



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253 664

(11) (B3)

(61) Autorské osvědčení je závislé na A0 207 214

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 31 10 85
(21) PV 7796-85

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 337/12

(40) Zveřejněno 16.04.87
(45) Vydáno 14.6.1989

(75)
Autor vynálezu

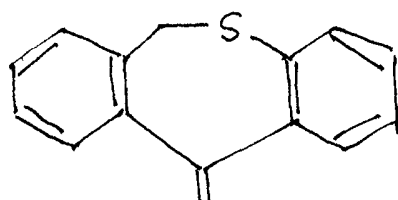
PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing.,
URBAN LUDĚK,
SULOVSÝ JAN PhMr., OLOMOUČ

(54)

Způsob výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu

Způsob výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu závislý na autorském osvědčení č. 207 214, se provádí dehydratací 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu a neutralizací vznikající báze prothiadenu účinkem vodného roztoku chlorovodíku při teplotě varu použitím organických rozpouštědel aromatického uhlovodíku a alkoholu (1-butanol, isobutylalkohol, 1-pentanol, isopentylalkohol, cyklohexanol). Případně se část aromatického uhlovodíku nahradí až do 40 % stejně velkou částí jiného organického rozpouštědla nemísícího se s vodou (petrolether, ethylacetát). Odvozněná reakční směs po ochlazení a vyvolání krystalizace se zpracuje na čistou substanci vzorce I.

Vynález se týká zdokonalení způsobu podle autorského osvědčení č. 207 214, jehož předmětem je výroba hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I,

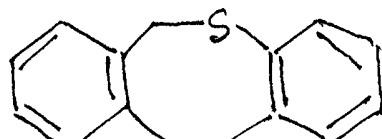


/ I /

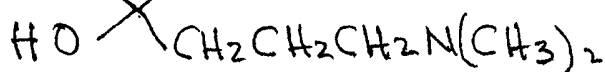


který je znám pod obecným názvem prothiaden. Vykazuje antidepresivní účinky a zaujímá významné místo mezi průmyslově vyráběnými psychofarmaky. Jeho příprava se popisuje například v pracích : Protiva M. a spol., československý pat. č. 105 590 (1962); Gadiant F. a spol., Helv. chim. acta 45, 1860 1962 ; Belg. pat. 607 503 /24.8.1961/, Sandoz S.A. ; Stach K. a spol., Monatsh. 93, 896 (1962).

Podstata způsobu výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I podle autorského osvědčení č. 207 214 spočívá v tom, že se dehydratace 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu (dále jen karbinolu) vzorce II



/ II /



účinkem vodného roztoku chlorovodíku provede v prostředí aromatického uhlovodíku vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, a alkoholu, vybraného ze skupiny zahrnující isopropyl-

alkohol, 1-butanol, isobutylalkohol a cyklohexanol, při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, v níž na 5 až 25 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadá 1 objemový díl alkoholu. Voda vznikající v průběhu chemického děje a částečně pocházející z použitého vodného roztoku chlorovodíku se z reakčního prostředí spolu s přebytečným chlorovodíkem odstraní azeotropickou destilací.

Nevýhody uvedeného postupu jsou několikerého druhu. Spocívají například v tom, že při použití alkoholu mísícího se s vodou, jakým je z výše uvedené skupiny isopropylalkohol, se odstraněná voda ve vydestilované směsi neodděluje jako samostatná vrstva, takže tu není možnost sledovat průběh pochodu. Jinou nevýhodou je vymezený vzájemný poměr aromatického uhlovodíku a alkoholu, který sice zaručuje dosažení kvality, která je požadována pro surový produkt, ale nikoliv nejvyšší, tedy lékopisné kvality.

Výsledkem studia podmínek dehydratace karbinolu vzorce II jsou nyní další zjištění, na jejichž základě bylo vypracováno zdokonalení způsobu výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I podle autorského osvědčení č. 207 214. Podstata tohoto zdokonalení, které tvoří předmět vynálezu, spočívá v tom, že se dehydratace karbinolu vzorce II a příprava produktu vzorce I provede účinkem vodného roztoku chlorovodíku, který je v přebytku, v prostředí aromatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, a alkoholu nemísícího se s vodou, vybraného ze skupiny zahrnující 1-butanol, isobutylalkohol, 1-pentanol, isopentylalkohol a cyklohexanol, při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, v níž na 1 až 20 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadá 1 objemový díl alkoholu. Var se vede pod zpětným chladičem a použije se přitom nástavce pro azeotropickou destilaci. V průběhu této operace se voda a přebytečný chlorovodík plynule odstraňují z reakční směsi, zatímco směs organických rozpouštědel se vrací do reakční nádoby zpět při zachovaném výchozím objemu a poměru jeho složek ve směsi. Po dokonalém odstranění vody se směs ochladí a naočkuje ke krystalizaci. Chemický pochod podle tohoto vynálezu je možno modifikovat také tak, že se část uvedeného

