

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50882

Patent dodatkowy do patentu: _____

Zgłoszono: 2. III. 1963 (P 100 905)

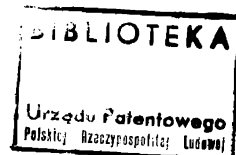
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28. IV. 1966

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d 93/14

UKD



Twórca wynalazku: dr Helmut Wunderlich

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno-Radebeul
(Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób rozdzielania izomerów 10- (2-dwumetyloamino- 2-metylo-etylo-1) -fenotiazyny z ich mieszanin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania izomerów 10-(2-dwumetyloamino-2-metyloetylo-1)-fenotiazyny, które powstają jednocześnie podczas kondensacji fenotiazyny z chlorkiem dwumetyloaminoizopropylowym, a zwłaszcza z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem i z 1-dwumetyloamino-2-chloropropanem w obecności alkalicznego środka kondensacji. Utworzona w rezultacie kondensacji alkaliczna mieszanina składa się około 75% 10-(2-dwumetyloamino-2-dwumetyloetylo-1)-fenotiazyny o wzorze 1 i z około 25% 10-(2-dwumetyloamino-1-metyloetylo-1)-fenotiazyny o wzorze 2.

Działanie terapeutyczne soli izomeru fenotiazyny o wzorze 1 jest większe niż soli izomeru o wzorze 2, dlatego dotychczas otrzymywanie izomeru o wzorze 2 nie było stosowane na skalę przemysłową.

Czwartorzędowe sole izomeru o wzorze 2 mają silne działanie przeciwnikotynowe i przeciwdrgawkowe, równorzędnym z działaniem czwartorzędowych soli izomeru o wzorze 1.

Z wzrastającym zainteresowaniem właściwościami farmakologicznymi pochodnych fenotiazyny o wzorze 2 wzrosło znaczenie dokładnego rozdzielania izomerów przy równoczesnym otrzymywaniu obu zasad z maksymalną wydajnością.

Znane są sposoby rozdzielania izomerów o wzorze 1 i 2. Wszystkie te sposoby odnoszą się do otrzymywania izomeru o wzorze 1 i nie dotyczą

2

otrzymywania izomeru o wzorze 2, przy czym nawet otrzymywanie izomeru o wzorze 1 wykazuje jeszcze istotne wady. Jakkolwiek przy kondensacji fenotiazyny z alkalicznym chlorkiem otrzymuje się około 75% izomeru o wzorze 1 w surowym produkcie kondensacji, to jednakże nie udaje się wyosobnić przy obecnym stanie techniki, więcej niż 35—45% izomeru w postaci czystego chlorowodorku stanowiącego pełnowartościowy środek leczniczy. Przy otrzymaniu izomeru o wzorze 2 w formie czystego chlorowodorku, według znanych metod postępowania, to jest na przykład przez destylację, frakcjonowaną krystalizację chlorowodorków lub soli z kwasem salicylowym, wydajności są jeszcze mniejsze, gdyż wydajność zasady o wzorze 2 wynosi tylko 25%. Wiadomo na przykład, że przez wielokrotną funkcjonowaną destylację w próżni surowej mieszaniny zasady można ją wzbogacić w wyżej wrzący izomer o wzorze 1 przez wielokrotną destylację frakcjonowaną surowej zasady prowadzoną pod próżnią. Ze względu na zbliżone temperatury wrzenia, jak również uwzględniając fakt, że surowa mieszanina zasad zawiera zawsze jako produkt uboczny nieprereagowaną fenotiazynę w różnych ilościach, gdyż jak wiadomo przy wytwarzaniu surowej zasady fenotiazyny na skalę techniczną z fenotiazyny, pochodnych metali alkalicznych i chlorku 2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1', pozostaje zawsze nieprzereagowana fenotiazyna, która częściowo

rozpuszcza się w surowej zasadzie, tego rodzaju rozdzielanie ma małą wartość praktyczną. Z tabeli 1 i 2 widoczne są trudności zachodzące przy destylacji. Należy zaznaczyć, że fenotiazyna stanowi składnik destylowanego izomeru nie tylko jako nieprzereagowany produkt wyjściowy, lecz również, może się tworzyć podczas destylacji z izomeru o wzorze 2 i z izomeru o wzorze 1 w wyniku reakcji rozkładu. Rozkład izomeru o wzorze 1 następuje powyżej temperatury 290°, a izomeru o wzorze 2 w temperaturze poniżej 260° według schematu przedstawionego na rysunku, w którym R₁ i R₂ oznaczają H lub CH₃.

