



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

263676

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 87/458

(22) Přihlášeno 30 12 86

(21) PV 10 268-86.Y

(40) Zveřejněno 16 09 88

(45) Vydáno 14 08 89

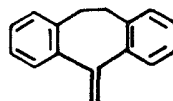
(75)

Autor vynálezu

PUNČOCHÁŘ LUDVÍK ing., OLOMOUC

(54) Způsob přípravy hydrochloridu
5-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo(a,d)-10,11-dihydrocykloheptenu

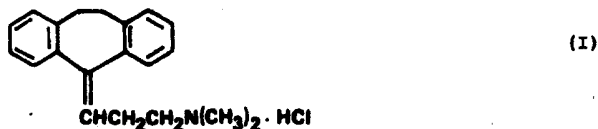
Nový způsob přípravy hydrochloridu 5-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo(a,d)-10,11-dihydrocykloheptenu (I), sloučeniny s výrazně antidepresivními účinky, která je známa hlavně pod názvem hydrochlorid amitriptylinu, vychází z obvyklých meziproduktů. Novým prvkem je použití vodného roztoku chlorovodíku k provedení dehydratace karbinolu a neutralizace báze, a médium, v němž se obě reakce uskutečňují. Pracuje se v prostředí aromatického nebo alifatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a petrolether, a dalším organickým rozpouštědlem vybraným ze skupiny zahrnující isopropylalkohol, isobutylalkohol, 1-butanol a butylacetát při teplotě varu použité směsi rozpouštědel. Voda a přebytečný chlorovodík se odstraňují z reakčního prostředí azeotropickou destilací souběžně s chemickým pochodem. Odvodněná reakční směs se po ochlazení a vyvolání krystalizace zpracuje jednoduchým způsobem na čistou substanci.



$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$

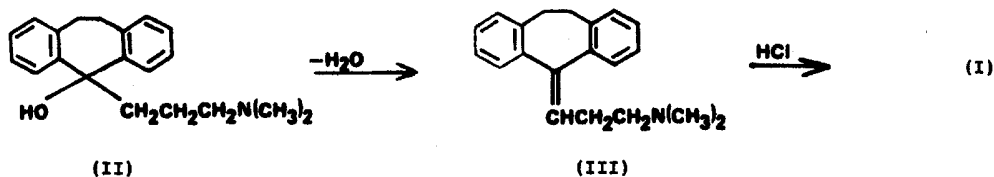
(I)

Vynález se týká způsobu přípravy hydrochloridu 5-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo(a,d)-10,11-dihydrocykloheptenu vzorce I



který je znám pod obecným názvem hydrochlorid amitriptylinu. Bývá označován rovněž jinými vžitými názvy, například jako Domical, Elavil, Laroxyl, Saroten či Tryptizol. Uvedené látky se používá v psychiatrické farmakoterapii k léčbě depresivních stavů.

Jako nejvýznamnější způsob přípravy hydrochloridu amitriptylinu vzorce I se ukázala syntézní cesta vedoucí ke karbinolu amitriptylinu, to jest 5-hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cykloheptenu vzorce II, z něhož pak byl konečný produkt vzorce I získán postupně dehydratací a pak neutralizací vzniklé báze vzorce III



K naznačené syntézní cestě se vztahuje velký počet prací, například:

1. Rey-Bellet G., Spiegelberg H.: Švýc. pat. 356 449.
Rey-Bellet G., Spiegelberg H.: Švýc. pat. 356 759.
Rey-Bellet G., Spiegelberg H.: Čs. pat. 96 387.
Hoffmann F.-La Roche & Co.: DE PS 1 109 166.
Hoffmann F.-La Roche & Co.: Brit. patenty 858 187 a 858 188.
2. Merck a. Co. Inc.: Belg. pat. 584 061.
3. Jucker E.: Chemie der psychotropen Pharmaka, Chmía 15, 267 (1961).
4. Protiva M., Hněvsová V., Votava Z.: Čs. patent 99 624.
5. Protiva a spolupr.: J. Med. Pharm. Chem. 4, 411 (1961).
6. Winthrop S. O. a spolupr.: J. Org. Chem. 27, 230 (1962).
7. Villani F. J. a spolupr.: J. Med. Pharm. Chem. 5, 373 (1962).

