



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210018

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

/22/ Přihlášeno 24 07 79
/21/ /PV 5156-79/

(40) Zveřejněno 31 10 80

(45) Vydáno 15 07 82

(75)

Autor vynálezu

PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing., OLOMOUC

(54) Způsob přípravy lékopisně čistého hydrochloridu 11-(3-dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu

Vynález se týká průmyslové výroby lékopisně čisté substance s ataraktickou a anti-depresivní účinností. Jeho cílem je zlepšení účinnosti doposud známých čisticích metod a zároveň snížení materiálových nákladů ve výrobě. Podstata vynálezu spočívá v krystalizaci surového nebo znečištěného produktu ze směsi organických rozpouštědel. Při výrobě se postupuje tak, že se rozpouštění surové látky provede ve směsi toluenu s methanolem v objemových poměrech 6 : 1 až 15 : 1 při teplotě varu uvedených směsí a nerozpustné podíly se odfiltrují. Filtrát se pak obohatí přídavkem alkoholu, vybraného ze skupiny zahrnující cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol, isopropylalkohol a ethanol, přičemž množství tohoto přídavku, vztažené na množství použitého toluenu, činí 3 až 25 %. Ze vzniklé směsi rozpouštědel se pak methanol odstraní destilací za normálního tlaku. Lékopisně čistý produkt krystaluje ze zbylé směsi rozpouštědel zpravidla v průběhu destilace. Po jednodinové krystalizaci při 20 °C je možno produkt odseparovat. Promyje se čistým toluenem a vysuší při 70 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek činí 93 až 96 %.

Vynález se týká přípravy lékopisně čistého hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu, thymoleptika a antidepresiva známého pod synonymními názvy dosulepin hydrochlorid, dothiepin hydrochlorid nebo prothiaden. Vynález najde uplatnění především při průmyslové výrobě uvedené substance, a to na konci mnohastupňové syntézy ve fázi závěrečného čištění surového produktu.

Podstatou známých starších způsobů čištění surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu je krystalizace ze směsi organických rozpouštědel, jejíž jednou složkou je ethanol a dalšími složkami jsou například chlorovaná rozpouštědla, alifatické uhlovodíky, ketony nebo estery. Společným nedostatkem těchto stupňů je, že se jim nedaří spolehlivě odstraňovat ze surového nebo už jinak předčištěného produktu všechny příměsi a chemické nečistoty. Kromě toho se tyto postupy nevyznačují příliš dobrou výtěžností.

Novější postup čištění surového produktu podle čs. autorského osvědčení č. 204103 "Krystalizace 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu-hydrochloridu" /Kugler R./, založený na krystalizaci ze směsi n-butanolu a acetonu, uvedené nedostatky již nemá, z hlediska nákladovosti procesu se však oproti uvedeným postupům výrazně neodlišuje.

Od předchozích postupů čištění surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu se odlišuje jak způsobem provedení, tak i výsledným efektem postupu přípravy lékopisně čistého produktu podle tohoto vynálezu. Je založen na krystalizaci ze směsi organických rozpouštědel a postupuje se podle něho tak, že se rozpouštění surové látky provede ve směsi toluenu s methanolem v objemových poměrech 6:1 až 15:1 při teplotě varu použité směsi a nerozpustné podíly se odfiltrují.

Je výhodné spojit tuto filtraci s odbarvením roztoku pomocí aktivního uhlí. K filtrátu se pak přidá přídavek alkoholu vybraného ze skupiny zahrnující cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol, isopropylalkohol a ethanol, a to v množství 3 až 25 % na množství použitého toluenu, a ze vzniklé směsi rozpouštědel se nyní destilací za normálního tlaku odstraní methanol ve formě azeotropické směsi s toluenem.

Lékopisně čistý produkt krystaluje ze zbylé směsi rozpouštědel zpravidla již v průběhu destilace. Po jejím ukončení se směs ochladí na 20 °C a po jednodinovém míchání při této teplotě se produkt odsaje. Promyje se malým množstvím filtrovaného toluenu a vysuší při 70 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek se pohybuje od 93 do 96 %.

Tento základní postup lze pozměnit tak, že se alkohol ze skupiny uvedených alkoholů může přidat ke směsi toluenu s methanolem už na začátku operace při rozpouštění produktu určeného k přečištění.

Postup přípravy lékopisně čistého hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu podle tohoto vynálezu je velmi jednoduchý a po aparaturní stránce k němu postačí běžné zařízení. Jeho největší předností oproti jiným postupům je, že dává vlivem specifického složení krystalizační směsi dostatečně vysoké výtěžky již u prvního krystalizačního podílu, takže pak není nutno zpracovávat vyšší podíly produktu. S tím souvisí, že poskytuje možnost dosáhnout při výrobě relativně drahé substance významných úspor materiálových, mzdových i energetických.

