



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214979

(11)

(B1)

[51] Int. Cl.³

C 07 D 337/12

[22] Přihlášeno 27 10 80

[21] (PV 7244-80)

[40] Zveřejněno 31 08 81

[45] Vydáno 15 09 84

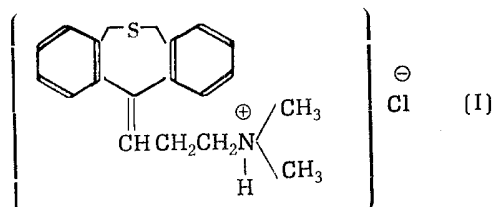
[75]

Autor vynálezu

KRÁČMAR LADISLAV ing., SULOVSKÝ JAN PhMr., OLOMOUC

[54] Způsob čištění chloridu dosulepinia

Způsob čištění chloridu dosulepinia struktur-
ního vzorce I,



holu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu,
na chlorid dosulepinia, kvality předepsané pro
toto léčivo.

psychofarmaka ze skupiny thymoleptik a anxio-
lytik, nevyhovujícího požadavkům kladeným na
toto léčivo analytickou specifikací a lékopisem,
obsahujícího různá množství balastních látek,
produktů vedlejších a následných reakcí syn-
tesy, produkty oxidace i následného rozkladu
původních látek, spočívá v tom, že se znečiště-
ný chlorid dosulepinia převede v přítomnosti
středně polárního rozpouštědla obecného vzor-
ce $\text{CH}_3\text{COO.R}$, ve kterém R znamená skupinu
vzorce C_2H_5^- ,

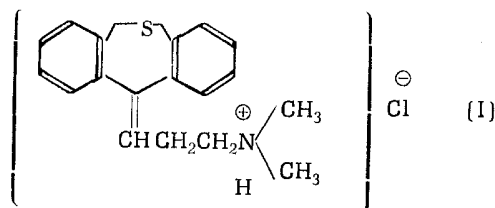
n- nebo iso- C_3H_7^- nebo

n- nebo iso- C_4H_9^- , s výhodou v přítom-

nosti ethylacetátu, na bázi dosulepinia a její
roztok se po vyprání vodou a přečištění s 0,5
až 3,5 % aktivního uhlí, při teplotě 0 až 20 °C,
bez izolace opětně převede v témže rozpouštěd-
le 30 až 35% roztokem chlorovodíku v alko-

Vynález se týká způsobu čištění chloridu dosulepinia, získaného zpracováním matečných podílů z hlavního reakčního sledu, znečištěného produkty vedlejších původních látek.

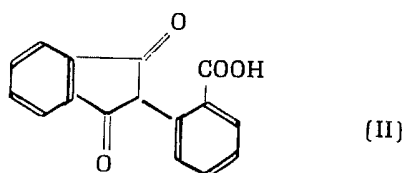
Chlorid dosulepinia [synonyma chlorid prothiadenu, chlorid dothiepinu, trans-3-(6, 11-dihydrodibenzo[b, e]thiepin-11-yliden)propyldimethylamoniumchlorid] strukturního vzorce I a



sumárního vzorce $C_{19}H_{22}ClNS$ představuje významné psychofarmakum ze skupiny thymoleptik [B. Melichar a spol., Chemická léčiva, Avicenum, Praha 1972].

Při syntese tohoto významného léčiva, hlavně pak v její konečné fázi, se získá chlorid dosulepinia, který je nutné pro jeho farmakologické použití složitě čistit. K tomuto účelu se používají postupy, podle nichž se chlorid dosulepinia čistí krystalizací z vhodných rozpouštědel, nebo jejich směsí, např. z ethanolu, isopropanolu nebo methylethylketonu [K. Stach a F. Bickelhaupt, Monatsch. **93**, 896, 1962], nebo ze směsi n-butanolu s acetonem, nebo se čistí báze, izolovaná z chloridu dosulepinia, krystalizací z petroléteru, nebo se čistí z chloridu izolovaná báze přes krystalický oxalát [F. Gadiant a spol., Helv. Chim. Acta **45**, 1860, (1962)] a belgický patent 607 503 firmy Sandoz S.A.]. Při postupech, které používají k čištění chloridu dosulepinia izolaci báze, se k extrakci používají nepolární rozpouštědla jako chloroform [F. Gadiant a spol., Helv. Chim. Acta **45**, 1860, (1962)], belgický patent 607 503 firmy Sandoz S.A.], petroléter, éter, benzen, trichlorethylén [M. Rajšner, Lab. předpis Prothiaden (1963)].

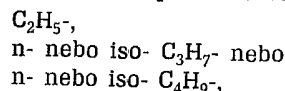
Balastní látky, obsažené v nevyhovujícím chloridu dosulepinia, mají svůj původ v předchozích stupních a lze je odvodit z diftalidu, který doprovází výchozí surovinu syntesy v množství 6 až 10 % [J. H. Brewster a spol., J. Org. Chem. **28**, 498, (1963)]. V další fázi přípravy přechází diftalid působením thiofenolátu v látku kyselého povahy, jejíž struktura odpovídá 2-(2-karboxyfenyl)-indan-1,3-dionu strukturního vzorce II.