Společným znakem popsanych způsobů přípravy hydrochloridu amitriptylinu I z karbinolu amitriptylinu II je velký počet pracovních kroků, během nichž bylo nutno podle charakteru probíhajícího chemického děje střídat složení reakčního prostředí. Jiné prostředí vyžadovala dehydratace karbinolu amitriptylinu II, jiné prostředí vyžadovala izolace báze amitriptylinu III a opět jiné její převedení na konečný produkt I. Dehydratace karbinolu II byla například provedena zahříváním v acetanhydridu, ve směsi kyseliny chlorovodíkové a kyseliny octové, v etheru působením zředěné kyseliny sírové, a dále účinkem acetylchloridu v chloroformu či ethanolického roztoku chlorovodíku. Pro přípravu hydrochloridu amitriptylinu I byl vesměs použit ethanolický roztok chlorovodíku, a z rozpouštědel se přitom osvědčil například ether, ethanol, aceton, ethylacetát, isopropylalkohol, acetonitril, benzen, popřípadě jejich kombinace. Jsou známy rovněž novější průmyslové postupy přípravy hydrochloridu amitriptylinu I, které přinášejí zlepšení v tom, že fáze dehydratace karbinolu II a fáze neutralizace vzniklé báze amitriptylinu III v nich jsou sloučeniny do jednoho sledu pracovních kroků, nevýhodou však i zde zůstává používání klasické metody práce s roztokem suchého chlorovodíku v bezvodém rozpouštědle. Výzkum dospěl ke zjištění, že to jsou právě nepříznivé fyzikálně-chemické vlastnosti hydrochloridu amitriptylinu I, které znemožnily nalezení vhodné metodiky, při níž

by se k přípravě substance dalo použít vodné kyseliny chlorovodíkové. Zmíněné průmyslové postupy se nevyznačují uspokojivou teoretickou výtěžností a tato okolnost vyvolává nutnost skenomicky zhodnocovat i matečné louhy. Výsledkem je vysoká pracnost a vedle materiálové náročnosti i značná energetická náročnost.

Nový způsob přípravy hydrochloridu amitriptylinu I, který je předmětem tohoto vynálezu, se zásadním způsobem odlišuje od všech dosavadních způsobů. Má tyto charakteristické rysy:

- a) Tímto postupem lze převádět na hydrochlorid amitriptylinu I jak karbinol amitriptylinu II, tak bázi amitriptylinu III. Krátký postup je tvořen sledem na sebe navazujících pracovních kroků bez izolace jakéhokoliv meziproduktu. Používá se v něm výhradně jen vodný roztok chlorovodíku. Je-li výchozí látkou karbinol amitriptylinu II, pak na jeho dehydrataci i na neutralizaci vzniklé báze III postačuje též dávka vodné kyseliny chlorovodíkové.
- b) Vynálezem specifikované reakční prostředí je jednoduché a tvoří je směs aromatického nebo alifatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a petrolether, s dalšími organickými rozpouštědly vybranými ze skupiny zahrnující isopropylalkohol, isobutylalkohol, 1-butanol a butylacetát. Význačnou vlastností použité směsi je její schopnost poskytovat produkt v dobře vyvinuté krystalické formě v lékopisné čistotě, a dále schopnost tvořit s vodou při destilaci binární a ternární směsi. Jednotlivá použitá rozpouštědla jsou snadno dosažitelná na trhu. Voda pocházející z vodného roztoku chlorovodíku i ta její část, která je uvolněna chemickým pochodem, se v průběhu jeho trvání dokonale z reakčního prostředí odstraní azeotropickou destilací.
- c) Nový postup se hodí stejně dobře jak pro laboratorní, tak také pro průmyslovou aplikaci. Výtěžností přesahuje o 15 až 20 % dosavadní známé postupy. Je pracovně a energeticky nenáročný. V důsledku vysoké výtěžnosti hned na prvním podílu produktu přestává být zpracování dalších podílů efektivní a postup se tak stává i velmi krátkým.

Novým způsobem přípravy hydrochloridu amitriptylinu I podle tohoto vynálezu se postupuje tak, že se karbinol amitriptylinu II nebo báze amitriptylinu III rozpustí za tepla ve směsi aromatického nebo alifatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a petrolether, s dalším organickým rozpouštědlem vybraným ze skupiny zahrnující isopropylalkohol, isobutylalkohol, 1-butanol a butylacetát. Vzniklý roztok se zfiltruje s přídavkem aktivního uhlí. K filtrátu se pak přidá vodný roztok chlorovodíku, směs se vyhřeje k varu a pomocí nástavce pro azeotropickou destilaci se ze systému plynule odebírá voda, zatímco organická fáze se stále vrací do reakční nádoby zpět. Po odstranění vody se destilaci ukončí a krystalizace hydrochloridu amitriptylinu I ze směsi se vyvolá krystalkem téže látky, pokud k ní už nedošlo spontánně na konci destilačního pochodu. Směs se pak ochladí na teplotu přibližně 20 °C, produkt se odsaje a promyje. Další podrobnosti provedení způsobu přípravy hydrochloridu amitriptylinu I podle tohoto vynálezu vyplývají z následujících příkladů.

