



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.09.73 (P. 165320)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

MKP C07d 53/06

Int. Cl.²
C07D 243/20

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Bogumiła Krawczyńska, Bogdan Morawski,
Romualda Chojnacka

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania niehigroskopijnego chlorowodoru chlorodiazepoksydu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania niehigroskopijnego chlorowodoru chlorodiazepoksydu. Produkt charakteryzujący się własnościami niehigroskopijnymi służy do wytwarzania trwałych form farmaceutycznych leku o działaniu psychotropowym.

Znany sposób wytwarzania krystalicznego chlorowodoru chlorodiazepoksydu o własnościach niehigroskopijnych polega na krystalizacji wytworzonego uprzednio chlorowodoru z roztworu metanowego w podwyższonej temperaturze w ciągu 24 godzin. Produkt otrzymany tą metodą nie jest też jednorodny pod względem struktury krystalograficznej. Część produktu występuje w postaci odmiany o właściwościach higroskopijnych, co w konsekwencji prowadzi do powstawania zanieczyszczeń w wyniku postępującego rozkładu hydrolitycznego chlorowodoru chlorodiazepoksydu. Wydajności krystalizacji są niskie i wynoszą rzędu 10—15%.

Stwierdzono, że można wytworzyć chlorowodorek chlorodiazepoksydu w postaci odmiany polimorficznej o właściwościach niehigroskopijnych z wysoką wydajnością.

Sposobem według wynalazku chlorowodorek chlorodiazepoksydu o właściwościach niehigroskopijnych wytwarza się na drodze krystalizacji chlorowodoru chlorodiazepoksydu z roztworu dwuskładnikowego alkohol-keton alifatyczny w temperaturze w zakresie od 42 do 70°C i wyodrębnia powstały

2

produkt w podwyższonej temperaturze o podanym zakresie.

Sposobem według wynalazku wytwarza się chlorowodorek chlorodiazepoksydu w postaci kryształów o układzie trójskośnym bez zanieczyszczeń kryształami o innym układzie krystalograficznym i z wydajnością powyżej 80%. Produkt wytworzony tym sposobem charakteryzuje się wysoką trwałością, nie posiada zanieczyszczeń i jest szczególnie przydatny do wytwarzania form farmaceutycznych takich jak kapsułki, ampułki i fiołki.

Poniższe przykłady wyjaśniają sposób postępowania.

Przykład I. Osad chlorowodoru chlorodiazepoksydu otrzymany z 250 g zasady chlorodiazepoksydu (4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-2-metyloamino-3H-1,4-benzodwiazepiny) rozpuszcza się w 800 ml etanolu w temperaturze 50°C i sączy przez filtr. Przesącz ogrzewa się do temperatury 50°C i przy mieszaniu dodaje się 7,5 l bezwodnego acetonu w temperaturze 46—48°C w ciągu około 3 godzin. Mieszaninę etanolowoacetonową miesza się w temperaturze 46—48°C w ciągu 2 godzin, a następnie sączy się wytworzony produkt w warunkach izotermicznych w temperaturze nie niższej niż 42°C. Wydzielony osad chlorowodoru chlorodiazepoksydu suszy się w suszarni próżniowej w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem nad warstwą pięciotlenku fosforu. Otrzymuje się 230 g niehigroskopijnego chlorowodoru chlorodiazepoksydu

o temperaturze topnienia 216—218°C, co stanowi 82% wydajności teoretycznej. Otrzymany produkt badany metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie bezwodny alkohol etylowy—octan etylu (1:24) nie wykazuje obecności 2-amino-5-chlorobenzofenonu.

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez zawieszenie 250 g 4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-2-metyloamino-3H-1, 4-benzodwiazepiny w 625 ml bezwodnego alkoholu etylowego i dodanie około 375 ml 10% roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu etylowym w temperaturze 20—25°C do pH o wartości 2,5. Zawiesinę miesza się w ciągu 1 godz. w temperaturze 20°C, a następnie osad oddziela się przez filtrację.

Przykład II. 10 g chlorowodoru chlorodiazepoksydu rozpuszcza się w 40 ml bezwodnego metanolu przez ogrzanie do temperatury 46°C. Do mieszanego roztworu o temperaturze 46°C dodaje się 500 ml metyloetyloketonu utrzymując temperaturę w granicach 46—48°C. Po dodaniu metyloetyloketonu mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 46—48°C w ciągu 30 min. Wytworzony osad sący się w warunkach izotermicznych w temperaturze nie niższej niż 42°C i suszy się w suszarni próżnio-

wej w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem nad warstwą pięciotlenku fosforu. Otrzymuje się 9,3 g niehigroskopijnego chlorowodoru chlorodiazepoksydu o temperaturze topnienia 216—218°C, co stanowi 83,5% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

- 10 1. Sposób wytwarzania niehigroskopijnego chlorowodoru chlorodiazepoksydu drogą krystalizacji, **znamienny tym**, że chlorowodorek chlorodiazepoksydu krystalizuje się z dwuskładnikowego układu rozpuszczalników zawierającego niższy alkohol alifatyczny oraz keton alifatyczny w podwyższonej temperaturze w zakresie 42—70°C, korzystnie 46—48°C i wyodrębnia wytworzony produkt w temperaturze nie niższej niż 42°C.
- 15 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako niższy alkohol alifatyczny stosuje się alkohol o 1—4 atomach węgla, korzystnie etanol.
- 20 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako keton alifatyczny stosuje się aceton, keton metylo-etylowy, keton dwuetylowy, korzystnie aceton.
- 25