



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207214
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(22) Přihlášeno 04 05 79
(21) (PV 3065-79)

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 01 10 82

(75)

Autor vynálezu

PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing., OLOMOUC

(54) Způsob výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepinu, sloučeniny, která se zařadila svými příznivými účinky proti psychickým depresím mezi významná psychofarmaka.

Jsou známy různé postupy přípravy hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepinu dehydratací 11-(3-dimethylaminopropyl)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepin-11-olu (dále jen karbinol). Postupuje se například tak, že se z karbinolu připravuje dehydratací nejdříve báze konečného produktu a ta se pak převede dál neutralizací chlorovodíkem na příslušnou sůl – hydrochlorid [Gadient F. a spol., *Helv. chim. acta* 45, 1860 (1962); Belg. patent č. 607 503 (24. 8. 1961), Sandoz S. A.; Stach K. a spol., *Monatsh.* 93, 896 (1962)]. Byly též popsány postupy, v nichž se dehydratace karbinolu a neutralizace vzniklého dehydratovaného produktu provádí v jednom reakčním sledu působením vodného nebo ethanolického roztoku chlorovodíku v prostředí ethanolu nebo acetonu, přičemž se voda případně odstraňuje azeotropickou destilací s benzenem (československý patent č. 144 681). Předností posledně jmenované metody je, že odstraňuje nutnost izolace báze konečného produktu a že tedy znamená snížení počtu pracovních operací. Nevýhoda popsaného výrobního

způsobu je v tom, že zvolená směs organických rozpouštědel nedává předpoklady pro dosažení nejlepších výtěžků hned při první krystalizaci, a kromě toho je složitá, takže se z ní dají regenerovat jednotlivé složky jen s vynaložením vyšších provozních nákladů. Konečný efekt je též zhoršován značnou energetickou náročností, neboť pro chlazení krystalizační směsi jsou požadovány snížené teploty.

Nyní bylo nově zjištěno, že lze hydrochlorid 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepinu připravit dehydratací karbinolu účinkem vodného roztoku chlorovodíku ve vysokém výtěžku, ve vysoké čistotě a přitom jednoduchým a krátkým postupem, a to tak, že se chemická přeměna provede v prostředí aromatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, a alkoholu, vybraného ze skupiny zahrnující cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol, a isopropylalkohol, a vznikající voda se souběžně s chemickým dějem odstraňuje z reakční směsi azeotropickou destilací. Pokud jde o vzájemný poměr uvedených rozpouštědel, použije se na 5 až 25 objemových dílů aromatického uhlovodíku 1 objemový díl alkoholu. Proces odštěpování vody z karbinolu se vede při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, je velmi rychlý a prakticky je možno započít s odstraňováním vody – vzniklé jednak

207 214

reakcí a jednak vody pocházející z vodného roztoku chlorovodíku – ihned po dosažení teploty varu reakční směsi. Azeotropickou destilací se odstraní rovněž přebytečný chlorovodík. Proces je ukončen již před skončením oddestilování nežádoucích složek, netrvá zpravidla déle jak 2 hodiny, a už během destilace dochází obvykle k vyloučení produktu ze směsi rozpouštědel v krystalické formě. Volbou rozpouštědel je možno volit i teplotu, při níž azeotropická destilace a tím zároveň i reakce probíhají. Přednost vyšších teplot je v tom, že podstatně zkracují chemický děj, a že lze rychleji a dokonaleji odstranit z reakčního prostředí vedlejší těkavé produkty. Po ochlazení směsi na 20 °C a po krátké době krystalizace při této teplotě je možno produkt ihned odseparovat. Výtěžek prvního krystalického podílu je vysoký a činí obvykle 91 až 94 % teorie. Z matečných louhů se dají jednoduchým způsobem regenerovat jednotlivá rozpouštědla.

Při přípravě hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepinu dehydratací karbinolu podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se zahřeje k teplotě varu směs karbinolu, aromatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, alkoholu, vybraného ze skupiny zahrnující cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol a isopropylalkohol, a vodného roztoku chlorovodíku, a bezprostředně potom se z reakčního prostředí počne oddestilovávat ve formě azeotropických směsí voda. Vzájemný poměr použitého aromatického uhlovodíku a alkoholu se zvolí tak, aby na 5 až 25 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadl 1 objemový díl alkoholu. Zatímco se voda plynule odstraňuje, vrací se organická složka zpět do reakční směsi. Odštěpování vody z karbinolu probíhá velmi rychle a je ukončeno dříve, než je dokončeno destilační oddělení vody a dalších těkavých složek. Ke krystalizaci produktu z reakčního prostředí dochází zpravidla ke konci destilačního procesu nebo krátce po jeho ukončení po částečném ochlazení. Po skončení destilace se reakční směs ochladí na 20 °C, pak se ještě přibližně 1 hodinu při téže teplotě míchá. Preparativní postup je ukončen odsátím a promytím produktu a jeho usušením.

Následující příklady ilustrují ale nikterak ne-

omezují způsoby, kterými je možno podle tohoto vynálezu postupovat.

Příklad 1

120,0 g karbinolu (0,383 molu) se smísí s 1300 ml toluenu, 120 ml cyklohexanolu a 50 ml vodného roztoku chlorovodíku. Směs se zahřeje k teplotě varu a z reakčního prostředí se azeotropickou destilací odstraní voda a přebytečný chlorovodík. Ještě během destilace se vyloučí z reakčního prostředí produkt ve formě husté bílé suspenze. Po ukončení destilace se směs ochladí na 20 °C, při této teplotě se cca 1 h míchá a pak se produkt odsaje. Promyje se malými dávkami toluenu, například pětikrát po 30 ml. Nakonec se usuší do konstantní hmotnosti.

Výtěžek: 118,8 g; 0,358 molu; to odpovídá 93,5 % teorie.

Teplota tání: 226–228 °C.

Příklad 2

120,0 g karbinolu (0,383 molu) se smísí s 1300 ml toluenu, 90 ml n-butanolu a 70 ml vodného roztoku chlorovodíku. Dále se postupuje jako u příkladu 1.

Výtěžek: 117,5 g; 0,354 molu; to odpovídá 92,4 % teorie.

Teplota tání: 224–226 °C.

Příklad 3

120,0 g karbinolu (0,383 molu) se smísí s 1200 ml xylenu (směs uhlovodíků), 100 ml isobutylalkoholu a 60 ml vodného roztoku chlorovodíku.

Dále se postupuje jako u příkladu 1.

Výtěžek: 118,1 g; 0,356 molu; to odpovídá 93,0 % teorie.

Teplota tání: 223–226 °C.

Příklad 4

120,0 g karbinolu (0,383 molu) se smísí s 1200 ml xylenu, 150 ml isopropylalkoholu a 50 ml vodného roztoku chlorovodíku.

Dále se postupuje jako u příkladu 1.

Výtěžek: 116,5 g; 0,351 molu; to odpovídá 91,6 % teorie.

Teplota tání: 223–225 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepinu dehydratací 11-(3-dimethylaminopropyl)-6, 11-dihydrodibenzo/b, e/thiepin-11-olu účinkem vodného roztoku chlorovodíku vyznačený tím, že se reakce provede v prostředí aromatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, a alkoholu, vybraného ze skupiny

zahrnující cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol a isopropylalkohol, při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, v níž na 5 až 25 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadá 1 objemový díl alkoholu, přičemž se voda a přebytečný chlorovodík z reakčního prostředí odstraní azeotropickou destilací probíhající souběžně s chemickým pochodem.