



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211088

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 335/20

(22) Přihlášeno 12 08 80
(21) (PV 5544-80)

(40) Zveřejněno 30 04 81

(45) Vydáno 15 05 84

(75)

Autor vynálezu

SAPARA VOJTĚCH dr., UVÍZLOVÁ HELENA, MAYER JIŘÍ ing., OLOMOUČ

(54) Způsob přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thiaxanthenu

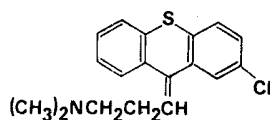
Způsob přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu se vztahuje k výrobě farmaceutických substancí.

Vynález řeší nový způsob přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu, meziprojektu výroby neuroleptika Chlorprothixenu.

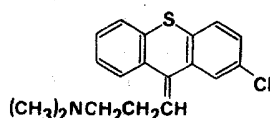
Nový postup je založen na provedení hydratace a dehydratace zpětných bází s obsahem cis- a trans-izomerů 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu a/nebo 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thiexanthidrolu působením minerálních kyselin za přítomnosti rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem 6 až 8 atomů uhlíku, s výhodou za přítomnosti toluenu.

Použité rozpouštědlo se po reakci použije na extrakci produktu z reakčního prostředí.

Sloučeninu vyjadřuje strukturní vzorec



Vynález se týká způsobu přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thiaxanthenu strukturního vzorce



Trans-izomer 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu je vysoce účinné psychofarmakum s centrálně tlumivým účinkem. Ve formě hydrochloridu je znám pod obchodním názvem Chlorprothixen.

Účinný trans-izomer se připravuje tak, že na směs bází sirupovité konzistence s obsahem cis- a trans-izomerů 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu (dále zpětná báze) se přímo působí silnou minerální kyselinou a zpětná báze se zčásti hydratuje na 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thiaxanthanol (dále karbinol).

Takto v reakci vzniklý karbinol se pak může obohatit přidávkem čistého karbinolu a po následné dehydrataci zředěnou minerální kyselinou vzniká směs cis- a trans-izomerů. K reakci je samozřejmě možno použít i samotného karbinolu. Z výsledné reakční směsi se provede izolace produktu a krystalizací z vhodné směsi rozpouštědel se získá požadovaný trans-izomer (čs. autorské osvědčení č. 198 338).

Z matečných louhů se po krystalizaci získá zpětná báze, která se opakováním postupu využije pro další přípravu žádaného produktu. Výtěžek trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu vztažen na množství do reakce přidávaného čistého karbinolu je udáván ve výši 57 % teorie (čs. patent 132 068).

Uvedený postup přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu neposkytuje však konstantní výtěžky a udávaná výtěžnost 57 % teorie je relativně nízká.

Příčinou těchto nedostatků je nehomogenní rozpouštění medovité zpětné báze v poměrně koncentrované silné minerální kyselině. Za těchto podmínek vznikají pryskyřičnaté látky a tyto i po delším čase brání dokonalému proreagování reakční směsi.

Nedokonalá hydratace zpětné báze je pak příčinou, že po dokončení procesu a odkrystalování požadovaného izomeru získává se z matečných louhů více zpětné báze na úkor žádaného produktu. Tato zpětná báze se musí znovu zpracovávat, narůstá spotřeba surovin i mzdových nákladů.

Při dosavadním způsobu provádění reakce dochází kromě toho k lokálnímu přehřívání za vzniku degračních látek, které rovněž snižují výtěžek požadovaného produktu a zhoršují jeho kvalitu.

Další nevýhodou dosavadního postupu přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu je použití petroletheru pro extrakci produktu z reakční směsi (čs. patent 132 068).

Poměrně malá rozpustnost produktu v petroletheru vyžaduje zvýšené množství rozpouštědla a často dochází ke tvorbě emulzí při dělení fází. Používání velkého množství tohoto rozpouštědla zvyšuje stupeň nebezpečí požáru a výbuchu v provozním měřítku a kromě toho při regeneraci nízkovroucího rozpouštědla vznikají značné ztráty.

