



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252488

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 01 12 83
(21) PV 6280-85

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 279/28

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

COKER GEOFFREY GEORGE, BROMLEY (Velká Británie),
FINDLAY JOHN WILLIAM ADDISON, CHAPEL HILL, NORTH CAROLINA,
LEIGHTON HARRY JEFFERSON, DURHAM, NORTH CAROLINA (Sp.st.a.)

(73) Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Velká Británie)

(54) Způsob výroby fenothiazinů

1

Tento vynález se týká způsobu výroby nových fenothiazinových sloučenin. Podle vynálezu výrobitelné chemické sloučeniny mají antihistaminovou a antialergickou účinnost a vlastnosti, které tyto sloučeniny předurčují pro použití ve farmaceutických přípravcích určených pro medicínu.

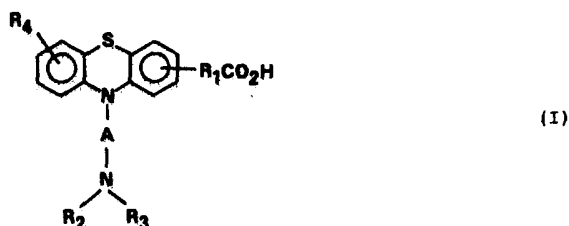
US patentový spis č. 2 530 451 uvádí skupinu 9-(dialkylaminoalkyl)fenothiazinů s anti-histaminovým účinkem z nichž nejvýznamnější látka je uváděná generickým názvem jako promethazin, tedy jde o 10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin. Promethazin se osvědčil v klinickém použití jako trankvilizer a antihistaminikum.

Sloučeniny výrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu se struktuře nejvíce podobají derivátům fenothiazinu, které jsou popsány v US patentech č. 3 112 310, 2 905 668 a 2 789 978 a v publikaci Messera a kol., *Arzneim Forsch*, 19, 1 193 až 1 198 (1969).

Antihistaminika nyní používaná, včetně difenylhydraminu, feniraminu, pyrilaminu, promethazinu a triprolidinu mají obecně potenciální nevýhodu, neboť všechna vyvolávají u některých pacientů sedativní účinky nebo ospalost. Promethazin má kromě toho ještě potenciální anticholinergický účinek.

Nyní byla nalezena nová skupina sloučenin s antialergickou aktivitou in vivo definovanou bloádou anafylaktoidního účinku. Některé z těchto sloučenin mají i dobrý antihistaminový účinek jsou v podstatě prosté vedlejších účinků na centrální nervový systém (CNS) a zdají se být v podstatě prosté vedlejších účinků na CNS a mají zřetelně nižší anticholinergický účinek než promethazin.

Předmětem vynálezu je způsob výroby fenothiazinů obecného vzorce I



kde

R_1 značí dvojmocnou alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,

R_2 a R_3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu s atomem dusíku tvoří dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy,

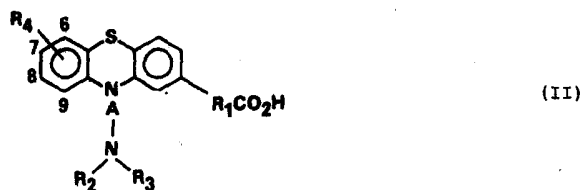
R_4 značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou až 3 atomy halogenu nebo znamená skupinu vzorce R_1CO_2H vymezenou výše,

A značí alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo ANR_2R_3 tvoří skupinu vzorce



a jejich solí, esterů a amidů, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhového systému a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhu a R_4 znamená atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená dimethylaminopropylenovou skupinu a sloučeniny, kde skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce R_1CO_2H znamená skupinu vzorce CH_2CO_2H v poloze 2.

Z těchto sloučenin obecného vzorce I vyrobitelných podle vynálezu jsou vhodné ty, které mají obecný vzorec II



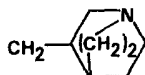
kde

R_1 až R_4 a A jsou definovány u obecného vzorce I,

nebo jejich sůl, ester nebo amid.

