

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51407

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.II.1964 (P 103 870)

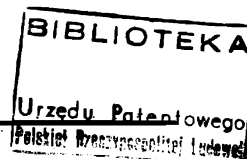
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XII.1966

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 84/40

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Alicja Świrska, mgr Alicja Rączka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodorku amitryptyliny

1

Chlorowodorek amitryptyliny czyli 5-(3-dwumetyloamino-propylideno) -dwubenzo-(a,e) -cykloheptadienu (wzór 1), jest lekiem antydepresyjnym stosowanym w psychiatrii.

Znany z literatury sposób wytwarzania tego związku polega na kondensacji chlorku 3-dwumetyloaminopropylu magnezowego z dwubenzo-(a,e)-cykloheptadienem w środowisku eteru etylowego. Literatura patentowa wymienia również inne rozpuszczalniki jako środowisko tej reakcji, a między nimi czterowodorofuran. W wyniku tej kondensacji i rozkładu związku magnezowego prowadzonego ogólnie znanymi sposobami powstaje karbinol (wzór 2), który otrzymuje się w postaci wolnej zasady po odpędzeniu rozpuszczalnika organicznego. Odwadnianie karbinolu środkami odwadniającymi prowadzi do amitryptyliny lub jej chlorowodorku. Wydajność globalna uzyskana przez różnych autorów jest podawana w granicach 40-50% wydajności teoretycznej z dwubenzocykloheptadienonu.

Wynalazek polega na przeprowadzeniu utworzonego karbinolu w chlorowodorek działaniem chlorku acetylu w środowisku poreakcyjnym t.j. rozpuszczalniku organicznym, w którym przeprowadzono syntezę. Jako środowisko reakcji stosuje się czterowodorofuran. Z roztworu karbinolu w czterowodorofuranie wytrąca się w miarę powstawania krystaliczny chlorowodorek karbinolu w stanie bardzo wysokiej czystości. Dzięki tej czystości wy-

2

dajność następnej reakcji polegającej na odwodnieniu karbinolu jest bardzo wysoka co powoduje, że globalna wydajność z dwubenzocykloheptadienonu wynosi 80-90%.

Według wynalazku prowadzi się reakcję Grignarda w środowisku czterowodorofuranu stosując niewielki nadmiar chlorku dwumetyloamino-propylu-magnezowego w stosunku do dwubenzocykloheptadienonu w temperaturze wrzenia w ciągu około 2 godzin. Związek magnezowy rozkłada się wodnym roztworem chlorku amonowego. Z oddzielonej warstwy organicznej wytrąca się chlorowodorek karbinolu chlorkiem acetylu. Odsączony i przemyty czterowodorofuranem chlorowodorek karbinolu poddaje się odwadnianiu w czterowodorofuranie kwasem mineralnym. Produkt reakcji chlorowodorek amitryptyliny po oddestylowaniu rozpuszczalnika zamienia się w postać krystaliczną przez dodanie octanu etylu.

Przykład. W kolbie trójszyjnej umieszczono 3 g wiórek magnezowych i kryształek jodu, dodano 15 ml czterowodorofuranu 0,4 ml bromku etylu. Po zapoczątkowaniu reakcji wkroplono roztwór 12,1 g 3-dwumetyloamino-1-chloropropanu w 25 ml czterowodorofuranu, a następnie roztwór 15,6 g dwubenzo-(a, e)-cykloheptadienonu w 25 ml czterowodorofuranu. Ogrzewano w temperaturze wrzenia 1 godzinę i po oziębieniu do 20° dodano roztwór 20 g chlorku amonowego w 80 ml wody. Oddzielono warstwę organiczną. Warstwę nieorganiczną

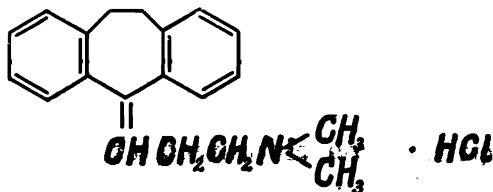
przemyto niewielką ilością czterowodorofuranu. Połączone ekstrakty czterowodorofuranowe wysuszono siarczanem sodowym. Do roztworu, po oddzieleniu środka suszącego wkroplono przy mieszaniu i chłodzeniu 10 ml chlorku acetylu, odsączono chlorowoderek 5-(3-dwumetylo-aminopropyl)-5-hydroksydwubenzo (a,e)-cykloheptadienu przemawiając osad czterowodorofuranem. Otrzymano 22,5 g produktu o temperaturze topnienia 205-210°C. Wydajność reakcji wyniosła 90% w stosunku do dwubenzocykloheptadienu.

Do 90 ml czterowodorofuranu dodano 20 ml kwasu solnego i 22,5 g otrzymanego uprzednio chlorowodoru. Ogrzewano w temperaturze wrzenia 3 godziny, oddestylowano rozpuszczalniki, do pozostałości dodano 100 ml octanu etylu i mieszano do wykrystalizowania osadu. Po oziębieniu odsączono produkt i przemyto octanem etylu. Otrzymano 20,8 g chlorowodoru 5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-

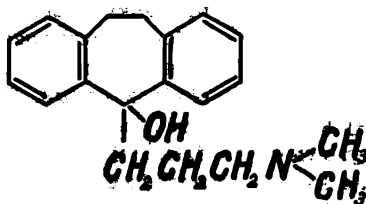
dwubenzo (a,e)-cykloheptadienu, który po krystalizacji z mieszaniny kwas octowy — octan etylu topił się w 196-8°C. Wydajność z dwubenzocykloheptadienu wyniosła 82%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru amitryptyliny przez kondensację chlorku 3-dwumetyloaminopropylomagnezowego z dwubenzo-(a,e)-cykloheptadienonem w środowisku czterowodorofuranu i dalsze odwadnianie utworzonego karbinolu kwasem mineralnym do amitryptyliny, **znamienny tym**, że produkt kondensacji stanowiący karbinol wydziela się najpierw z mieszaniny reakcyjnej w czterowodorofuranie w postaci chlorowodoru działaniem chlorku acetylu, a następnie poddaje się odwadnianiu kwasem solnym w czterowodorofuranie.



Wzór 1



Wzór 2