

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59086

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Kl. 12 p, 4/05

Zgłoszono: 24. II. 1966 (P 113 157)

Pierwszeństwo: 15. XI. 1965
Niemiecka
Republika
Demokratyczna

MKP C 07 d 93/44

Opublikowano: 28. II. 1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Helmut Wunderlich, Andreas Stark

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka
Republika Demokratyczna)Sposób wyodrębniania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metylo-
etylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wyodrębniania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny o wzorze 1 lub jej soli z mieszaniny zawierającej obok związku o wzorze 1 jego izomer 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-(9,9-dwuketofenotiazynę o wzorze 2. Związek o wzorze 1, w przeciwieństwie do związku o wzorze 2, ze względu na silne działanie przeciwhistaminowe posiada duże zastosowanie w lecznictwie. Znany sposób otrzymywania związku o wzorze 1 polega na utlenianiu 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny przez kilka stopni pośrednich, a mianowicie odmetylowywanie za pomocą chloromrówczanu, utlenianie uzyskanego karbaminianu do odpowiadającego mu dwutlenku, rozszczepianie utlenionego karbaminianu na 10-(2'-metyloamino-2'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazynę i metylowanie otrzymanego produktu.

Sposób ten posiada jednak tę wadę, że jako produkt wyjściowy stosuje się uszlachetniony środek leczniczy i wielostopniowość procesu pociąga za sobą znaczne straty.

Znana jest także kondensacja 9,9-dwuketofenotiazyny bezpośrednio z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem. W wyniku tej reakcji nie otrzymuje się jednak jednorodnego produktu końcowego, lecz mieszaninę zasad zawierającą nie tylko związek o wzorze 1, ale także związek o wzorze 2.

Mieszaniny zasad powstającej przez kondensację 9,9-dwuketofenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-

2

chloropropanem o nieznannej dotychczas zawartości obu izomerów nie można stosować do celów leczniczych, gdyż stoi temu na przeszkodzie różne działanie składników.

5 Celem wynalazku jest opracowanie sposobu, który pozwoliłby otrzymać związek o wzorze 1 w stanie czystym z mieszaniny związków o wzorze 1 i o wzorze 2, otrzymanej przez kondensację dwuketofenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem.

10 Stwierdzono, że otrzymaną na przykład w wyniku kondensacji 9,9-dwuketofenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem mieszaninę 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny po przeprowadzeniu w sole z kwasami mineralnymi lub organicznymi można łatwo rozdzielić przez frakcjonowaną krystalizację na składniki wyraźnie odróżniające się pod względem chemicznym i fizycznym.

20 Według wynalazku na wyżej wspomnianą mieszaninę zasad w roztworze acetonu albo octanu etylu działa się gazowym chlorowodorem i otrzymuje mieszaninę soli, którą drogą frakcjonowanej krystalizacji z rozpuszczalników organicznych lub organiczno-wodnych rozszczepia się na część trudno- i łatwo- rozpuszczalną. Trudnorozpuszczalny składnik jest związkiem o wzorze 1. Podobne wyniki otrzymuje się, jeżeli zamiast chlorowodoru stosuje się do wytworzenia soli inne

kwasy jak kwas salicylowy, pikrynowy, szczawio-
wy, dwubenzoilowinowy lub bromowodorowy.

W poniższej tablicy podano temperaturę topnie-
nia soli związku o wzorze 1 i o wzorze 2.

Sól	Temperatura topnienia soli związku	
	o wzorze 1	o wzorze 2
Chlorowodorek	265—268°C	234—235°C
Szczawian	200—203°C	181—182°C
Dwubenzoilowi- nian	168—169°C	148—149°C
Dwu-p-toluiło- winian	179—181°C	175—177°C
Winian	194—197°C	183—185°C
Pikrynian	211—213°C	209—211°C

Z soli otrzymanych przez frakcjonowaną krysta-
lizację można otrzymać przez zalkalizowanie oby-
dwie zasady izomeryczne, które w przeciwieństwie
do poprzedniej mieszaniny zasad wyróżniają się
ostro występującymi temperaturami topnienia czy
wrzenia. Otrzymaną w czystej postaci 10-(2'-dwu-
metryloamino-2'-metryloetylo-1')-9,9-dwuketofeno-
tiazynę można następnie przeprowadzić w fizjolo-
gicznie tolerowaną sól z nieorganicznym albo orga-
nicznym kwasem. Można również sól otrzymaną
drogą frakcjonowanej krystalizacji przekrystalizo-
wać ponownie, celem otrzymania czystej soli 10-
-(2'-dwumetyloamino-2'-metryloetylo-1')-9,9-dwu-
ketofenotiazyny do użytku leczniczego.

Badanie budowy chemicznej związków o wzorze
1 i 2 wykazało, że wyodrębniony sposobem według
wynałazku związek o wzorze 1 odpowiada pod
względem chemicznym i fizycznym dwutlenkowi
10-(2'-dwumetyloamino-2'-metryloetylo-1')-fenotia-
zyny, który otrzymuje się przez utlenianie 10-
-(2'-dwumetyloamino-2'-metryloetylo-1')-fenotiazyny.
Związek o wzorze 2 natomiast odpowiada dwu-
tlenkowi 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metryloetylo-1')-
fenotiazyny, który powstaje przez utlenianie 10-
-(2'-dwumetyloamino-1'-metryloetylo-1')-fenotiazyny
w stanie czystym.

Stwierdzono, że w wyniku kondensacji 9,9-dwu-
ketofenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropro-
panem zawsze powstają obydwa izomery, przy
czym ilość związku o wzorze 1 wynosi około 70%,
a związku o wzorze 2 około 30%.

