



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45815

Kl. 12 p, 6

Eggesült Gyógyszer - és Tápszergyár *)

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasów karboksylowych N - (beta - hydroksyetylo) - N' - [gamma - (3' - chloro - 10' - fenotlazynylo) - propylo] - piperazyny

Patent trwa od dnia 2 czerwca 1960 r.

Wiadomo, że N - (beta - hydroksyetylo) - N' - [gamma - (3' - chloro - 10' - fenotlazynylo) - propylo] - piperazyna o wzorze I posiada działanie sedatywne i ataraktyczne.

Stwierdzono, że estry o wzorze II, wytworzone ze związków o wzorze I przez reakcję z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym $R\text{COOH}$, w którym R oznacza cykliczną resztę albo grupę zawierającą jedną lub więcej reszt cyklicznych posiadają znacznie mniejszą toksyczność od związku o wzorze I oraz wykazują dłuższy czas działania tak, że na ogół posiadają lepszy indeks terapeutyczny. Stwierdzono, że zwłaszcza te estry kwasu benzoowego są czynne, które zawierają 2 lub 3 grupy metoksyłowe w pierścieniu benzenowym.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są inż. dr Lajos Toldy, inż. dr Jóseff Borsch i dr Borin Dumberick.

Tak np. za pomocą estru kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego związku o wzorze I podanego „per os” w ilości 2% wartości LD_{50} osiąga się sedatywne działanie przez 10 godzin. Jednakowo wysokie działanie sedatywne można osiągnąć przez podanie 11% wartości LD_{50} związku o wzorze I, przy czym jednak czas działania jest znacznie krótszy. Wartość LD_{50} związku o wzorze I (per os) wynosi 630 mg/kg, podczas gdy ta sama wartość odpowiedniego kwasu 3,4,5-trójetoksybenzoowego wynosi 1600 mg/kg. Toksyczność nowego estru jest więc znacznie mniejsza od toksyczności związku o wzorze I. Również działanie sedatywne i kataleptyczne jest silniejsze, aniżeli związku o wzorze I. Wzmagające działanie narkotyczne na szczura jest mniej więcej takie same jak związku o wzorze I.

Podobne wyniki otrzymuje się z estrami utworzonymi z kwasów karboksylowych za-

wierających inne reszty cykliczne, np. z estrami kwasu dwufenylooctowego, z estrami kwasu benzooesowego, z estrami kwasu trójetoksybenzooesowego itd.

Estry można otrzymywać przez reakcję związku o wzorze I albo jego zdolnych do reakcji pochodnych takich jak np. związki alkaliczne albo haloidki jak chlorek z kwasem karboksylowym. Zamiast wolnego kwasu można stosować jego funkcjonalne pochodne jak chlorek kwasowy, bezwodnik kwasu. Estryfikację można prowadzić w rozpuszczalnikach obojętnych jak benzen, toluen, chloroform, dwuchloroetylen, przy czym także mogą być stosowane środki wiążące kwasy. Jak rozpuszczalnik, można stosować również organiczne środki wiążące kwasy np. pirydynę. Estryfikację można również prowadzić w obecności katalizatorów, korzystnie w obecności kwasów.

Wytworzone estry można przeprowadzić w znany sposób w ich sole organiczne lub nieorganiczne stosowane w terapii. Jako takie można wymienić np. cytrynian, winian, askorbinian, maleinian, fumaran, chlorowodorek, fosforan, etanosulfonian, metanosulfonian, burztynian.

Grupa cykliczna kwasu stosowanego do wytwarzania estru może być aromatyczna lub nasycona np. fenyłowa, naftyłowa, cykloheksylowa, cyklopentylowa. Może być również grupa heterocykliczna, np. pirydylowa. Zastosowana reszta kwasowa może zawierać również więcej grup cyklicznych. Jako podstawniki grupy cyklicznej należy wymienić grupy: alkilową, chlorowcową, oksylową, alkoksylową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, acyloksylową.

Grupa cykliczna może być bezpośrednio związana z grupą karboksylową. Może być ona jednak związana z grupą karboksylową poprzez nasycony lub nienasycony łańcuch alifatyczny. Można również poza tym stosować kwasy dwukarboksylowe.

Można stosować następujące kwasy karboksylowe: kwas benzooesowy, p-chlorobenzooesowy, tróchlorobenzooesowy, 3,4,5-trójetoksybenzooesowy, dwumetyloamino-benzooesowy, naftoesowy, nikotynowy, izonikotynowy, cykloheksanokarboksylowy, cynamonowy, 3,4,5-trójetoksy-cynamonowy, fenylooctowy, fenoksyoctowy, migdałowy, fenylopropionowy, cyklopentylpropionowy, dwufenylooctowy, p-chlorodwufenylooctowy, dwucykloheksylooctowy,

dwunaftylooctowy, benzyłowy, alfa-beta-dwufenylobursztynowy, 3,4,5-trój-III-rzęd., butylo-benzooesowy itd.

Przykład I. Do 9 g N-(beta-hydroksyetylo)-N'-(gamma-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propyloj)-piperazyny o wzorze I rozpuszczonej w 100 ml pirydyny dodaje się chłodząc wodą lodową 18 g chlorku kwasu 3,4,5-trójetoksybenzooesowego. Mieszaninę wstrząsa się aż do rozpuszczenia (około 20 minut) następnie pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym rozcieńcza wodą, wydzielony pół-stały produkt kilkakrotnie dekantuje wodą, następnie ekstrahuje chloroformem, przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odpędza rozpuszczalnik. Pozostały ester kwasu trójetoksybenzooesowego związku o wzorze I rozpuszcza się w 150 ml absolutnego alkoholu, dodaje 5 g kwasu fumarowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu kilku minut. Po odstaniu przez noc odsącza się go i przemywa absolutnym alkoholem. Wydajność: 13,5 g dwufumaranu estru kwasu trójetoksybenzooesowego związku o wzorze I. Temperatura topnienia 194–196°C po uprzednim spieczeniu.

