



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204103
(11) (B1)

{22} Přihlášeno 02 04 79
{21} (PV 2204-79)

{40} Zveřejněno 30 04 80

{45} Vydáno 15 12 83

{51} Int. Cl.³
C 07 D 337/12

{75}

Autor vynálezu

KUGLER RUDOLF RNDr., OLOMOUC

{54} Způsob čištění surového hydrochloridu 11-(3-dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu

1

Rozvoj psychofarmak zaznamenal v posledních dvaceti letech neobvyklý rozmach. Tato skutečnost souvisí jednak se stále vzrůstajícím výskytem duševních onemocnění a jednak s úspěchy chemie na tomto poli.

Jednou z významných skupin psychoaktivních léčiv jsou tzv. thymoleptika, která kromě psychostimulačního účinku pozitivně ovlivňují deprese a zbavují neoddivodněného strachu. Do skupiny thymoleptik patří také prothiaden (podle československé nomenklatury dosulepin), tj. trans-izomer 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu, obvykle ve formě hydrochloridu.

Byl připraven nezávisle a téměř současně třemi pracovními skupinami [Rajšner, Protiva: Čs. farmacie 11, 404 (1962), Gadiant a spol.: Helv. chim. Acta 45, 1860 (1962), Stach a spol.: Monatsh. 93, 896 (1962)] účinkem 3-dimethylaminopropylmagneziumchloridu na 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-on. Vzniklý 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol se potom dehydratuje zahřátím za přítomnosti minerálních kyselin na prothiaden.

Kvalitativní kritéria pro hydrochlorid prothiadenu jsou zakotvena v lékopisech,

2

například v ČSL—3, Dopln. 1976, případně v interně sjednaných technických podmínkách.

Jedním z těžko dosažitelných parametrů je čírost vodných a chloroformových roztoků hydrochloridu prothiadenu.

Značná část uvedeným postupem připravených prothiadenů neposkytne ve vodě nebo chloroformu čirý roztok a bohužel ani obecně používané rafinační procesy, jako je krystalizace z různých rozpouštědel, nevedou v jednom stupni k přípravě produktu, který by byl číře rozpustný. Příčinou této skutečnosti je řada cizích doprovodných látek, které vznikají během syntézy prothiadenu [Reissert: Ber. 46, 1484 (1913), Ruggli a spol.: Helv. chim. Acta 5, 28 (1922), Pailer a spol.: Monatsh. 92, 1037 (1961)].

Čistící operace prováděné k odstranění těchto doprovodných balastů neúměrně prodražují výrobu, případně i omezují použitelnost výrobku. Nově byl nyní vypracován postup rafinace hydrochloridu prothiadenu, který je jednoduchý, snadno proveditelný a účinný. Vzhledem k tomu, že tím odpadá řada výše uvedených čistících operací u meziproduktů syntézy a opakování krystalizací prothiadenu samotného,

představuje nový postup značný ekonomický přínos.

Nový čistící postup je založen na poznatku, že cizí a nežádoucí příměsi hydrochloridu prothiadenu způsobující zákaly roztoků, jsou nerozpustné nejen ve vodě, ale i v některých nižších alifatických alkoholech. Použitelnost vody a nejnižších alifatických alkoholů je však omezena velkou rozpustností hydrochloridu prothiadenu v těchto rozpouštědlech a nebyla by racionální. Kombinace metanolu, etanolu, případně n-propanolu s nepolárním rozpouštědlem, jako je éter, petroleter, nebo etylacetát, snižuje sice rozpustnost hydrochloridu prothiadenu v těchto soustavách, ale veden zpravidla k získání produktu, který není čiře rozpustný ve vodě a v chloroformu.

Izopropanol použil ke krystalizaci Stach a spol. [Monatsh. 93, 896 (1962)], který ovšem vlastní rafinaci uskutečnil předtím, a to převedením hydrochloridu prothiadenu na jeho bázi a její vakuovou destilaci při tlaku 20 Pa.

Tento postup je však náročný a ve výrobním měřítku těžko proveditelný. Nejvýhodnějším se nyní ukázal n-butanol a izobutanol, které svými vlastnostmi představují pro hydrochlorid prothiadenu téměř ideální krystalizační rozpouštědlo. Rozpustnost hydrochloridu prothiadenu v n-butanolu je za studena asi 1 : 60, zatímco za varu 1 : 4.