R_1 může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, a značit nasycenou nebo nenasyčenou uhlovodíkovou skupinu nebo jednoduchou vazbu. Účelně R_1 značí uhlovodíkovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu nebo obsahují alespoň jednu dvojnou vazbu. R_1 je s výhodou skupina $-(CH_2)_n-$, kde n je celé číslo 0 až 3 nebo skupina $CH=CH$ nebo $-CH(CH_3)(CH_2)_m-$, kde m je 0 nebo 1, nebo skupina $-C(CH_3)_2-$, R_1CO_2H značí nejvýhodněji skupinu $-CH_2CO_2H$.

- R_2 a R_3 jsou vhodně stejné nebo odlišné a jednotlivě značí mehylovou nebo ethylovou skupinu nebo tvoří spolu s atomen dusíku, ke kterému jsou připojeny čtyřčlenný až šestičlenný heterocyklický kruh, s výhodou nasycený heterocyklický kruh například pyrrolidin, piperidin nebo morfolin. NR_2R_3 je výhodně dimethylaminoskupina nebo diethylaminoskupina a nejvýhodněji dimethylaminoskupina.
- R_4 značí výhodně atom vodíku atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu. R_4 je obzvláště výhodně atom vodíku, methylová, ethylová skupina, atom chloru nebo fluoru. R_4 značí nejvýhodněji atom vodíku. Když je R_4 jiné než atom vodíku, je připojena v poloze 7 nebo 8 fenothiazinového kruhového systému a obvykle výhodně v poloze 7.
- A je vhodně ethylenová, n-propylenová nebo isopropylenová skupina nebo ANR_2R_3 tvoří skupinu



Amidy sloučenin obecného vzorce I zahrnuté do rozsahu vynálezu jsou amidy vzniklé obvykle z karboxylových kyselin. Zejména vhodné jsou amidy vzniklé z amoniaku, primárních amidů nebo aminokyselin, například glycinu.

Do rozsahu tohoto vynálezu jsou zahrnuty rovněž solváty sloučenin obecného vzorce I. Výhodné solváty zahrnují hydráty a alkanoláty s obsahem 1 až 4 atomů uhlíku v alkanolátové části.

Estery a amidy sloučenin obecného vzorce I i když mají určitý vlastní antihistaminový účinek, mohou být použity jako meziprodukty při přípravě karboxylových sloučenin obecného vzorce I. Vhodné estery zahrnují obvyklé esterové skupiny, o nichž je známo, že jich lze použít k chránění karboxylových skupin, například alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku, kde alkylová skupina na přímý nebo rozvětvený řetězec a je případně substituován atomem halogenu. Zejména výhodné jsou alkylestery s 1 až 4 atomy uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit buď adiční soli nebo soli vzniklé z karboxylové skupiny. Výhodné jsou adiční soli, avšak soli vzniklé z karboxylové skupiny mohou být zejména použity při přípravě odpovídajících karboxylových sloučenin. Výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli.

Pro použití v lékařství by soli sloučenin obecného vzorce I měly být farmakologicky i farmaceuticky přijatelné, avšak farmaceuticky nepřijatelné soli lze výhodně použít při přípravě volné aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a nejsou vyloučeny z rozsahu vynálezu. Takové farmakologicky a farmaceuticky přijatelné adiční soli zahrnují, aniž by na ně byly omezeny, soli odvozené od následujících kyselin: kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina malonová, kyselina isothionová, kyselina jantarová, kyselina naftalen-2-sulfonová a kyselina benzensulfonová. Farmaceuticky přijatelné soli lze připravit rovněž jako soli alkalického kovu nebo soli alkalických zemin, například draselné, sodné nebo vápenaté soli na karboxylové skupině.