Tabela 1

Temperatury wrzenia 10-(2-dwumetyloamino-1-propylo)-fenotiazyny o wzorze 1 z dodatkiem fenotiazyny

Temperatura wrzenia	% zawartość fenotiazyny	U w a g i
232 —235°	0,0	Stopniowa krystalizacja Temperatura topnienia 61—63°
231,5—234°	0,5	nawet po kilku dniach krystalizacja nie występuje
231 —233°	2,0	
231 —233°	4,0	
226 —230°	10,0	wydziela się niewielka ilość kryształów fenotiazyny

Tabela 2

Temperatury wrzenia 10-(2-dwumetyloamino 1-propylo)-fenotiazyny o wzorze 1 z dodatkiem 10-(1-dwufenyloamino-2-propylo)-fenotiazyny o wzorze 2

Temperatura wrzenia przy 1 mm Hg	Temperatura wrzenia przy 12 mm Hg	% zawartość zasady o wzorze 2	U w a g i
194—196°	232—235°	0,0	Temperatura topnienia 61—63°
—	230—234°	10,0	krystalizuje powoli i niecałkowicie w ciągu wielu dni
—	225—232°	50,0	pozostaje w postaci zagęszczonego oleju
—	225—229°	70,0	pozostaje w postaci zagęszczonego oleju
187—189°	224—227°	100,0	temperatura topnienia 63—65°

Prócz destylacji znane jest również rozdzielanie izomerów przez frakcjonowaną krystalizację chlorowodorów obu tych zasad. Frakcjonowana krystalizacja prowadzi dopiero po wielokrotnym powtarzaniu do czystego chlorowodoru izomeru o wzorze 1, przy czym z powodu dobrej rozpuszczalności tego izomeru w alkoholu, występują znaczne straty wydajności, ponieważ chlorowodorki izomerów o wzorach 1 i 2, wskutek utleniania łatwo zabarwiają się na zielono, niebiesko i czerwono, co utrudnia staranne oczyszczenie ługu macierzystego. Pomimo to, można w skali technicznej otrzymać czysty chlorowodorek izomeru o wzorze 1 jakkolwiek z niedużą wydajnością. Natomiast niemożliwe jest otrzymywanie tym sposobem czystego chlorowodoru izomeru o wzorze 2 w skali przemysłowej. W szczególności utrudnione jest otrzymywanie chlorowodorów obu izomerów, szczególnie izomeru o wzorze 2, wskutek tego, że tworzenie się soli zasady i kwasu solnego oraz wytrącanie soli zależy od czystości zasady. Zanieczyszczenie jednego izomeru drugim, oraz obecność nieprzereagowanej fenotiazyny utrudniają ilościowe wytrącanie chlorowodoru i innych soli poddawanych reakcji zasad. Ten szkodliwy wpływ zanieczyszczeń można stwierdzić, jeżeli całkowicie czysty izomer o wzorze 1 zmiesza się z 2% fenotiazyny, otrzymaną mieszaninę o takiej samej temperaturze wrzenia składników mieszaniny przedestyluje, a po kilku dniach niewykryształowaną mieszaninę rozpuszcza się w acetonie i przeprowadza w chlorowodorek. Wydajność chlorowodoru wynosi 44% wydajności teoretycznej. Przesącz nawet po dłuższym czasie nie wykazuje dalszej krystalizacji.

Jeżeli doda się do czystego izomeru o wzorze 1 4% fenotiazyny i destyluje w temperaturze 231—234°C przy ciśnieniu 13 mm Hg, to otrzymuje się przy wytrącaniu gazowym HCl w acetonie tylko 15% wydajności teoretycznej soli o niskim stopniu czystości.

Uzyskanie soli izomeru o wzorze 1 następcą jeszcze większe trudności.

Wiadomo również, że można przeprowadzić rozdzielanie izomerów w postaci soli kwasu salicylowego. Postępując według tego sposobu można osiągnąć wyższą wydajność soli izomeru o wzorze 1, która jednak nie odpowiada optymalnej wydajności, jakiej można było oczekiwać po przebiegu kondensacji. Problem otrzymywania izomeru o wzorze 2 pozostaje również nie rozwiązany, gdyż zasada ta pozostaje w ługu macierzystym w postaci zanieczyszczonego i zabarwionego produktu.