Przykład II. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że do wytworzenia estru stosuje się chlorek benzolu. Przekrystalizowany z dioksanu dwufumaranu estru kwasu benzooesowego związku o wzorze I topnieje w temperaturze 217–219°C.

Przykład III. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że do wytworzenia estru stosuje się chlorek p-chlorobenzolu. Przekrystalizowany z dioksanu dwufumaranu estru kwasu p-chlorobenzooesowego związku o wzorze I topnieje w temperaturze 215–217°C.

Przykład IV. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że do wytworzenia estru stosuje się chlorek kwasu fenylooctowego. Przekrystalizowany z absolutnego alkoholu dwufumaranu estru kwasu fenylooctowego związku o wzorze I topnieje w temperaturze 172–174°C.

Przykład V. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie I, z tą różnicą, że do wytworzenia estru stosuje się chlorek kwasu dwufenylooctowego. Przekrystalizowany z absolutnego alkoholu dwufumaranu estru kwasu dwufenylooctowego związku o wzorze I topnieje w temperaturze 208–210°C.

Przykład VI. 12 g N-(beta-hydroksyetylo)-N'-[gamma-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny w 80 ml absolutnego toluenu ogrzewa się do wrzenia mieszając w ciągu 12 godzin z 0,8 g dokładnie rozdrobnionego sodu metalicznego, następnie chłodzi i dodaje 7,5 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu. Po dwugodzinnym mieszaniu i ogrzewaniu do wrzenia, schłodzoną mieszaninę wytrząsa się z wodą, a toluen odparowuje w próżni. Pozostający syrop (15 g) rozpuszcza się w 90 ml gorącego absolutnego alkoholu, dodaje 6 g kwasu fumarowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu kilku minut. Produkt (17,5 g) wydzielony w czasie stania oddziela się i przekryształizowuje z alkoholu. Wydajność 15 g dwufumaramu estru N-(beta-hydroksyetylo)-N'-[gamma-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym. Temperatura topnienia 192—193°C po uprzednim spieczeniu.

Przykład VII. 4 g związku o wzorze I rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego chloroformu i dodaje w temperaturze pokojowej 2,7 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu. Po krótkim wstrząsaniu otrzymuje się czysty roztwór, który pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 3 godzin. Następnie wytrząsa się go z roztworem kwaśnego węglanu sodowego i z wodą, po czym po wysuszeniu nad siarczanem magnezu odpędza chloroform. Pozostałość (5,9 g) rozpuszcza się w 36 ml gorącego absolutnego alkoholu i, po dodaniu 2,4 g kwasu maleinowego ogrzewa do wrzenia dalej w ciągu 5 minut. Pozostawia się przez noc w lodówce, po czym wydzielony osad odsącza i przemywa niewielką ilością absolutnego alkoholu. Przekryształizowany z absolutnego alkoholu dwumaleinian estru kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego związku o wzorze I topnieje w temperaturze 177—180°C.

Przykład VIII. 4 g związku o wzorze I rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego dwuchloroetanu w temperaturze pokojowej i dodaje 2,7 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu, po czym pozostawia do odstania na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wytrząsa się z roztworem kwaśnego węglanu sodowego i z wodą, po czym po wysuszeniu odpędza dwuchloroetan. Pozostałość (6 g) rozpuszcza się w 145 ml gorącego absolutnego alko-

holu i po dodaniu 2,4 g kwasu fumarowego ogrzewa do wrzenia w ciągu kilku minut, po czym otrzymuje się czysty roztwór. Po staniu w lodówce wydziela się dwufumaran estru kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego związku o wzorze I w postaci krystalicznej.

Przykład IX. Reakcję prowadzi się jak w przykładzie VIII, z tą różnicą, że surowy produkt otrzymany po odpędzeniu dwuchloroetanu rozpuszcza się w 20 ml absolutnego acetonu i chłodząc dodaje 1,7 ml kwasu etanosulfonowego. Otrzymany roztwór miesza się z 200 ml absolutnego eteru, przy czym wydziela się syropowata masa, która przy staniu przechodzi w postać krystaliczną. Produkt ten odsącza się na nuczy, przemywa absolutnym eterem, suszy, w celu oczyszczenia miesza z niedużą ilością absolutnego acetonu i odsącza. Otrzymany w ten sposób dwuetanosulfonian estru N-(beta-hydroksyetylo)-N'-gamma(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym przekryształizowany z metyloetyloketonu topnieje w temperaturze 140—145°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasów karboksylowych N-(beta-hydroksyetylo)-N'-[gamma-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny, o wzorze II, znamienny tym, że związek o wzorze I albo jego pochodną zdolną do tworzenia estru poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o wzorze RCOOH , w którym R oznacza resztę cykliczną albo grupę zawierającą jedną albo więcej reszt cyklicznych, albo z jego funkcjonalną pochodną.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako kwas karboksylowy stosuje się kwas benzoesowy zawierający 2 lub 3 grupy metoksyłowe albo jego funkcjonalne pochodne.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako kwas karboksylowy zawierający 3 grupy metoksyłowe stosuje się kwas 3,4,5-trójmetoksybenzoesowy.

Egyesült Gyógyszer —
és Tápszergyár

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