Když sloučeniny obecného vzorce I obsahují dvojnou vazbu v postranním řetězci končícím karboxylovou skupinu, existují buď v cis- nebo trans-isomerních formách (ve vztahu k aromatickému kruhu). V rozsahu tohoto vynálezu jsou zahrnuty isomery i isomerní směsi těchto sloučenin. Když R_1CO_2H obsahuje dvojnou vazbu výhodnými isomery jsou ty, kde karboxylová skupina je v poloze trans k aromatickému kruhu.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou:

trans-beta-[10-2-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-2-yl]akrylová kyselina,
 2-[10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-2-yl]octová kyselina,
 2-[10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-2-yl]propionová kyselina,
 10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-3-karboxylová kyselina,
 [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin,
 3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin,
 10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-4 (anebo 1) karboxylová kyselina,
 [E]-4 (nebo 1)-2-karboxyvinyl-10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin,
 4- (nebo 1)-2-karboxyethyl-10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin,
 [7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]octová kyselina,
 [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]octová kyselina,
 [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]octová kyselina,
 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionová kyselina,
 2-[10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionová kyselina,
 2-methyl-2-[10-/3-(N-pyrrolidino)propyl/-2-fenothiazinyl]propionová kyselina,
 10-(2-dimethylaminopropyl) fenothiazin-2-karboxylová kyselina,
 nebo jejich soli, estery a amidy.

Farmakokinetické studie srovnávající relativní distribuci v mozku a plazmě dvou sloučenin vyrobených podle tohoto vynálezu a promethazinu ukazují, že na rozdíl od promethazinu, tyto sloučeniny (viz příklady sloučenin A a B) nepronikají snadno mozkem hlodavců.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se alkyluje sloučenina obecného vzorce VII



kde

R₁ a R₄

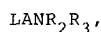
mají výše uvedený význam a

COR₆

značí esterovou nebo amidickou skupinu,

a potom se případně převádí sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I hydrogenací dvojné vazby v karboxyskupině bočního řetězce, a popřípadě se získaná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou, sůl tvořenou karboxylátem, ester nebo amid sloučeniny obecného vzorce I nebo se popřípadě z takovéto látky uvolní jiná sloučenina spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

Alkylace sloučenin obecného vzorce VII se provádí za podmínek dobře známých z oboru.
Alkylační činidlo obecného vzorce



kde

A, H₂ a H₃ mají výše vymezený význam a

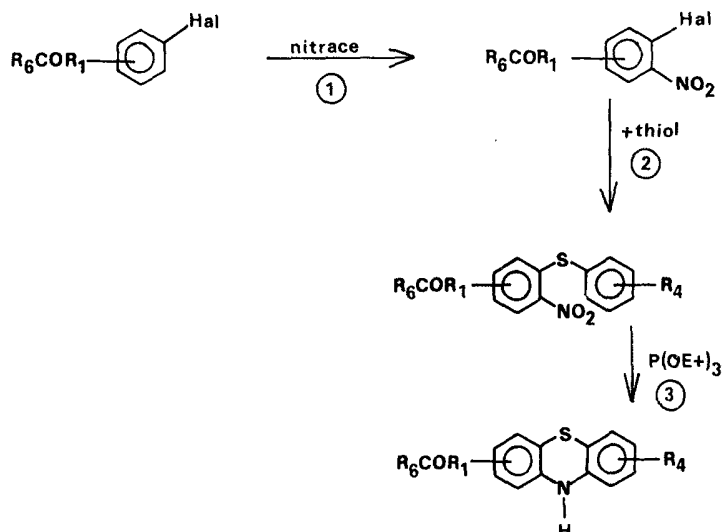
L znamená nahrazovanou skupinu,

se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VII v přítomnosti báze při obvyklé teplotě, například mezi 0 a 150 °C v netečném rozpouštědle.

S výhodou se využívá silné báze, například alkoxidů, například terc.butoxidu, hydridu, například hydridu sodného nebo amidu sodného. Teplota je s výhodou mezi 20 a 90 °C a rozpouštědlem je vhodně uhlovodík, například toluen, ether, například tetrahydrofuran nebo dipolární aprotické rozpouštědlo, například dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid.

Sloučeniny obecného vzorce VII lze připravit podle schematu uvedeného dále.