Nově bylo zjištěno, že uvedené nevýhody stávajícího postupu odstraňuje provedení hydratace zpětné báze a rovněž dehydratace karbinolu v ochranné toluenové fázi. Kromě toluenu lze též s obdobným efektem použít i benzen nebo xylenu.

Podstatou postupu je tedy příprava trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-thiaxanthenu působením minerálních kyselin s výhodou kyseliny sírové na směs vratných bází s obsahem cis- a trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu a/nebo 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thiaxanthidrolu, vyznačený tím, že se reakce provádí za přítomnosti rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem 6 až 8 atomů uhlíku, s výhodou za přítomnosti toluenu a dané rozpouštědlo se po skončení reakce použije na extrakci produktu z reakčního prostředí.

Provedením hydratace a dehydratace v ochranné fázi aromatických uhlovodíků s počtem 6 až 8 atomů uhlíku zvyšuje výtěžek reakce, zamezuje vzniku degradačních látek i lokálnímu přehřívání.

Uvedený postup rovněž zlepšuje dehydrataci samotného karbinolu. Dehydrataci je možno provést za kratší čas a při nižší teplotě (85 až 87 °C), což přináší úsporu energetických nákladů.

Postup podle vynálezu usnadňuje i fázi izolace směsi izomerů 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu, neboť tento produkt je dobře rozpustný v aromatických uhlovodících a na extrakci je možné použít menší objem těchto rozpouštědel ve srovnání s petrol-etherem.

Pouhým oddestilováním aromatického uhlovodíku z extraktu vznikne bezvodý odparek, který je možno ihned použít k odkrystalování žádaného izomeru.

Tím, že reakce probíhá v homogenním prostředí a výtěžky jednotlivých šarží jsou stabilizované, je možno podle nového postupu upravit poměry zpětné báze ku podávanému čistému karbinolu tak, že zpětná báze z matečných louhů z předchozí operace je právě ve výši násady pro příští operaci. Tímto dosahuje nový způsob přípravy podstatně vyšších výtěžků žádaného izomeru (82 % teorie).

P ř í k l a d

Do jednolitrové tříhrdlé baňky opatřené míchadlem, zpětným chladičem, teploměrem a dělicí nálevkou je předloženo 160 g 65% kyseliny sírové.

Za míchání je při teplotě 30 °C přikapáván roztok 40 g zpětné báze v 160 ml toluenu. Po ukončeném přikapávání se reakční směs po dobu 1 h míchá při teplotě 40 °C. Po této době je k reakční směsi připuštěno 320 ml vody a přidáno 9 g čistého karbinolu.

Reakční směs se po dobu 1 hodiny zahřívá k refluxu (teplota 85 až 87 °C uvnitř). Po této době se reakční směs ochladí na 20 °C a zalkalizuje na pH 10 čpavkovou vodou. Toluénová vrstva se po ustátí oddělí a oddestiluje na odparek. Odparek se zkrystaluje ze směsi ethylacetát-petrolether 1:1 a získá se 7 g vyhovujícího trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu (82,4 % teorie), t. t. 94 až 97 °C, obsah cis-izomeru 0,5 až 1 %.

Zpracováním matečných louhů se získá 40 g zpětné báze, kterou lze použít pro další násadu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy trans-izomeru 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu působením minerální kyseliny s výhodou kyseliny sírové na směs vratných bází s obsahem cis-

a trans-izomerů 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)thiaxanthenu a/nebo 2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyl)thiaxanthidrolu, vyznačený tím, že se reakce provádí za přítomnosti rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků s počtem 6 až 8 atomů uhlíku, s výhodou za přítomnosti toluenu, a v reakci přítomné rozpouštědlo se po skončení reakce použije na extrakci produktu z reakčního prostředí.