Tuto sloučeninu poprvé popsal M. Protiva se spol. v Collection **37**, 3660, (1972).

Tento vedlejší produkt syntesy se v další fázi výroby (Grignardovou reakcí) přeměňuje v další vedlejší produkty, které pak doprovázejí matečné podíly dosulepinia. Odstranění těchto doprovodných látek z dosulepinia pouhou krystalizací nebývá úspěšné a s počtem rekrystalizací z různých rozpouštědel a jejich směsí narůstají značné ztráty drahého produktu. Další nevýhodou rekrystalizací je nutné použití značného množství aktivního uhlí při vyšší teplotě roztoků dosulepinia, což vede k oxidaci heteroatomu síry na oxid nebo popřípadě dioxid dosulepinia. Velké množství adsorbentu navíc ztěžuje filtraci roztoků finálního produktu a značně snižuje výtěžnost postupu. K rekrystalizacím značně znečištěných podílů se používá jako rozpouštědlo n-butanol, který je však zvláště nevýhodný, neboť svými výpary znečišťuje pracovní prostředí při separaci finálního produktu.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob čištění chloridu dosulepinia podle vynálezu tak, že znečištěný chlorid dosulepinia, obsahující 2 až 10 % balastních látek v různém vzájemném poměru, vzláště oxid a dioxid dosulepinia, produkty rozkladu hlavní látky a další až čtyři, chromatografií na tenké vrstvě prokázané, blíže neurčené vedlejší a následné produkty syntesy, pocházející z látky strukturního vzorce II a rozkladu sloučeniny strukturního vzorce I, se převede v přítomnosti středně polárního rozpouštědla obecného vzorce $CH_3COO.R$, ve kterém R znamená skupinu vzorce



s výhodou ethylacetátu, v bázi dosulepinia, která se po přečištění s 0,5 až 3,5 % aktivního uhlí, bez izolace opětně převede v témže rozpouštědle roztokem chlorovodíku v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku ve vyhovující chlorid dosulepinia.

Podstatou postupu je použití vhodného organického rozpouštědla při rozkladu chloridu dosulepinia na jeho bázi, které současně umožňuje další přečištění produktu, bez jeho izolace, aktivním uhlím za teploty 0 až 20 °C a tím omezuje oxidaci heteroatomu síry v molekule dosulepinia a dále má tu vlastnost, že s roztokem chlorovodíku v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku a popřípadě jinými organickými rozpouštědly, s výhodou acetonem, je vhodným krystalizačním prostředím pro chlorid dosulepinia. Využitím obou těchto vlastností takového rozpouštědla se získá krystalický chlorid dosulepinia vysoké čistoty, vyhovující požadavkům, kladeným na tuto látku analytickou specifikací i lékopisem. Další výhodou tohoto postupu je okolnost, že čisticí operace produktu jsou prováděny jak v zásadité oblasti (rozklad chloridu dosulepinia), tak i v kyselé oblasti (krystalizace chloridu dosulepinia).

Uvedený postup čištění chloridu dosulepinia poskytuje i výhodu snadné a kvantitativní regenerace použitého rozpouštědla.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezují předmět vynálezu.

Příklad 1

20 g znečištěného chloridu dosulepinia (z matečných louhů) o obsahu 92 % látky sumárního vzorce $C_{19}H_{22}ClNS$, obsahujícího dále 2 % oxidu a 1 % dioxidu dosulepinia a dalších asi 5 % blíže neidentifikovaných nečistot, prokázaných chromatografií na tenké vrstvě, se rozpustí při teplotě 40 °C ve 100 ml vody a zfiltruje se. K roztoku se přidá 80 ml ethylacetátu a vodný roztok amoniaku do alkalické reakce pH 10. Po odsazení se vodná vrstva vypustí a organická fáze se vytřepe 60 ml vody. Oddělený, na 15 °C ochlazený ethylacetátový roztok báze dosulepinia, se přečistí filtrací s 0,2 g aktivního uhlí a okyslí se při teplotě místnosti 30–35 % ethanolickým roztokem chlorovodíku na hodnotu pH 0. Z reakční směsi se pak oddestiluje 22 ml tekutiny a reakční směs se vychladí na –5 °C. Po 8 h krystalizace se vyloučený produkt odsaje a promyje 10 ml vychlazeného acetonu. Výtěžek je 16,2 g (88 % teorie) bílého krystalického chloridu dosulepinia, vyhovujícího analytické specifikaci předepsané pro toto léčivo a požadavkům lékopisu.

