



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

201999
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 409/04

(22) Přihlášeno 27 06 79
(21) (PV 4417-79)

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 10 82

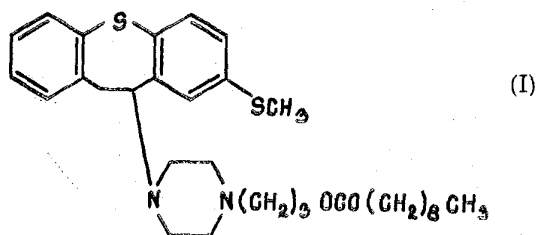
(75)

Autor vynálezu

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

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

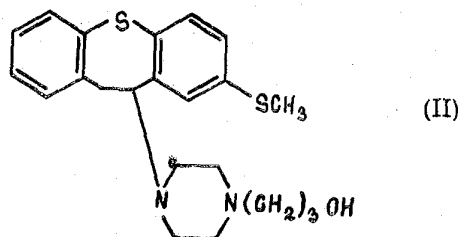
Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy esteru piperazinoalkanolu dibenzo(b,f)thiepinové řady vzorce I,



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**; *Česk. 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 a 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 xylenu za odstraňování reakcí vzniklé vody destilací azeotropu xylenu 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 náročnou rafinaci.

Nyní bylo zjištěno, že ester vzorce I lze výhodně připravit esterifikací oxyprothepinu vzorce II kyselinou dekanovou za přítomnosti N,N'-karbonyldiimidazolu jako kondensačního činidla. Reakce se provádí s výhodou v dichlormethanu při teplotě místnosti, tj. za podmínek velice mírných. Důsledkem je získání produktu daleko čistšího a jednoduššího než při dříve popsáných postupech. Způsob přípravy esteru vzorce I tímto novým postupem je předmětem předloženého vynálezu a je popsán v příkladu provedení.

Oxyprothepindekanoát vzorce I je viskózní olejovitá kapalina, jejíž homogenita je definována chromatografií na tenkých vrstvách kysličníku hlinitého nebo silikagelu a dále spektrálními metodami. Neutralisací kyselinami poskytuje krystalické soli, které jsou charakterisovány teplotami tání. Tak např. neutralisací kyselinou oxalovou poskytuje jednak mono-oxalát 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 kysličníku hlinitého, jednak v pře-

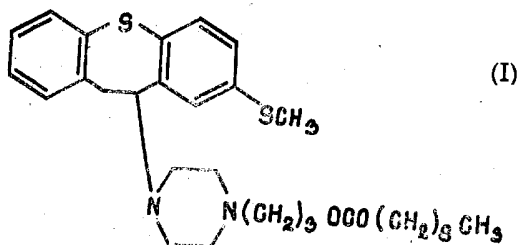
vedení na právě uvedené soli, jejich vyčištění krystalisací a potom uvolnění čisté base šetrnou alkalisací. Léková forma je roztok čisté base vzorce I v rostlinném oleji nebo jiném — pokud možno nejstabilnějším olejovitém triglyceridu.

Příklad provedení

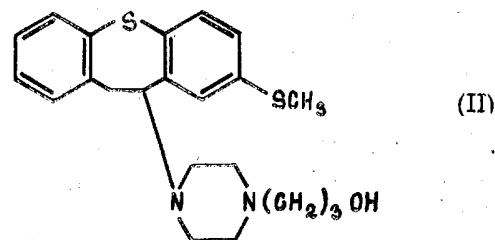
K roztoku 14 g N,N'-karbonyldiimidazolu ve 150 ml dichlormethanu se za míchání a v dusíkové atmosféře zvolna přikape roztok 13 g dekanové kyseliny v 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a potom se k ní za míchání přikape roztok 30 g 10-/4-(3-hydroxypropyl) piperazino-/8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo (b, f) thiepinu vzorce II v 50 ml dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, ponechá v klidu 16 hodin, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v benzenu. Roztok se promyje vodou, vysuší uhlíčitánem draselným a znovu odpaří. Zbytek (37,4 g) se rozpustí v benzenu a chromatografuje na koloně 1 kg kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí benzenem se získá 26 g (63 %) jednotného 10-/4-(3-dekanoyloxypropyl)piperazino-/8-methylthio-10, 11-dihydrodibenzo (b, f) thiepinu vzorce I, který lze charakterisovat převedením buď na mono-oxalát s t. t. 136 °C (vodný ethanol) nebo bis (hydrogenoxalát) s t. t. 173 až 175 °C (vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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, reakcí aminoalkoholu vzorce II,



označovaného jako „oxyprothepin“, s kyselinou dekanovou vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti nejméně ekvivalentního množství karbonyldiimidazolu v dichlormethanu při teplotě místnosti.