Schéma



Vysvětlivky:

1. Nitrační činidlo, například HNO_3 a H_2SO_4 , při teplotě 0 až 100 °C.

2. Thiol vzorce



a báze, například uhličitan sodný v polárním rozpouštědle, například alkoholu, jako methanolu, na zvýšené teploty, například 50 až 100 °C výhodně při teplotě zpětného toku.

3. 2 moly sloučeniny P/OEt_3 , kde Et znamená ethyl, ve vysokovroucím uhlovodíku, například n-propylbenzenu, za zvýšené teploty, například 125 až 200 °C, s výhodou při teplotě zpětného toku.

Redukce jedné ze dvou dvojných vazeb, tj. dvojných vazby v karboxylovém postranním řetězci, lze provádět hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru přechodného kovu, například platiny na uhlí. Přípravy esterů a amidů z příslušných karboxylových kyselin a opačně lze provádět způsoby známými z oboru.

Sloučeniny, vyráběné podle tohoto vynálezu, s antialergickým účinkem lze používat v téže indikaci jako klinicky používaná antiasthmatika, tj. pomáhat kontrolovat bronchokonstrikci nebo bronchospasmy charakteristické pro alergické astma s indukované astma a symptomy bronchokonstrikce a bronchospasmů rezultujících při akutní nebo chronické bronchitidě. Předpokládá se, že sloučeniny inhibují uvolňování autocoidů (tj. histaminu, serotoninu a podobně) z žírných buněk a inhibují přímo produkci antigenem indukovaného histaminu. Lze je tudíž klasifikovat jako stabilizátory žírných buněk s antihistaminovou účinností.

Sloučeniny podle vynálezu s antihistaminovou účinností lze používat v téže indikaci jako klinicky používaná antihistaminika, totiž pro zmírňování nepříjemných příznaků, vyvolaných uvolňování histaminu, ucpaného nosu při nachlazení a vasomotorické rýmě a k symptomatickému ovlivňování alergických podmínek, včetně nasální alergie, pareniální rhinitidy, urticaria, angioneurotického oedemu, alergické konjunktivity, půdní alergie, reakcí po seru a léčivech, kousnutí hmyzu a píchnutí a desensibilizačních reakcí. Sloučeniny mohou být rovněž použity za podmínek zodpovědných za antipruritickou aktivitu, včetně alergických dermatos, neurodermatitidy, anogenitální pruritus a pruritus nespecifického původu, například ekzemů a specifického případu například planý neštovic, fotosensitivitu a spálenin sluncem. Vynález tudíž poskytuje způsob symptomatické léčby alergických stavů podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Vynález přináší rovněž způsob k antagonismu endogenně uvolňovaného histaminu podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Některé ze sloučenin podle vynálezu jsou v podstatě prosté sedativních účinků a mají nízkou nebo žádnou anticholinergickou účinnost.

Množství aktivní sloučeniny, které je požadováno k použití u výše uvedených stavů se mění podle volby látky, způsobu podání a stavu savce určeného k léčení a záleží na rozhodnutí lékaře. Vhodná orální dávka aktivní sloučeniny pro savce se pohybuje v rozmezí od 0,003 do 1,0 mg na kg tělesné hmotnosti za den, s výhodou od 0,04 až 0,24 mg/kg. Například typickou dávkou sloučeniny (B) pro pacienta (viz příklad 2 a tabulku 1) je mezi 0,03 a 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti na den.

Požadovaná denní dávka je s výhodou rozdělena od jedné do šesti dílčích dávek podaných v příslušných intervalech podle potřeby. Kde se použije tři dílčích dávek sloučenin obecného vzorce I, všechny se budou s výhodou pohybovat v rozmezí od 0,014 do 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti, například typická dílčí dávka takové sloučeniny pro pacienta je mezi 1 a 20 mg, například 4 nebo 8 mg.