P ř í k l a d 1

Do 2litrové baňky se předloží 150,0 g karbinolu, přidá se 18 ml 1-butanolu, 432 ml toluenu a zahřeje se za míchání na 60 °C. K vzniklému roztoku se přidají 3 g aktivního uhlí a zfiltruje se. Baňka a filtr se promyje 150 ml toluenu a promývací roztok se připojí k hlavnímu podílu. K filtrátu se pak přidá 46 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové, směs se zahřeje pod zpětným chladičem k varu a pokračuje se v refluxování za současného azeotropického oddestilování vody. Po přibližně 30 minutách je odběr vody ukončen, destilace se přeruší a směs se naočkuje ke krystalizaci. Vzniklá hustá suspenze se ochladí na 20 °C a po 1/2h míchání při této teplotě se produkt odsaje a promyje 6 dávkami toluenu po 30 ml. Nakonec se produkt vysuší při 70 °C do konstantní hmotnosti.

Výtěžek 148,9 g hydrochloridu amitriptylinu, tj. 93,4 % teorie vztaženo na výchozí karbinol.

Čistota produktu odpovídá lékopisným požadavkům.

P ř í k l a d 2

Do 2litrové baňky se předloží 150,0 g karbinolu, přidá se 50 ml isopropylalkoholu, 650 ml toluenu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.

Výtěžek 147,3 g hydrochloridu amitriptylinu, tj. 92,4 % teorie vztaženo na výchozí karbinol.

Čistota produktu odpovídá lékopisným požadavkům.

P ř í k l a d 3

Do 2litrové baňky se předloží 140,8 g báze amitriptylinu, 33 ml isobutylalkoholu, 650 ml toluenu a pokračuje se dále jako u příkladu 1.

Výtěžek 148,1 g hydrochloridu amitriptylinu, tj. 92,9 % teorie vztaženo na výchozí bázi amitriptylinu.

Čistota produktu odpovídá lékopisným požadavkům.

P ř í k l a d 4

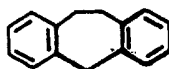
Do 2litrové baňky se předloží 140,8 g báze amitriptylinu, přidá se 500 ml butylacetátu a zahřeje se za míchání na 80 °C. K vzniklému roztoku se přidá 5 g aktivního uhlí, krátce se zamíchá a roztok se zfiltruje. Baňka a filtr se promyje 100 ml butylacetátu, promývací roztok se připojí k hlavnímu podílu. K filtrátu se pak přidá 30 ml 1-butanolu, 100 ml petrol-etheru a 45 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřeje pod zpětným chladičem k varu a refluxuje se za současného azeotropického oddestilování vody. Po přibližně 50 minutách je reakční směs úplně zbavena vody, destilace se ukončí a směs se naočkuje ke krystalizaci. Vzniklá suspenze se ochladí na 20 °C a krystalizace se dokončí 1/2 h mícháním při uvedené teplotě. Produkt se pak odsaje, promyje 5krát po sobě dávkou 30 ml toluenu a vysuší do konstantní hmotnosti.

Výtěžek 145,5 g hydrochloridu amitriptylinu, tj. 91,3 % teorie vztaženo na výchozí bázi amitriptylinu.

Čistota produktu odpovídá lékopisným požadavkům.

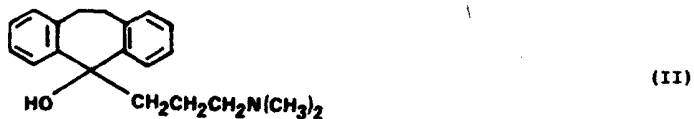
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy hydrochloridu 5-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo(a,d)-10,11-dihydrocykloheptenu vzorce I



(I)

dehydratací 5-hydroxy-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cykloheptenu
vzorce II



a neutralizací 5-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo(a,d)-10,11-dihydrocykloheptenu vzorce III



účinkem chlorovodíku vyznačující se tím, že se obě reakce provedou za použití vodného roztoku chlorovodíku v prostředí aromatického nebo alifatického uhlovodíku, vybraného ze skupiny zahrnující toluen a petrolether, a dalšího organického rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující isopropylalkohol, isobutylalkohol, 1-butanol a butylacetát, při teplotě varu použité směsi rozpouštědel, přičemž se voda a přebytečný chlorovodík průběžně odstraňuje z reakčního prostředí azeotropickou destilací.