



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 4. III. 1963 (P 100 916)

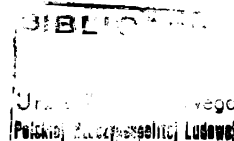
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18. XII. 1964

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d 29/10

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Alicja Świrska, mgr Alicja Rączka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób do wytwarzania chlorowodoru cyproheptadyny

1

Chlorowodorek cyproheptadyny czyli 1-metylo-4-(5-dwubenzocykloheptatrienyli) piperidyny o wzorze 1 stanowi lek o działaniu przeciwhistaminowym i przeciwserotoninowym. Związek ten otrzymuje się według amerykańskiego opisu patentowego przez kondensację chlorku 1-metylo-4-piperidylomagnezowego z 2, 3, 6, 7-dwubenzocykloheptatrienonem w środowisku czterohydrofuranu zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku jako wzór 2. Produkt reakcji w postaci krystalicznej, wolnej zasady stanowiącej karbinol wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej, po czym odwadnia tę zasadę przez ogrzewanie jej w mieszaninie kwasu octowego z bezwodnikiem octowym. Odwodniony produkt wyosabia się po zobojętnieniu kwasów w postaci wolnej zasady, którą ekstrahuje się benzenem. Z wyciągu benzenowego wytrąca się chlorowodorek cyproheptadyny działaniem bezwodnego gazowego chlorowodoru. Sposób ten jest bardzo skomplikowany i z trudem osiąga się wskazaną w literaturze wydajność 42,5% w przeliczeniu na dwubenzocykloheptatrienon.

Sposób według wynalazku różni się od sposobu znanego wydzieleniem chlorowodoru bezpośrednio z mieszaniny poreakcyjnej, przy czym unika się szeregu skomplikowanych manipulacji, osiągając wydajność czystego produktu około 56% w przeliczeniu na dwubenzocykloheptatrienon.

Wydzielenie chlorowodoru suchym gazowym

2

chlorowodorek przeprowadza się już w pierwszym etapie syntezy po wytworzeniu karbinolu, zaś odwadnianiu poddaje się chlorowodorek karbinolu a nie wolną zasadę. Wydzielanie chlorowodoru karbinolu z mieszaniny poreakcyjnej jest łatwe do przeprowadzenia dzięki bardzo małej rozpuszczalności chlorowodoru w czterohydrofuranie, przy czym produkty uboczne oraz nie przereagowane substraty pozostają w roztworze. Dalszą korzyść z odwadniania chlorowodoru, a nie wolnej zasady stanowi możliwość stosowania chlorku acetylu, którego działanie odwadniające jest silniejsze. Ponadto synteza według wynalazku składa się z mniejszej ilości operacji i daje lepszą wydajność.

Według wynalazku chlorek 1-metylo-4-piperidylomagnezowy otrzymany w reakcji Grignarda kondensuje się w środowisku czterohydrofuranu z dwubenzocykloheptatrienonem. Produkt reakcji wyodrębnia się przez rozłożenie związku kompleksowego roztworem chlorku amonowego, oddzielenie warstwy czterohydrofuranowej, z której wytrąca się chlorowodorek karbinolu przez wysycenie chlorowodorek karbinolu odwadnia się chlorkiem acetylu w środowisku kwasu octowego w temperaturze wrzenia. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika dodaje się wody i odsacza surowy chlorowodorek cyproheptadyny, który następnie oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny acetonu z wodą.

Przykład. Do mieszaniny 2 g magnezu, 8 ml czterohydrofuranu i 0,2 ml bromku etylu dodano kryształek jodu. Ogrzano do zapoczątkowania reakcji, a następnie wdroplono roztwór 7,1 g czyli 0,053 mola 1-metylo-4-chloropiperydiny w 15 ml czterohydrofuranu. Ogrzewano w ciągu jednej godziny w temperaturze wrzenia i wdroplono roztwór 8,24 g czyli 0,04 mola 2, 3, 6, 7-dwubenzocykloheptatrienonu w 15 ml furanu i ogrzewano w ciągu 1 godziny. Dodano roztwór 12 g chlorku amonowego w 60 ml wody, rozdzielono warstwę wodną i organiczną. Warstwę organiczną stanowiącą roztwór w czterohydrofuranie po wysuszeniu siarczanem sodowym nasycono w temperaturze wrzenia gazowym chlorowodorem do reakcji kwaśnej. Oziębiono do temperatury 0°

i oddzielono wytrącony osad, który przemyto następnie acetonem. Otrzymano 9,6 g chlorowodoru 1-metylo-4-(5-hydroksy-5-dwubenzocykloheptatrienylu)-piperydiny o temperaturze topnienia z rozkładem 325°.

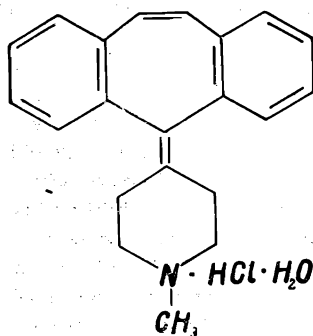
34,2 g otrzymanego w powyższy sposób chlorowodoru karbinolu ogrzewano pięć godzin w mieszaninie 150 ml kwasu octowego i 30 ml chlorku acetylu. Oddestylowano kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Do syropowatej

pozostałości dodano 50 ml wody, starannie rozmieszano i odsączono osad chlorowodoru 1-metylo-4-(5-dwubenzocykloheptatrienylideno) - piperydiny, który przemyto małą ilością zimnej wody. Po wysuszeniu w temperaturze 70° otrzymano 31,4 g chlorowodoru co stanowiło 91,8% wydajności teoretycznej reakcji odwadniania. Tak otrzymany chlorowódek przekrystalizowano z mieszaniny 200 ml acetonu i 50 ml wody, otrzymując czysty produkt z wydajnością oczyszczania 80%. Wydajność ogólna syntezy przeliczona na wyjściowy dwubenzocykloheptatrienon wyniosła 56%.

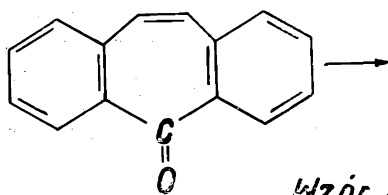
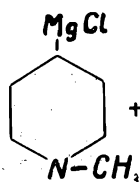
Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania chlorowodoru cyproheptadyny czyli 1-metylo-4-(5-dwubenzocykloheptatrienylideno)-piperydiny przez kondensację chlorku 1-metylo-4-piperydylomagnezowego z 2, 3, 6, 7-dwubenzocykloheptatrienonem w środowisku czterohydrofuranu i odwadnianie otrzymanego karbinolu, znamienny tym, że produkt otrzymany w wyniku kondensacji wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej w postaci chlorowodoru działaniem gazowego chlorowodoru, po czym poddaje się odwadnianiu chlorkiem acetylu w kwasie octowym.

fig 3



Wzór 1



Wzór 2