aromatického uhlovodíku nahradí v objemovém vyjádření maximálně do 40 % stejně velkou částí petroletheru nebo ethylacetátu, což přispěje k výraznému snížení reakční teploty. Jinou variantu podle tohoto vynálezu představuje postup, kdy se dehydratace provede účinkem vodného roztoku chlorovodíku v některém z alkoholů nemísících se s vodou z výše uvedené nové skupiny, a aromatický uhlovodík se přidá až po odstranění vody azeotropickou destilací. Podrobnosti postupu vyplnou z připojených praktických příkladů.

Při přípravě hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I dehydratací karbinolu vzorce II podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se zahřeje k varu směs karbinolu, aromatického uhlovodíku vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, alkoholu nemísícího se s vodou vybraného ze skupiny zahrnující 1-butanol, isobutylalkohol, 1-pentanol, isopentylalkohol a cyklohexanol, a vodného roztoku chlorovodíku, směs se vaří za použití nástavce pro azeotropickou destilaci pod zpětným chladičem a z reakčního prostředí se plynně odstraňuje voda, zatímco organická rozpouštědla se vrací zět do nádoby. Vzájemný poměr použitého aromatického uhlovodíku a alkoholu se zvolí tak, aby na 1 až 20 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadl 1 objemový díl alkoholu. Po dokonalém odstranění vody azeotropickou destilací se směs naočkuje ke krystalizaci a ochladí. Preparativní postup je ukončen odsátím a promytím produktu a jeho usušením. Je možno také postupovat stejně jak bylo uvedeno, ale s tím rozdílem, že se na začátku operace část aromatického uhlovodíku nahradí v objemovém vyjádření maximálně do 40 % stejně velkou částí petroletheru nebo ethylacetátu. Chemický pochod podle tohoto vynálezu lze rovněž uspořádat tak, že se zahřeje k varu roztok karbinolu vzorce II v některém z vyjmenovaných alkoholů nemísících se s vodou, k němuž byl přidán vodný roztok chlorovodíku. Směs se vaří pod zpětným chladičem za použití nástavce pro azeotropickou destilaci tak dlouho, až se z reakčního prostředí úplně odstraní voda. Po odvodnění směsi se přidá aromatický uhlovodík v takovém množství, aby byl dodržen poměr 1 až 20 objemových dílů aromatického uhlovodíku na 1 objemový díl alkoholu. Směs se naočkuje ke krystalizaci, ochladí, a produkt se odseparuje od matečných louhů. Ve všech případech resultuje substance v lékopisné čistotě.

Způsob podle vynálezu je pracovně jednoduchý, aparaturně a energeticky nenáročný, a kromě toho i neobyčejně rychlý. Další jeho předností je, že při malé surovinové náročnosti poskytuje produkt, který bez jakékoliv další úpravy dosahuje parametrů lékopisné substance.

Následující příklady ilustrují, ale nikterak neomezují způsoby, kterými je možno podle tohoto vynálezu postupovat.

P ř í k l a d 1

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 420 ml toluenu a 140 ml 1-butanolu a směs se míchá za mírného přehřátí do teploty 60 °C až do rozpuštění. K roztoku se přidá 5 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a filtr propláchne 150 ml toluenu. K filtrátu se odměří 44 ml koncentrované kyseliny solné a reakční směs se zahřeje k varu. Refluxováním pod zpětným chladičem za použití nástavce pro azeotropickou destilaci se z reakčního prostředí odstraní veškerá voda a přebytečný chlorovodík. Po této operaci, která trvá přibližně 1 h, se naočkováním vyvolá krystalizace, směs se ochladí na 20 °C a po jednohodinovém míchání při uvedené teplotě se produkt odsaje. Promyje se pěti dávkami toluenu po 30 ml a nakonec vysuší do konstantní hmotnosti.

Výtěžek : 140,8 g ; 0,424 molu ; to odpovídá 88,5 % teorie.

Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 2

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 380 ml toluenu a 180 ml isobutylalkoholu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.