Příklad 2

20 g znečištěného chloridu dosulepinia o obsahu 94,5 % látky sumárního vzorce $C_{19}H_{22}ClNS$, obsahujícího dále 1 % oxidu dosulepinia, 0,5 % dioxidu dosulepinia a 4 % neidentifikovaných nečistot, prokázaných chromatografií na tenké vrstvě, se rozpustí při 40 °C v 80 ml vody. K roztoku se přidá 80 ml ethylacetátu a vodný roztok amoniaku do alkalické reakce na pH 10. Po oddělení vodné vrstvy se ethylacetátový roztok báze dosulepinia vytřepe 80 ml vody. Vychlazený roztok báze se přečistí filtrací s 0,2 g aktivního uhlí a okyslí při teplotě místnosti 30 až 35 % roztokem chlorovodíku v ethanolu na pH 0. Z reakční směsi se pak oddestiluje 22 ml směsi, reakční směs se ochladí na 55 °C, přidá se 22 ml acetonu a vychladí se na –5 °C.

Po 8 h krystalizace se produkt odsaje a promyje 10 ml acetonu. Výtěžek je 16,3 g (86,5 % teorie) bílého krystalického chloridu dosulepinia, vyhovujícího podmínkám předepsaným pro toto léčivo.

Příklad 3

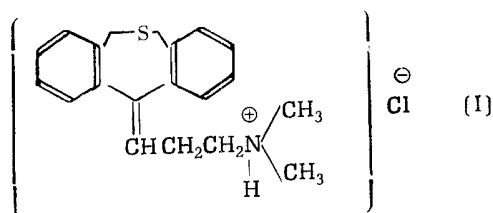
20 g znečištěného chloridu dosulepinia o obsahu 92 % látky sumárního vzorce $C_{19}H_{22}ClNS$, obsahujícího 2 % oxidu dosulepinia a 1 % dioxidu dosulepinia a dalších asi 5 % blíže neidentifikovaných nečistot, prokázaných, chromatografií na tenké vrstvě, se rozpustí při 40 °C v 80 ml vody. K roztoku se přidá 70 ml butylacetátu a vodný roztok amoniaku do alkalické reakce na pH 10. Po oddělení vodné vrstvy se butylacetátový roztok báze dosulepinia vytřepe 80 ml vody. Vychlazený roztok báze se přečistí filtrací s 0,2 g aktivního uhlí a okyslí se při teplotě místnosti 30 až 35 % roztokem chlorovodíku v methanolu. Po 8 h krystalizace při 0 °C s produkt odsaje, promyje 15 ml acetonu a usuší při teplotě místnosti. Výtěžek je 16,0 g (87 % teorie) bílého, krystalického chloridu dosulepinia, vyhovujícího podmínkám, předepsaným pro toto léčivo.

Příklad 4

50 g znečištěného chloridu dosulepinia o obsahu 94,5 % látky sumárního vzorce $C_{19}H_{22}ClNS$, obsahujícího dále 1 % oxidu dosulepinia, 0,5 % dioxidu dosulepinia a 4 % neidentifikovaných nečistot, prokázaných chromatografií na tenké vrstvě, se rozpustí při 40 °C ve 200 ml vody. K roztoku se přidá 180 ml isobutylacetátu a vodným 20 až 26 % roztokem amoniaku se pH upraví na hodnotu 10. Po oddělení vodné vrstvy se isobutylacetátový roztok báze dosulepinia vytřepe 180 ml vody. Po přečištění roztoku báze filtrací s 1 g aktivního uhlí se převede báze v tomto prostředí 30 až 35 % roztokem chlorovodíku v butanolu při teplotě místnosti na chlorid dosulepinia. Po přidání 84 ml acetonu a 8 h krystaliz. při 0–5 °C se chlorid dosulep. odsaje, promyje acetonem a usuší při teplotě místnosti. Výtěžek je 44,5 g (94,2 % teorie) bílého, krystalického chloridu dosulepinia, vyhovujícího kritériím, předepsaným pro toto léčivo.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění chloridu dosulepinia strukturálního vzorce I



od produktů vedlejších reakcí syntesy, produktů oxidace a následného rozkladu původních látek v množství 0,5 až 10 % a v počtu 1 až 8, prokazatelných chromatografií na tenké vrstvě, vyznačující se tím, že se výchozí látka převede v přítomnosti středně polárního rozpouštědla obecného vzorce $CH_3COO.R$, ve kterém R znamená skupinu vzorce

C_2H_5- ,
n- nebo iso- C_3H_7- nebo
n- nebo iso- C_4H_9- ,

214979

s výhodou v přítomnosti ethylacetátu, na bázi dosulepinia, její roztok se vypere vodou a přečistí s 0,5 až 3,5 % aktivního uhlí, s výhodou 1 až 2 %, při teplotě 0 až 20 °C, s výhodou při 15 °C, a přímo opětně převede působením 30

až 35% roztoku chlorovodíku v alkoholu a 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, na chlorid dosulepinia, kvality předepsané pro toto léčivo.