

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60120

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.II.1966 (P 113 186)

Pierwszeństwo: 17.III.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 1.VI.1970

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 d 39/12

UKD

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania jednolitych racematów 2-hydroksy-2-etylo-1,2,3,4,6,7-sześciowodoro-11bH-benzo[a] chinolizyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania jednolitych racematów 2-hydroksy-2-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny.

Związek ten, w postaci mieszaniny obu możliwych racematów, wytwarza się na drodze reakcji 2-keto-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny z etylolitem lub halogenkami etylomagnezowymi. Oba te racematy mają właściwości neuroleptyczne, ale przy mniej więcej jednakowej toksyczności jeden z tych racematów, zwany racematem B, ma działanie neuroleptyczne w przybliżeniu 6 razy silniejsze od działania drugiego racematu, zwanego racematem A. Z tych względów pożądane jest rozdzielanie otrzymanej mieszaniny na poszczególne racematy A i B.

Próby rozdzielania tych racematów polegające na tym, że z mieszaniny racemicznej wytwarza się najpierw chlorowodorek trudniej rozpuszczalnego racematu A, a z ługu macierzystego wytwarza się bromowodorek łatwiej rozpuszczalnego racematu B, nie dały jednak dobrych wyników, zwłaszcza przy pracy na większą skalę. Bromowodorek racematu B otrzymuje się bowiem w postaci produktu zanieczyszczonego, który może być oczyszczony tylko metodą chromatograficzną, co komplikuje proces i zwiększa koszty. Próby otrzymania czystego racematu B poprzez siarczan, metanosulfonian, etanosulfonian, salicylan, szczawian, bursztynian, glutaran, fumaran,

2

maleinian, benzoesan, winian lub pikrynian również zawiodły.

Sposób według wynalazku umożliwia łatwe wydzielenie racematu B z surowej mieszaniny obu racematów, także na większą skalę i w czystej postaci. Sposób ten polega na tym, że mieszaninę obu racematów otrzymaną w wyniku reakcji 2-keto-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny z etylolitem lub z halogenkiem etylomagnezowym, traktuje się nadmiarem kwasu malonowego i otrzymaną mieszaninę rozpuszcza w niższym ketonie, takim jak aceton lub butanon, albo w niższym alkoholu takim jak metanol, etanol lub izopropanol. Po upływie krótkiego czasu z roztworu wykrystalizowuje wówczas wodoromalonian racematu B i po jego oddzieleniu z ługu pokryształizacyjnego otrzymuje się bezpostaciowy wodoromalonian racematu A. Wyosobnione zgodnie z wynalazkiem wodoromaloniany poszczególnych racematów ewentualnie przeprowadza się w wolne zasady, a te przez potraktowanie kwasami przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami lub przez potraktowanie środkami alkilującymi, zawierającymi 1—8 atomów węgla, w czwartorzędowe sole amoniowe.

Stosowana jako produkt wyjściowy do wytwarzania mieszaniny obu racematów 2-keto-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyna jest związkiem znanym, a sposób jej otrzymywania

jest opisany np. w publikacji *Chemische Berichte*, tom 95, str. 2132 (1962).

Surową mieszaninę zasad obydwóch racematów stosuje się korzystnie w postaci roztworu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak eter etylowy, eter izopropylowy, czterowodorofuran, dioksan, anizol, benzen, toluen, ksylen lub inne węglowodory albo też w mieszaninach tych rozpuszczalników. Kwas malonowy dodaje się w postaci stałej lub w roztworze, przy czym stosuje się uprzednio podane rozpuszczalniki, a także metanol, etanol, izopropanol, aceton lub butanon. Zazwyczaj wytrąca się mieszanina obydwóch wodoromalonianów. Wówczas usuwa się rozpuszczalnik lub rozpuszczalniki, mieszaninę rozpuszcza na ciepło w acetonie lub w metanolu, etanolu, izopropanolu, butanone i pozostawia do wykryształizowania. Wykryształizowuje wówczas wodoromalonian racematu B, natomiast wodoromalonian racematu A otrzymuje się z ługów pokryształizacyjnych.

Reakcji z kwasem malonowym można poddawać mieszaninę zasad wyodrębnioną z roztworu poreakcyjnego lub też prowadzić reakcję bez wyodrębniania.

Wodoromaloniany przeprowadza się w wolne zasady w znany sposób.

Racematy otrzymane sposobem według wynalazku, przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, takimi jak kwasy alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, np. z kwasem mrówkowym, octowym, propionowym, piwalinowym, dwuetylooctowym, szczawiovym, bursztynowym, glutarowym, pimelinowym, fumarowym, maleinowym, mlekowym, winowym, jabłkowym lub z kwasami aminokarboksylowymi, takimi jak kwas sulfaminowy, a także z kwasami takimi jak kwas benzoowy, salicylowy, fenylpropionowy, cytrynowy, glikonowy, askorbinowy, izonikotynowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, kwasy naftaleno- jedno- i dwusulfonowe, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwasy chlorowodorowe, takie jak kwas chlorowodorowy lub bromowodorowy albo kwasy fosforowe takie jak kwas ortofosforowy i tym podobne.