Je rovněž výhodný z hlediska možnosti používat levná a běžně dostupná rozpouštědla.

Přitom kvalita produktu odpovídá po všech stránkách lékopisným požadavkům. Při průmyslové aplikaci se uplatní jeho rychlost a nenáročnost na chladicí energii, protože krystalizace se provádějí při teplotě místnosti. Volbou a složením krystalizační směsi je také u tohoto postupu dosaženo vysoké pracovní spolehlivosti, která vylučuje možnost předčasného zakrystalizování během filtrace.

Bližší podrobnosti vysvitnou z příkladů. Tyto příklady pouze ilustrují, ale nikterak neomezuji způsoby, podle kterých lze podstatu tohoto vynálezu využívat.

P ř í k l a d 1

100,0 g surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu a 90 ml methanolu. Přidá se 5 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. K filtrátu se pak přidá 50 ml cyklohexanolu a za normálního tlaku se oddestiluje ze směsi rozpouštědel methanol ve formě binární směsi toluen-methanol s teplotou varu 63,8 °C. K vykřystalování produktu dochází zpravidla již před destilací v průběhu vyhřívání, někdy až při destilaci. Proces destilace se ukončí, jakmile teplota par vystoupí přibližně na 105 °C. Objem destilátu činí obvykle 130 až 140 ml. Vytvořená suspenze produktu v rozpouštědlech se ochladí na 20 °C a při této teplotě se míchá ještě 1 hodinu. Produkt se odsaje, promyje toluenem a vysuší při 70 °C. Čistota produktu odpovídá lékopisným požadavkům, například lékopisu ČsL 3. Výtěžek : 95,9 g; 95,9 %.

P ř í k l a d 2

100,0 g surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu a 90 ml methanolu. Přidá se 6 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. K filtrátu se pak přidá 60 ml n-butanolu a pokračuje se dál shodně jako u příkladu 1. Výtěžek : 94,5 g; 94,5 %.

P ř í k l a d 3

100,0 g surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu a 100 ml methanolu. Přidá se 5 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. K filtrátu se pak přidá 70 ml isobutylalkoholu a pokračuje se dál shodně jako u příkladu 1. Výtěžek : 93,9 g; 93,9 %.

P ř í k l a d 4

100,0 g surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu a 95 ml methanolu. Přidá se 5 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. K filtrátu se pak přidá 60 ml isopropylalkoholu a pokračuje se dál shodně jako u příkladu 1. Výtěžek : 94,8 g; 94,8 %.

P ř í k l a d 5

100,0 g surového hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo-

/b,e/thiepinu se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu a 100 ml methanolu. Přidá se 6 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. K filtrátu se pak přidá 60 ml ethanolu a za normálního tlaku se oddestiluje ze směsi rozpouštědel methanol ve formě binární směsi s toluenem. K ostrému oddělení nízkovroucí frakce se použije piněná kolona asi 30 cm dlouhá. K vykrystalování produktu dochází v okamžiku, kdy je z prostředí již převážná většina methanolu odstraněna. Po ukončení destilace se pokračuje dál shodně jako u příkladu 1. Výtěžek; 93,1 g; 93,1 %.

P ř í k l a d 6

100,0 g hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden/-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu s obsahem malých množství nečistot se rozpustí za varu ve směsi 1000 ml toluenu, 90 ml methanolu a 60 ml cyklohexanolu. Přidá se 6 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a nálevka se promyje směsí 150 ml toluenu a 10 ml methanolu. Z filtrátu se za normálního tlaku oddestiluje methanol ve formě binární směsi s toluenem, a pak se pokračuje dál shodně jako u příkladu 1. Výtěžek : 93,1 g; 93,1 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy lékopisně čistého hydrochloridu 11-/3-dimethylaminopropyliden-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepinu krystalizací surového produktu, vyznačený tím, že se surový produkt rozpustí ve směsi toluenu s methanolem v objemových poměrech 6:1 až 15:1 za varu, nerozpustný podíl se odfiltruje, filtrát se obohatí o přísadek alkoholu vybraného ze skupiny zahrnující

cyklohexanol, n-butanol, isobutylalkohol, isopropylalkohol a ethanol v množství 3 až 25 %, vztaženo na použité množství toluenu, a ve vzniklé směsi se provede krystalizace oddestilováním methanolu za normálního tlaku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se obohacení alkoholem provádí před odstraněním nečistot filtrací.