Předmětem vynálezu je způsob čištění surového hydrochloridu prothiadenu od cizích příměsí, které způsobují zákaly ve vodě a v chloroformu, založený na jeho rozpouštění ve 4 až 6 objemových dílech n-butanolu nebo izobutanolu při teplotě 80 až 118 °C, filtraci s aktivním uhlím, ochlazení na teplotu nižší než 10 °C a na jeho izolaci.

Adsorpční mohutnost aktivního uhlí a tím i jeho odbarvovací efekt je v tomto hydrofilním rozpouštědle velmi dobrý. Aktivního uhlí je nutno použít minimálně 3 %, vzhledem k násadě hydrochloridu prothiadenu. Doporučit lze však dávku v množství 5 až 10 %. Nejpodstatnější výhodou je však skutečnost, že z n-butanolu i izobutanolu překrystalovaný hydrochlorid prothiadenu se rozpouští ve vodě a v chloroformu na čirý a bezbarvý roztok a vyhovuje lékopisu ČSL—3, Dopl. 1976 i v ostatních bodech, včetně obsahu nežádoucího cis-izomeru do 7,6 %.

Další výhodou je potom snadná regenerace a znovupoužitelnost butanolu ke krystalizacím. Regenerace se provádí prostou destilací.

V některých případech, například při izolaci většího množství hydrochloridu prothiadenu při provozní velkovýrobě se osvědčilo přidat ke zfiltrovanému roztoku

hydrochloridu prothiadenu menší množství acetonu.

Přídavek acetonu vede ke vzniku hrubších krystalů, které potom lze lépe promýt a izolovat; nevýhodou přídavku acetonu je nižší výtěžek při krystalizaci, protože hydrochlorid prothiadenu je ve směsi butanol—aceton více rozpustný než v samotném butanolu nebo izobutanolu. Také regenerace použitých rozpouštědel je obtížnější. V další části jsou popsány některé příklady na využití butanolů ke krystalizaci hydrochloridu prothiadenu, které ilustrují výše popsaný nový poznatek, aniž by ho nějak omezovaly.

Příklad 1

25 g surového hydrochloridu prothiadenu se rozpustí při teplotě 100 až 118 °C ve 150 ml n-butanolu, přidají se 2 g aktivního uhlí a směs se po krátké době zfiltruje.

Čirý a téměř bezbarvý filtrát se za míchání ochladí ke krystalizaci. Asi po 3 hodinách chlazení na —5 °C se produkt izoluje odsátím po předchozím promytí dvakrát 50 ml vychlazeného acetonu. Suší se při 80 °C v sušárně. Získá se 22,8 g hydrochloridu prothiadenu, který vyhovuje kvalitativním požadavkům lékopisu ČSL — 3, Dopl. 1976.

Příklad 2

93 g surového hydrochloridu prothiadenu se rozpustí při 110 °C v 560 ml n-butanolu, přidá se 8 g aktivního uhlí a směs se po krátké době zfiltruje. K čirému filtrátu se připustí ještě za horka, dokud je hydrochlorid prothiadenu v roztoku, 140 ml acetonu a směs se potom ochladí ke krystalizaci. Po 5 hodinách chlazení na —5 °C se vyloučený produkt odsaje, promyje acetone a usuší při 80 °C v sušárně. Získá se 75,3 g hydrochloridu prothiadenu, jehož rozpustnost odpovídá požadavkům lékopisu ČSL — 3, Dopl. 1976.

Příklad 3

25 g surového hydrochloridu prothiadenu se rozpustí při teplotě 100 až 108 °C ve 125 ml izobutanolu, přidají se 2 g aktivního uhlí a směs se po krátké době zfiltruje přes hustý filtr. Uhlí zachycené na filtru se promyje 25 ml horkého izobutanolu. Spojené čiré filtráty se za míchání ochladí na teplotu —5 °C a po 3 hodinách krystalizace se vyloučený hydrochlorid prothiadenu odsaje a promyje vychlazeným acetone. Po vysušení se získá 22 g hydrochloridu prothiadenu, který je ve vodě a v chloroformu rozpustný na čirý a bezbarvý roztok.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění surového hydrochloridu 11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu od příměsí způsobujících zákal roztoku vyčištěné sloučeniny ve vodě a v chloroformu, vyznačený tím, že se surový hydrochlorid 11-(3-dimethyl-

aminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu rozpustí ve 4 až 6 objemových dílech n-butanolu nebo izobutanolu při teplotě 80 až 118 °C, filtruje v přítomnosti aktivního uhlí, ochladí ke krystalizaci na teplotu nižší než 10 °C a izoluje.