I když je možné, aby sloučenina obecného vzorce I byla podávána samotná v surové formě, je výhodné, aby sloučenina obecného vzorce I byla ve formě farmaceutického přípravku. Vynález umožňuje vyrobit rovněž farmaceutické přípravky pro veterinární i humánní medicínu, což zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a případně kteroukoliv jinou terapeutickou složkou. Účinnou sloučeninu lze například kombinovat se sympatomimetickým činidlem, například dekongestantem, pseudoefedrinem, antitusivem, například kodeinem, analgetikem, protizánětlivou látkou, antipyretikem nebo expektorantem. Nosič nebo nosiče musí být farmaceuticky přijatelné ve smyslu snášenlivosti s ostatními složkami přípravku.

Přípravky zahrnují formy, které jsou vhodné pro orální nasální, oftalmickou nebo parenterální, včetně subkutánní, intramuskulární a intravenózní podání.

Přípravky jsou s výhodou v dávkovací formě a lze je připravit kterýmkoliv způsobem známým z oboru farmacie. Všechny způsoby zahrnují stupeň smísení aktivní sloučeniny s nosičem, který představuje jednu nebo více složek. Obecně přípravky se připravují jednotným a dokonalým smísením aktivní sloučeniny s tekutým nosičem nebo jemně rozptýleným pevným nosičem nebo oběma a potom, je-li to nezbytné, se produkt tvaruje do požadovaného přípravku.

Přípravky podle vynálezu vhodné k orálnímu použití mohou být podávány v podobě samostatných dávkových jednotek, jako oplatek, tobolek, tablet nebo pastilek, přičemž každá obsahuje předem určené množství aktivní sloučeniny (označované zde jako sloučenina obecného vzorce I); jako prášek nebo granule, nebo suspenze ve vodné tekutině nebo v nevodné tekutině například cukrovém nebo medovém sirupu (elixíru), emulze nebo kapek. Tablety lze zhotovit lisováním nebo odléváním, případně s jednou nebo více složkami. Lisované tablety lze připravit lisováním na vhodném zařízení, s aktivní sloučeninou, která je ve formě volně pohyblivé, například jako prášek nebo granule, které jsou případně smíseny s pojivem, rozvolňovadlem, mazadlem, inertním ředidlem, povrchově aktivní látkou nebo disperzním činidlem. Odlévané tablety, sestávající z práškovité aktivní sloučeniny s kterýmkoliv vhodným nosičem, mohou být odlévány na vhodném zařízení.

Sirup lze připravit přidáním účinné sloučeniny ke koncentrovanému vodnému roztoku cukru, například sacharózy, ke kterému mohou být přidány další přísady. Takové přísady mohou obsahovat zahušťovadla, činidla zamezující krystalizaci cukrů nebo činidla zvyšující rozpustnost kterékoliv další složky, například vícemocný alkohol, jako glycerin nebo sorbit a vhodné konzervační látky.

Přípravky vhodné pro rektální aplikaci mohou být ve formě čípků s obvyklým nosičem, například kakaovým máslem nebo hydrogenovanými tuky nebo hydrogenovanými mastnými karboxylovými kyselinami.

Přípravky vhodné pro parenterální aplikaci obsahují sterilní vodný přípravek aktivní sloučeniny, který je s výhodou isotonní s krví příjemce.

Nasální spray představuje čistěné vodné roztoky aktivní sloučeniny s ochrannými a isotonickými činidly. Takové přípravky jsou nastaveny na určitou hodnotu pH a isotonický stav kompatibilní s nasálními mukomembránami.

Oftalmické přípravky lze připravit podobným způsobem jako nasální spray tím rozdílem, že hodnota pH a isotonické faktory se přizpůsobí oku.

Lokální přípravky obsahují aktivní složku rozpuštěnou nebo suspendovanou v jednom nebo více prostředích, například minerálním oleji, petroleji, polyhydroxyalkoholech nebo dalších základech používaných pro lokální farmaceutické přípravky. Může být žádoucí přidání ještě dalších složek.

Kromě výše uvedených složek přípravky podle tohoto vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo více složek jako ředidel, pufrů, příchutí, pojiv, desintegračních činidel, povrchově aktivních látek, zahušťovačů, mazadel, ochranných látek, včetně antioxidačních činidel, a podobně. Tento vynález poskytuje rovněž prvé použití látek obecného vzorce I v medicíně.