Przez potraktowanie środkami alkilującymi o 1—8 atomach węgla, korzystnie jodkiem metylu, siarczanem metylu lub halogenkami etylu, otrzymane racematy ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne, czwartorzędowe związki amoniowe.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku w mieszaninie ze zwykłymi nośnikami stosowanymi w lecznictwie stosuje się w medycynie lub weterynarii. Jako nośniki stosuje się substancje organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego lub miejscowego i które nie reagują z nowymi związkami. Są nimi np. woda, oleje roślinne, poliglukole etylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, wazelina, cholesteryna i tym podobne. Do stosowania pozaje-

litowego stosuje się zwłaszcza roztwory, przede wszystkim roztwory olejowe lub wodne, a także zawiesiny, emulsje lub wszczy. Do podawania dojelitowego stosuje się tabletki lub drażetki, do podawania miejscowego — maście lub kremy, ewentualnie wyjałowione lub zmieszane ze środkami pomocniczymi, takimi jak środki konserwujące, stabilizujące lub zwilżające, albo sole wpływające na ciśnienie osmotyczne lub zmieszane z substancjami buforowymi.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się korzystnie w dawce 1—100 mg na jednostkę dawkowania.

Przykład. Roztwór 2-hydroksy-2-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny w mieszaninie eteru i czterowodorofuranu zadaje się roztworem eterowym kwasu malonowego aż do uzyskania wartości pH = 3—4. Po osadzeniu się wytrąconego bezpostaciowego, ciągliwego osadu dekantuje się roztwór, a osad traktuje około 500 ml ciepłego acetonu, przy czym bezpostaciowy osad rozpuszcza się i wykryształizowuje wodoromalonian racematu B. Otrzymuje się 70 g wodoromalonianu o temperaturze topnienia 158°. Badanie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że produkt jest jednolity. Można go przekryształizować z etanolu, przy czym nie zmienia się jego temperatura topnienia. Związek ten jest trudno rozpuszczalny we wrzącym acetonie. Otrzymana z wodoromalonianu wolna zasada nie kryształizuje. Jej temperatura wrzenia wynosi 148—149° pod ciśnieniem 0,05 Hg. Po pewnym czasie zasada ta zabarwia się powoli na kolor czerwony. Bromowoderek tego związku przekryształizowany z izopropanolu topnieje w temperaturze 204°.

Racemat A otrzymuje się z macierzystego roztworu acetonowego wodoromalonianu. W tym celu oddietylowuje się aceton, bezpostaciową pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego i eterze, oddziela eter, wytrząsa jeszcze 2 razy z eterem i połączone fazy eterowe suszy nad siarczanem magnezowym. Pozostałość po odparowaniu wysuszonego roztworu eterowego rozciera się z 150 ml cykloheksanu. Wykryształizowuje przy tym racemat A. Otrzymuje się 83 g zasady o temperaturze topnienia 106°. Chlorowoderek po przekryształizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 225°, a bromowoderek — w temperaturze 207°.

Roztwór stosowany jako materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: 14 g drobno pociętego metalicznego litu umieszcza się w 250 ml absolutnego eteru. Przez naczynie reakcyjne przepuszcza się powoli suchy azot i mieszając w temperaturze —10°C powoli wkrapla 124 g bromku etylu w 400 ml absolutnego eteru. Miesza się w tej temperaturze aż do całkowitego rozpuszczenia litu. Do otrzymanego roztworu etylolitu wprowadza się powoli, mieszając, w temperaturze —10°C roztwór 150 g 2-keto-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny w 600 ml absolutnego eteru i 100 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie przerywa się chłodzenie i po-

zostawia mieszaninę aż do uzyskania temperatury otoczenia, po czym miesza jeszcze w ciągu 30 minut, a następnie w ciągu dalszych 3 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się ostrożnie wody, oddziela fazę organiczną i suszy ją nad siarczanem magnezowym.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania jednolitych racematów 2-hydroksy-2-etylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11bH-benzo [a] chinolizyny przez rozdzielanie mieszaniny racematów tego związku na drodze frakcjonowanej krystalizacji ich soli, **znamienny** 15 **tym**, że surową mieszaninę obu racematów, otrzy-

maną w wyniku reakcji 2-keto-1, 2, 3, 4, 6, 7-sześciowodoro-11 bH-benzo [a] chinolizyny z etylolem lub halogenkiem etylomagnezowym, traktuje się kwasem malonowym i otrzymaną mieszaninę wodoromalonianów obydwóch racematów rozdziela na podstawie ich różnej rozpuszczalności w niższych ketonach, takich jak aceton lub butanon lub w niższych alkoholach, takich jak metanol, etanol lub izopropanol, po czym wyosobnione wodoromaloniany poszczególnych racematów ewentualnie przeprowadza się w wolne zasady, a te przez potraktowanie kwasami przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami lub przez potraktowanie środkami alkilującymi o 1—8 atomach węgla przeprowadza w czwartorzędowe sole amoniowe.