Przykład. 1 mol (232 g) 9,9-dwuketofenotia-
zyny w 2 litrach toluenu ogrzewa się mieszając
na wrzącej łaźni wodnej z 5 molami (200 g) wodo-
rotlenku sodowego i wkrapla w ciągu 30 minut
ciepły roztwór 180 g (ca 1,15 mola) chlorowodoru
2-dwumetyloamino-1-chloropropanu w 80 ml wo-
dy. Pieniącą się mieszaninę reakcyjną miesza się
w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzącej łaźni
wodnej. Po oziębieniu, mieszając, wlewa się 1 litr
wody i oddziela dwie warstwy. Faza toluenowa
zawiera mieszaninę zasad powstałą przez konden-
sację. Wytrząsa się ją dwukrotnie z 500 ml każdo-
razowo 2-n kwasu octowego, który odrzuca się.

Zakwaszony kwasem octowym wodny roztwór
po przefiltrowaniu przez filtr G 4 alkalizuje się
stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Bia-

ły, częściowo oleisty osad rozpuszcza się w tolu-
enie, roztwór suszy się nad siarczanem sodowym,
oddziela od środka osuszającego i zateża do sucha
pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się około 300 g mieszaniny zasad, co
stanowi 95% wydajności teoretycznej w odniesie-
niu do dodanej 9,9-dwuketofenotiazyny. 300 g otrzy-
manej mieszaniny zasad rozpuszcza się w 2500 ml
acetonu, przesącza i klarowny przesącz ochładzając
nasyca suchym gazowym chlorowodorem do warto-
ści pH = 3. Otrzymany osad odsysa się, przemycwa
świeżym acetonem i suszy. Otrzymuje się 270 g
produktu o temperaturze topnienia 240—245°C.

270 g otrzymanego chlorowodoru poddaje się
frakcjonowanej krystalizacji z 3200 ml acetonu
z dodatkiem węgla aktywnego. Po ochłodzeniu kry-
stalizuje 165 g 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metrylo-
etylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny. Chlorowodorek
posiada temperaturę topnienia 259—262°C (61%),
a po ponownym przekrystalizowaniu z metanolu
temperatura topnienia wynosi 265—268°C.

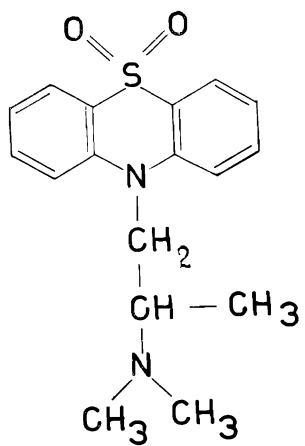
Metanolowy ług macierzysty odparowuje się do
sucha na łaźni parowej i lepka pozostałość wytrzą-
sa się z acetonem. Następuje przy tym krystaliza-
cja. Po odsączeniu kryształów otrzymuje się
83 g = 30,7% chlorowodoru 10-(2'-dwumetyloami-
no-1'-metryloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny o tem-
peraturze topnienia 229—231°C, który po przekry-
stalizowaniu z 550 ml mieszaniny izopropanolu
i metanolu (1:1) posiada temperaturę topnienia
234—235°C.

50 g chlorowodoru 10-(2'-dwumetyloamino-2'-
metryloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny miesza się
z 200 ml wody i do otrzymanej zawiesiny dodaje
20% roztworu NaOH do wyraźnej alkalicznej re-
akcji. Otrzymaną w stanie stałym zasadę o zabar-
wieniu białym wytrząsa się z toluenem, suszy nad
Na₂SO₄ i oddestylowuje do sucha pod zmniejszo-
nym ciśnieniem. Pozostałość w stanie stałym
w ilości 42 g 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metrylo-
etylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny przekrystalizowuje
się ze 160 ml bezwodnego alkoholu. Otrzymuje się
33 g czystego produktu o temperaturze topnienia
128—130°C.

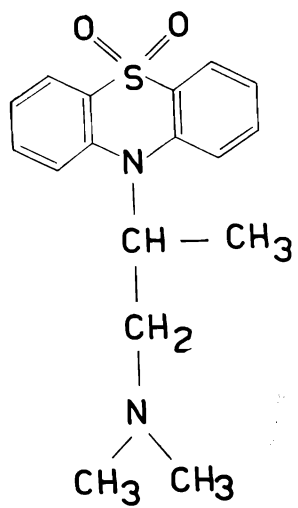
Otrzymaną 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metrylo-
etylo-1')-9,9-dwuketofenotiazynę rozpuszcza się w ace-
tonie w stosunku 1:10 i ochładzając nasyca
suchym gazowym chlorowodorem do wartości
pH = 3. Otrzymany chlorowodorek jest bezbarwny,
krystaliczny o temperaturze topnienia 266—268°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania 10-(2'-dwumetyloamino-
2'-metryloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny o wzo-
rze 1 lub jej soli, z mieszaniny związku o wzorze 1
i związku o wzorze 2, **znamienny tym**, że na mie-
szaninę tę działa się organicznym lub nieorganicz-
nym kwasem i otrzymaną mieszaninę soli rozdzie-
la się drogą frakcjonowanej krystalizacji w orga-
nicznych albo organiczno-wodnych rozpuszczalni-
kach, po czym otrzymaną sól związku o wzorze 1
przeprowadza się ewentualnie w wolną zasadę
i ewentualnie zasadę tę przeprowadza się w sól
z tolerowanym fizjologicznie kwasem organicznym
lub nieorganicznym.



WZÓR 1



WZÓR 2