



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202000

(11) (B¹)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 27 06 79
(21) (PV 4418-79)

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 10 82

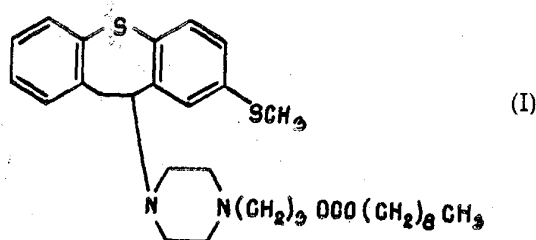
(75)

Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., a JÍLEK JIRÍ RNDr. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy esteru piperazinoalkanolu dibenzo(b,f)thiepinové řady

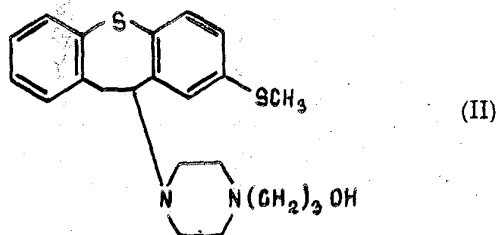
Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy esteru piperazinoalkanolu dibenzo(b,f)thiepinové řady vzorce I,



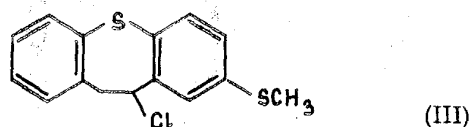
tj. 10-/4-(3-dekanoyloxypropyl)piperazino-/8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo (b, f) thiepinu, známého pod pracovním názvem „oxyprothepindekanoát“. Tento ester je vysoce účinným depotním neuroleptikem, jehož jediná intramuskulární dávka 25 mg zabrání relapsu psychotického procesu u schizofreniků na dobu 2 až 4 týdnů (Dlabač A., Kazdová E., Activ. Nerv. Super. 16, 166, 1974; Českoslov. Fysiol. 23, 336, 1974; Molčan J. a spol., 11. kongres CIMP, Vídeň, červenec 1978, souhrny str. 50; Švestka J. a spol., tamtéž str. 455). Je to tedy látka značného terapeutického i technického významu.

Příprava esteru vzorce I byla zatím popsá-

na dvěma způsoby, přičemž při obou je výchozí látkou aminoalkohol vzorce II,

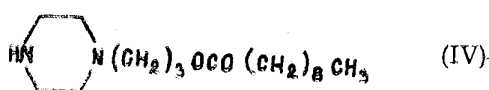


označovaný jako „oxyprothepin“. Při prvním postupu se oxyprothepin vzorce II esterifikuje působením dekanoylchloridu v chloroformu (Jílek J. O. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 1190, 1973). Nověji bylo zjištěno, že tato reakce je provázena nežádoucí vedlejší reakcí, jejímiž produkty jsou 10-chlor-8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo (b, f)thiepin vzorce III



a dále 1-dekanoyl-4-(3-dekanoyloxypropyl)piperazin (Červená I. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 3437, 1976). Druhý postup spočívá v esterifikaci oxyprothepinu vzorce II volnou kyselinou dekanovou ve vroucím xyleny za odstraňování reakcí vzniklé vody destilací azeotropu xyleny s vodou (Červená I. a spol., citováno). Tento druhý způsob je výhodnější, avšak nutnost použití poměrně vysoké reakční teploty a delší doby vede k produktu zabarvenému a znečištěnému, který vyžaduje dosti náročné čištění.