Výtěžek : 138,6 g ; 0,418 molu ; to odpovídá 87,3 % teorie.

Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 3

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 380 ml toluenu a 180 ml 1-pentanolu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.

Výtěžek : 140,8 g ; 0,424 molu ; to odpovídá 88,5 % teorie.

Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 4

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 380 ml toluenu a 180 ml isopentylalkoholu a pokračuje se dál jako u příkladu 1.
Výtěžek : 139,7 g ; 0,421 molu ; to odpovídá 87,9 % teorie.
Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 5

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 380 ml toluenu a 200 ml cyklohexanolu a pokračuje se dál jako u příkladu 1.
Výtěžek : 140,1 g ; 0,422 molu ; to odpovídá 88,1 % teorie.
Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 6

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 280 ml toluenu, 100 ml petroletheru a 180 ml 1-butanolu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.
Výtěžek : 141,6 g ; 0,427 molu ; to odpovídá 89,2 % teorie.
Kvalita produktu : ČsL 3 .

P ř í k l a d 7

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 310 ml toluenu, 150 ml ethylacetátu a 100 ml 1-butanolu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.
Výtěžek : 139,7 g ; 0,421 molu ; to odpovídá 87,9 % teorie.
Kvalita produktu : ČsL 3 .

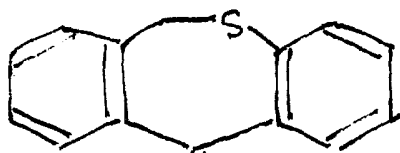
P ř í k l a d 8

150,0 g karbinolu (0,479 molu) se spojí s 200 ml 1-butanolu a směs se míchá za mírného přihřátí do 60 °C až do rozpuštění. K roztoku se přidá 5 g aktivního uhlí, roztok se zfiltruje a filtr promyje 30 ml 1-butanolu. K filtrátu se odměří 44 ml koncentrované kyseliny solné a reakční směs se zahřeje k varu. Refluxováním pod zpětným chladičem za použití nástavce pro azeotropickou destilaci se z reakčního prostředí odstraní veškerá voda a přebytečný chlorovodík. Pak se směs mírně ochladí, přidá se k ní 480 ml toluenu a naočkuje se ke krystalizaci. Po vychlazení k 0 °C a krystalizaci po dobu 2 až 4 h se produkt odseparuje, promyje a usuší.
Výtěžek : 138,7 g ; 0,418 molu ; to odpovídá 87,2 % teorie.
Kvalita produktu : ČsL 3 .

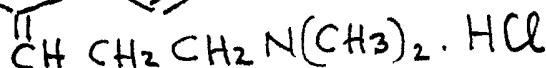
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

253 664

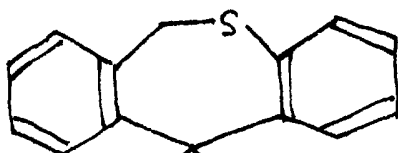
1. Způsob výroby hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



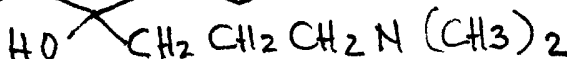
/ I /



dehydratací 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu vzorce II



/ II /



účinkem vodného roztoku chlorovodíku podle autorského osvědčení č. 207 214, vyznačující se tím, že se dehydratace karbinolu vzorce II a neutralizace vznikající báze prothiadenu provedou v prostředí aromatického uhlovodíku vybraného ze skupiny zahrnující toluen a xylen, a alkoholu nemísícího se s vodou vybraného ze skupiny zahrnující 1-butanol, isobutylalkohol, 1-pentanol, isopentylalkohol a cyklohexanol, při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, v níž na 1 až 20 objemových dílů aromatického uhlovodíku připadá 1 objemový díl alkoholu, případně ve směsi uvedeného poměru složek v níž se část aromatického uhlovodíku nahradí v objemovém vyjádření maximálně do 40 % stejně velkou částí jiného organického rozpouštědla nemísícího se s vodou vybraného ze skupiny zahrnující petrolether a ethylacetát, přičemž se voda a přebytečný chlorovodík odstraní z reakčního prostředí azeotropickou destilací souběžně s chemickým pochodem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se počáteční fáze chemického pochodu provedou v některém jednoduchém rozpouštědle z vyjmenovaného okruhu a vzájemného poměru mezi aromatickým uhlovodíkem a alkoholem se dosáhne až v průběhu dalších fází pochodu.