Stwierdzono, że można otrzymać z dobrą wydajnością izomer o wzorze 1 i równocześnie z optymalną wydajnością izomer o wzorze 2, jeżeli surowy, nieprzedestylowany produkt kondensacji fenotiazyny i chlorku dwumet loaminoizopropylowego zawierający obydwa izomery w różnym stosunku procentowym zada się alko olowym, alkoholowodnym, organicznym lub organiczno-wodnym lub wodnym roztworem kwasu szczawowego i wytrącające się przy tym kwaśne szczawiany przera-

bia dalej. Jako rozpuszczalniki dla kwasu szczawowego stosuje się obok izopropanolu, etanolu, metanolu, acetonu, wody, również rozcieńczone roztwory słabych kwasów jak na przykład rozcieńczony kwas octowy, mlekowy itd.

Według wynalazku korzystnie jest, gdy mieszaninę składającą się z 10-(2-dwumetyloamino-2-metyloetylo-1)-fenotiazyny i 10-(dwumetyloamino-1-metyloetylo-1)-fenotiazyny rozpuszcza się w rozpuszczalniku takim jak metanol lub rozcieńczony kwas octowy i do roztworu dodaje się kwas szczawowy rozpuszczony w alkoholach takich jak etanol lub metanol albo też w acetonie, wodzie, kwasie octowym i tym podobnych rozpuszczalnikach, w ilości co najmniej stechiometrycznej (1 mol mieszaniny fenotiazyny na 1 mol kwasu szczawowego). Korzystne jest zastosowanie kwasu szczawowego w nadmiarze, na przykład 50% ponad ilość stechiometryczną, gdyż w takim przypadku pozostaje dostateczna ilość kwasu szczawowego do tworzenia się soli, tak że wytrącanie 10-(2-metyloamino-2-metyloetylo-1)-fenotiazyny następuje praktycznie ilościowo.

Ze względu na dużą różnicę rozpuszczalności kwaśnych szczawianów obu izomerów w wodzie, alkoholu, metanolu, rozcieńczonych kwasach itp., wytrąca się przy tym nierozpuszczalny kwaśny szczawian 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, podczas gdy kwaśny szczawian 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1') - fenotiazyny pozostaje w roztworze. Przez odsączenie otrzymuje się w ten sposób bardzo czysty kwaśny szczawian 10-2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1'-fenotiazyny, podczas gdy łatwo rozpuszczalny kwaśny szczawian 10-2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1'-fenotiazyny wyosabia się dopiero przez zageszczenie.

Również z roztworu kwaśnego szczawianu 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1') - fenotiazyny można wyosobnić wolną zasadę, którą znowu przeprowadzić można w czysty kwaśny szczawian za pomocą kwasu szczawowego w rozpuszczalnikach takich jak izopropanol, aceton i tym podobne.

Tabela 3 przedstawia zasadnicze różnice rozpuszczalności kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 1 i o wzorze 2.

Tabela 3

Rozpuszczalnik	Temperatura	Rozpuszczalność w %	
		kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 1	kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 2
metanol	65°	0,6	50
metanol	50°	0,3	16
metanol	20°	0,3	7,75
etanol	78°	1,5	16
etanol	20°	poniżej 0,3	2,0
woda	100°	1,8	100
woda	20°	0,2	2,5
metanol/woda (1 : 1)	20°	0,2	7,75

Przez wytrącanie kwasem szczawowym z ciemnej, surowej, niedestylowanej mieszaniny zasad, samorzutnie krystalizuje kwaśny szczawian izomeru o wzorze 1, o wysokim stopniu czystości, o temperaturze topnienia bez dalszego przekrystalizowania 214—216°C, a po przekrystalizowaniu praktycznie bez strat (do czego nadają się najlepiej rozcieńczone wodne roztwory słabych kwasów organicznych), temperatura topnienia czystego kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 1 wynosi 216—218°. Jest to sól biała lub kremowa, która jest odporna na zewnętrzne wpływy utleniające powietrza i zawartą w nim wilgotność. Wskutek małej rozpuszczalności w rozpuszczalnikach oraz łatwości krystalizowania, sól tę otrzymuje się ze znaczną w porównaniu ze znanymi sposobami, wydajnością.

