



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243571

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 91/02

(22) Přihlášeno 26 09 84
(21) (PV 7224-84)

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

[75]

Autor vynálezu

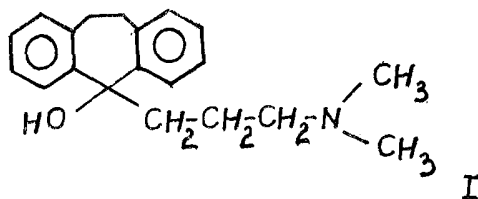
COUFALOVÁ MARIE dr., OLOMOUC

[54] Způsob krystalizace 5-hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenz/a,d/cykloheptenu

1

2

Řešení se týká nového způsobu krystalizace surového tricyklického bazického karbinolu amitriptylinu o vzorci I, který je důležitým meziproduktem v syntéze psychofarmaka amitriptylinu.

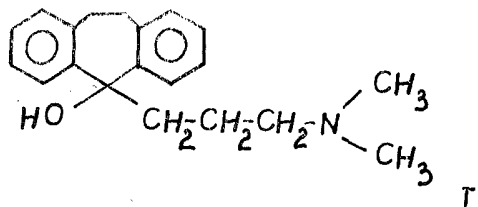


Velmi výhodné médium je použití jednoduchých alifatických ketonů s obsahem vody 1 až 20 %. Z tohoto prostředí karbinol AMT velmi ochotně krystaluje ve vysokém výtěžku a ve velmi dobré čistotě.

O výhodnosti použití alifatických ketonů jako krystalizačního média svědčí i skutečnost, že se podařilo získat vyhovující karbinol AMT i z matečných louhů po ethylalkoholové krystalizaci, zatímco opětné použití ethanolu pro zpracování matečných louhů nevedlo k cíli.

Vynález se týká nového způsobu krystalizace 5-hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenz[a,d]cykloheptenu.

V syntéze jednoho z nejvýznamnějších psychofarmak s uklidňujícím účinkem — Amitriptylinu — je důležitým meziproduktem tricyklický bazický karbinol 5-hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenz[a,d]cyklohepten o vzorci I:



Pro získání tohoto významného léčiva (amitriptylinu) ve vysoké čistotě je podstatné, aby konečná fáze syntézy pracovala s meziprodukty, které již neobsahují balastní látky, event. stopy předchozích meziproduktů syntézy. Všechny čisticí operace konečného produktu jsou pak neekonomické a komplikují průběh syntézy.

Předposledním stupněm syntézy amitriptylinu je právě zmíněný tricyklický bazický karbinol (dále jen karbinol AMT), který umožňuje provedení některých rafinačních operací tak, aby konečný produkt pak vyhovoval nejvyšším požadavkům na čistotu. Karbinol AMT je převážně připravován Grignardovou reakcí dimethylaminopropylmagnesiumhalogenidu s příslušným cyklickým ketonem 10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyklohepten-5-onem, tzn. dibenzosuberone.

Průběh Grignardovy reakce je vždy odvislý od mnoha faktorů jako čistoty použitého hořčíku, čistoty reakčních komponent a nakonec i od reakčního média, v němž se Grignardova reakce provádí, stejně jako od vlastních zvolených reakčních podmínek. Navíc je nutno brát v úvahu i zvolený způsob izolace vzniklého karbinolu AMT z reakčního média, kdy může dojít v důsledku méně vhodných podmínek ke zmnožení vedlejších produktů karbinolu AMT.

Současná průmyslová výroba připravuje převážně karbinol AMT Grignardovou reakcí dimethylaminopropylmagnesiumchloridu s dibenzosuberone buď v etherovém, nebo v toluenovém prostředí. Z tohoto prostředí je po ukončení reakce izolován karbinol AMT ve vodném roztoku v podobě adiční soli s některou minerální kyselinou. Zde pak může docházet vlivem nízkých hodnot pH a vyšších teplot kromě částečné dehydratace karbinolu AMT i k zmnožení jiných doprovodných látek. Alkalizací vodných roz-

toků adiční soli karbinolu AMT se izoluje surový produkt, který krystalizací z ethylalkoholu by měl poskytovat vyhovující karbinol AMT.

Nově bylo zjištěno, že karbinol AMT krystalovaný z ethylalkoholu poskytuje vyhovující produkt pouze z velmi kvalitních surových karbinolů AMT, avšak z méně čistých surových produktů je tato krystalizace zcela nevyhovující a dává i nižší výtěžky.

Z těchto příčin byla hledána nová krystalizační média, u kterých by nedocházelo ke snížení výtěžkovosti, a která by navíc zlepšovala kvalitu tohoto důležitého mezistupně. Jako velmi výhodné médium se jevílo použití jednoduchých alifatických ketonů s obsahem vody v rozmezí 1 % až 20 %. Karbinol AMT z tohoto prostředí velmi ochotně krystaluje a kromě vysokého výtěžku je získáván ve velmi dobré čistotě. O výhodnosti použití alifatických ketonů jako krystalizačního média svědčí i skutečnost, že se podařilo získat vyhovující karbinol AMT i z matečných louhů po ethylalkoholové krystalizaci, zatímco opětne použití ethylalkoholu pro zpracování matečných louhů nevedlo k cíli.

Příklady provedení ilustrují, nikterak však neomezují předmět vynálezu.

Příklad 1

25 g surového nevyhovujícího karbinolu AMT se rozpustí za mírného přehřátí ve 3 dílech (75 ml) 95%ního vodného acetonu.

Získaný vodně acetonový roztok karbinolu AMT se přečistí s 0,25 g karborafinu. Ochlazením se vyloučí 22,2 g (88,8 %) krystalického karbinolu AMT o T. t. 114 °C až 115 °C a chromatograficky vyhovujícího.

Příklad 2

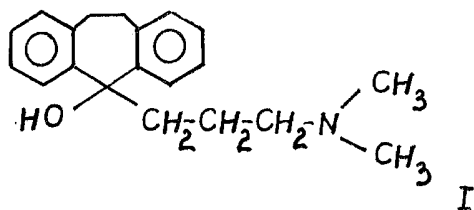
25 g surového nevyhovujícího karbinolu AMT se rozpustí v 4 dílech 95%ního vodného diisopropylketonu za mírného přehřátí. Roztok karbinolu AMT je přečištěn 0,25 g karborafinu a ochlazením poskytne 90 % vyhovujícího karbinolu AMT. T. t. 115 °C a chromatograficky vyhovující.

Příklad 3

50 g nekrystalizujících zahuštěných matečných louhů po ethylalkoholové krystalizaci karbinolu AMT se rozpustí za mírného přehřátí ve 3 dílech 95%ního vodného acetonu a po přečištění 0,5 g karborafinu se ochlazením získá vysoký výtěžek vyhovujícího krystalického karbinolu AMT. T. t. 115 °C, chromatograficky vyhovující produkt.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Způsob krystalizace 5-hydroxy-5-(3 dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenz(a,d)-cykloheptenu vzorce I,

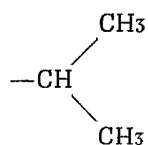


vyznačující se tím, že se krystalizace provádí ze 2 až 5 hmotnostních dílů, s výhodou 3 dílů, vztaženo na surový karbinol AMT,

vodného alifatického ketonu obecného vzorce II,



kde R_1 a R_2 : $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$,



kde koncentrace alifatického ketonu je 80 až 99 % hmotnostních, s výhodou 80 % hmotnostních.