Nyní bylo zjištěno, že ester vzorce I lze výhodně připravit substituční reakcí chloridu vzorce III (Pelz K. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 1895, 1968) s 1-(3-dekanoyloxypropyl)piperazinem vzorce IV,



jehož příprava byla v literatuře popsána (Červená I. a spol., citováno). Tento způsob přípravy esteru vzorce I je předmětem předloženého vynálezu. Uvedenou substituční reakci lze provést za různých podmínek (ekvivalent nebo nejméně 100 % přebytek aminu vzorce IV, různá rozpouštědla, reakční teploty, použití alkalických uhlíčanů jako kondenzačních látek atd.), avšak nejvýhodnější variantou je reakce chloridu vzorce III s nejméně 100 % přebytkem aminu vzorce IV ve vroucím chloroformu. Tato varianta je popsána v příkladu provedení.

Oxyprothepindekanoát vzorce I je viskosní olejovitá kapalina, jejíž homogenita je definována chromatografií na tenkých vrstvách

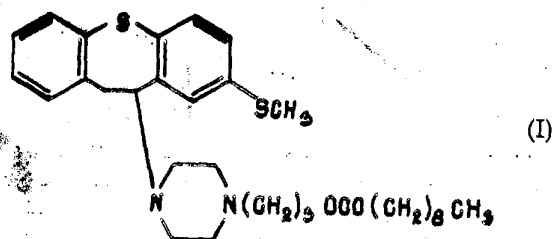
kyslíčnicku hlinitého nebo silikagelu a dále spektrálními metodami. Neutralizační kyselinami poskytuje krystalické soli, které jsou charakterisovány teplotami tání. Tak např. neutralizační kyselinou oxalovou poskytuje jednak monooxalát tající při 136 °C a krystalující z vodného ethanolu, a dále bis(hydrogenoxalát) s t. t. 173 až 175 °C, krystalující rovněž z vodného ethanolu. Čištění esteru vzorce I spočívá jednak v chromatografii na sloupcích kyslíčnicku hlinitého, jednak v převedení na právě uvedené soli, jejich vyčištění krystalizací a potom uvolnění čisté base alkalizací. Léková forma je roztok čisté base vzorce I v rostlinném oleji nebo jiném — pokud možno nejstabilnějším olejovitým triglyceridu.

Příklad provedení

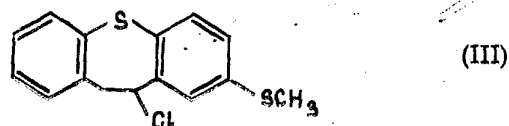
Směs 23 g 10-chlor-8-methylthio-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce III, 48 g 1-(3-dekanoyloxypropyl)piperazinu vzorce IV a 30 ml chloroformu se vaří 7 hodin pod zpětným chladičem. Směs se potom zředí 500 ml benzenu, roztok se rychle promyje ledově chladným 10 % roztokem hydroxidu sodného a vodou. Vysuší se uhlíčenem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v benzenu a roztok se chromatografuje na sloupci 1,4 kg kyslíčnicku hlinitého (aktivita II). Prvními podíly benzenu se vymyje 1,5 g nejméně polární komponenty, kterou je 2-methylthiodibenzo(b,f)thiepin. Při pokračování eluce benzenem se vymyje 14 g (32 %) homogenního 10-/4-(3-dekanoyloxypropyl)piperazino-/8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu vzorce I, který lze charakterisovat převedením buď na monooxalát s t. t. 136 °C (vodný ethanol) nebo bis(hydrogenoxalát) s t. t. 173 až 175 °C (vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

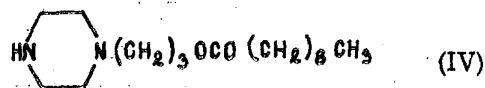
1. Způsob přípravy esteru piperazinoalkanolu dibenzo(b,f)thiepinové řady vzorce I,



tj. 10-/4-(3-dekanoyloxypropyl)piperazino-/8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo(b,f)thiepinu, vyznačující se tím, že se 10-chlor-8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin vzorce III



podrobí substituční reakci s 1-(3-dekanoyloxypropyl)piperazinem vzorce IV



2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že k substituční reakci se použije nejméně 100 % přebytku látky vzorce IV a reakce se provádí ve vroucím chloroformu.