaru dwumetyloaminy.

Sposób według wynalazku posiada tę zaletę, że otrzymuje się produkt reakcji w postaci krystalicznej, o oznaczonym stopniu czystości, z wydajnością prawie teoretyczną. Jest to efekt nieoczekiwany, gdyż wytwarzając chloropromazynę według szwajcarskiego opisu patentowego nr 296 185 otrzymuje się produkt oleisty, który po destylacji zachowuje swą konsystencję oleistą.

W bryjskim opisie patentowym nr 741 618 podany jest sposób, według którego można wytwarzać aromatyczne pochodne kwasu sulfonowego fenotiazyny. Otrzymana według czwartego przykładu w tym opisie patentowym 3-chloro-10-(3-benzenosulfonyloksypropylo) - fenotiazyna stanowi lepki olej. Wychodząc z aromatycznego estru kwasu sulfonowego jako produktu pośredniego nie otrzymuje się czystej krystalicznej chloropromazyny.

W polskim opisie patentowym nr 38087 jest także opisany podobny sposób, według którego wytwarza się poprzez ester kwasu sulfonowego pochodną pirolidynową fenotiazyny. W przykładach podany jest jedynie ester kwasu p-toluenosulfonowego i otrzymuje się produkty oleiste. W przeciwieństwie do tego, alifatyczna pochodna kwasu sulfonowego uzyskana sposobem według wynalazku jest produktem krystalicznym. Z tego krystalicznego produktu pośred-

nięgo można wytworzyć 3-chloropromazyne w postaci krystalicznej i czystej, podczas gdy dotychczas otrzymywano ją w postaci produktu oleistego.

Ponieważ 3-chloropromazyna jest substancją światłoczułą, a jej światłoczułość jest w znacznym stopniu zależna od zanieczyszczeń powstających podczas jej wytwarzania, jest rzeczą nader ważną, że surową 3-chloropromazyne można otrzymywać już o znacznej czystości. Przy stosowaniu sposobu według wynalazku nie powstają produkty uboczne, które zanieczyszczałyby pożądaný produkt końcowy.

Przykład. Ester etylowy kwasu 3-chloro-fenotiazyno-10-propionowego, otrzymany w sposób podany przez A. G. Cauqui'a i A. Cassadeval'a (Compt. R. 225, 578, 1947), redukuje się wodorkiem litowo-glinowym do 3-chloro-10-(3'-hydroksypropylo)-fenotiazyny według sposobu opisanego przez R. Dahlbom (Acta Chim. Scand. 6, 310, 1952). Otrzymany produkt, po jednokrotnym przekrystalizowaniu w benzenie, topnieje w temperaturze 113—115°C, a po kilkakrotnym przekrystalizowaniu w benzynie otrzymuje się czysty produkt, którego temperatura topnienia wynosi 124—125°C. Stwierdzono: 4,9% azotu oraz 12,24% chloru.

20 g karbinolu, otrzymanego w wyżej opisany sposób, rozpuszcza się w 100 ml pirydyny i dodaje kroplami 10 g chlorku metanosulfonowego w temperaturze od 0° do +5°C. Roztwór utrzymuje się w temperaturze tej w ciągu 20 minut, a następnie w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej, po czym wlewa do wody z lodem. Oleisty początkowo produkt zestala się po 12-godzinnyim stanie na krystaliczną masę, którą odsącza się na filtrze próżniowym, przemycza wodą i suszy. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 80—90°C i stwierdzono, że zawiera 3,9% azotu, 17,42% siarki oraz 9,6% chloru. Wydajność jest prawie teoretyczna. W celu oczyszczenia surowego estru metylosulfonylowego przemycza się go na sączku małą ilością chloroformu, a następnie benzenem. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 100—101°C.

Surową 3-chloro-10-(3'-metylosulfonyloksypropylo)-fenotiazynę, o temperaturze topnienia 80—90°C dodaje się do 45%-owego roztworu dwumetyloaminy w bezwodnym alkoholu, wytrząsa aż do rozpuszczenia i pozostawia w spokoju na 14 dni w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się w próżni alkohol, a pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Roztwór ekstrahuje się eterem i alkalizuje 50%-owym roztworem wodorotlenku potasowego, wytrącony zaś produkt rozpuszcza w eterze.

Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje eter. Otrzymuje się 3-chloro-10-(3'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazynę w postaci syropu o znacznej czystości, zestalającego się wkrótce w postaci kryształów. Temperatura topnienia wynosi 42—46°C. Po przekrystalizowaniu w eterze nadtowym otrzymuje się produkt, topniejący w temperaturze 57—58°C. Wydajność jest prawie teoretyczna. Stwierdzono, że produkt ten zawiera: 10,0% siarki, 8,9% azotu, 11,0% chloru. Otrzymany z produktu surowego chlorowodźian, po przekrystalizowaniu z chlorobenzenu według Thiele'go topnieje w temperaturze 190—192°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania czystej krystalicznej 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo) - fenotiazyny, znamienny tym, że alifatyczny ester kwasu sulfonowego, zwłaszcza ester kwasu metanosulfonowego 3-chloro-10-(3'-hydroksypropylo)-fenotiazyny poddaje się reakcji z dwumetyloaminą, najkorzystniej w rozpuszczalniku, np. w alkoholach alifatycznych, węglowodorach aromatycznych i w obecności środka wiążącego kwasy, np. pirydyny, węglanu potasowego albo nadmiaru dwumetyloaminy.

Egyesült Gyógyszer-és
Tápszergyár

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