Wydajności kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 1 wynoszą przeciętnie 72—74% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na fenotiazynę. Z ługów macierzystych można z łatwością uzyskać bezbarwny kwaśny szczawian izomeru o wzorze 2, o temperaturze topnienia 150—160°C z wydajnością 18—20% teoretycznej w przeliczeniu na fenotiazynę. Zarówno kwaśny szczawian izomeru o wzorze 1, jak również kwaśny szczawian izomeru o wzorze 2 nie były dotychczas opisane. Otrzymane z kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 1 i z kwaśnego szczawianu izomeru o wzorze 2 wolne zasady są tak czyste, że bez trudności można je stosować do otrzymywania innych soli. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do izomeru o wzorze 2, którego dotychczas znana jest tylko sól kwasu solnego, nie wykazująca w stanie zanieczyszczonym tendencji do tworzenia soli krystalicznych.

Izomer fenotiazyny o wzorze 2 otrzymany sposobem według wynalazku tworzy krystaliczne sole z kwasami nieorganicznymi takimi jak HCl lub z kwasami organicznymi takimi jak kwas malonowy, kwas szczawowy, kwas salicylowy i tym podobne. Z chlorowcami alkilowymi lub z siarczanami dwualkilowymi izomer ten tworzy krystaliczne czwartorzędowe sole:

	temperatura topnienia
chlorowodorek	197—199°
malonian	118—120°
szczawian	158—160°
salicylan	152—154°
metylosiarczan	197—198°
metylojodek	241—242°
etylosiarczan	165—167°

Dla porównania podano poniżej temperatury topnienia soli izomeru o wzorze 1:

HCl (chlorowodorek izomeru o wzorze 1, temperatura topnienia 224—226°),

HBr (bromowodorek izomeru o wzorze 1, temperatura topnienia 228—230°),

HJ (jodek izomeru o wzorze 1, temperatura topnienia 246—249°),

H₃PO₄ (fosforan izomeru o wzorze 1, temperatura topnienia 208—211°),

powiada 96% wydajności teoretycznej. Po 24 godzinym odstaniu wykrystalizowuje czysty kwaśny szczawian izomeru o wzorze 2 w ilości 52 g = 80% wydajności teoretycznej (temperatura topnienia 155—157°).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania izomerów 10-(2-dwumetyloamino-2-metyloetylo-1)-fenotiazyny z ich mieszanin powstałych przy kondensacji fenotiazyny z chlorkiem 2-dwumetyloaminoizopropylowym lub z innych mieszanin obu izomerów,

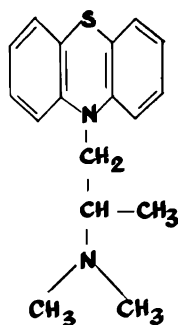
5

10

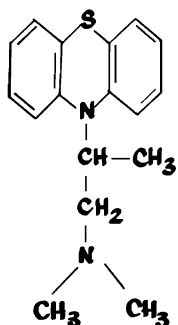
15

znamienny tym, że mieszaniny zawierające 10-(2 - dwumetyloamino-2-metyloetylo-1)-fenotiazynę i 10-(2-dwumetyloamino-1-metyloetylo-1)-fenotiazynę w dowolnym stosunku, poddaje się reakcji z wodnymi, alkoholowymi, wodno-alkoholowymi lub innymi organiczno-wodnymi rozтворami kwasu szczawowego, w stosunku molowym 1:1 lub korzystnie z nadmiarem kwasu szczawowego, po czym utworzony kwaśny szczawian izomerów poddaje się frakcjonowanej krystalizacji.

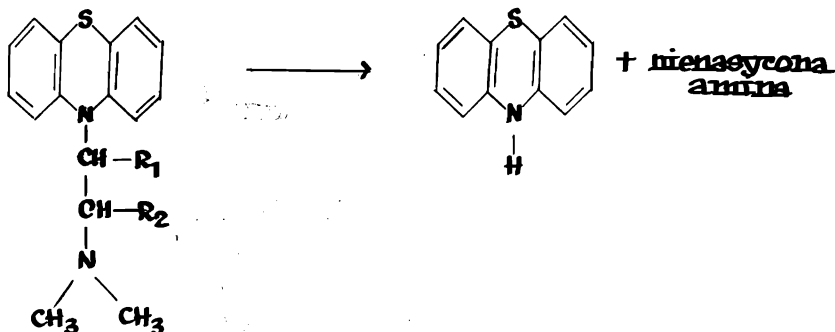
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się kwas szczawowy w nadmiarze odpowiadającym około 50% ilości stechiometrycznej.



WZÓR 1



WZÓR 2



SCHEMAT 1.