Účelem následujících příkladů je vynález toliko ilustrovat, nikoliv omezovat. Všechny uváděné teploty jsou ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby trans-beta-[10-/2-dimethylaminopropyl/fenothiazin-2-yl]akrylové kyseliny

a) Způsob výroby 2-brom-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu (látky ex-1a)

5,0 g 2-bromfenothiazinu a 2,4 g terc.butylátu draselného byly smíseny ve 25 ml suchého xylenu v atmosféře dusíku a zahřívány po dobu 10 minut na teplotu 65 °C. K tomu byl přikapán během deseti minut roztok 2,8 g 2-dimethylaminopropylchloridu ve 2 ml xylenu. V míchání pod dusíkem a zahřívání na teplotu 60 až 70 °C bylo pokračováno po dobu 3 hodin. Reakční směs byla vlita do 100 ml ethylacetátu a extrahována zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Kyselý extrakt byl alkalizován nadbytečným vodným amoniakem a extrahován methylenchloridem, který byl sušen síranem hořečnatým a odpařen, čímž se získá viskózní olej o hmotnosti 6,35 g. Olej představuje směs požadované látky a jejího isomeru 2-brom-10-(2-dimethylamino-1-methylethyl)-fenothiazinu, od něhož byla oddělena ve formě bezbarvého oleje pomocí preparativní vysokotlaké kapalinové chromatografie na koloně se silikagelem elucí směsí ethylacetátu s methylenchloridem v poměru 4:1.

Sloučenina ex-1a nekystalovala a nebyl proveden žádný pokus o získání krystalické soli. Byla charakterizována pomocí NMR spektra, které odpovídalo udávané struktuře a lišilo se od jejího isomeru.

b) Způsob výroby 10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl-karboxyaldehydu (látky ex-1b)

S použitím stříkačky a dusíkové atmosféry bylo přidáno do baňky obsahující 2,8 g látky ex-1a 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok byl míchán a chlazen lázní se suchým ledem v acetonu a během pěti minut byl přikapán roztok 5,2 ml 1,5 N roztoku n-butyllithia v hexanu. Po míchání při teplotě -78 °C po dobu 30 minut bylo přidáno 0,8 ml destilovaného dimethylformamidu a reakční směs byla ponechána po dobu 25 minut zahřátá na teplotu místnosti. Potom byla vlita do zředěné kyseliny chlorovodíkové, kde byla promyta benzenem a potom alkalizována hydroxidem amonným. Produkt byl extrahován do methylenchloridu, který byl sušen síranem hořečnatým a odpařen, přičemž se získá velice viskózní žlutý olej látky ex-1b. Látka ex-1b nezkystalovala a nebyl proveden pokus připravit krystalickou sůl. Látka byla charakterizována pomocí NMR-spekter, které odpovídaly předpokládané struktuře. Tenkovrstevná chromatografie na silikagelu ve směsi chloroformu methanolem v poměru 9:1 ukazovala přítomnost jediné látky, která byla méně pohyblivá než výchozí materiál, tj. látka ex-1a.

c) Způsob výroby trans-beta-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]akrylové kyseliny (látky A)

Látka ex-1b (2,4 g), malonová kyselina (1,1 g) a morfolin (0,120 g) byly rozpuštěny v 8 ml pyridinu a zahřívány na vroucí vodní lázni. Uvolňoval se okamžitě oxid uhličitý. Po uplynutí doby 2 hodin byl pyridin odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl triturován 25 ml vroucího ethanolu po ochlazení a míchání byla získána žlutá pevná hmota. Ta byla překrystalovaná z ethanolu za vzniku látky A, ve formě krystalické hmoty teploty tání 214 až 218 °C. NMR a elementární analýza potvrdila předpokládanou strukturu.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu (látky E)

a) Způsob výroby [E]-3-(2-methoxykarbonylvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

K míchanému roztoku 4,0 g 3-brom-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve vysušeném etheru při teplotě °C se přikape 8,5 ml 1,55 molárního roztoku butyllithia v hexanu. Získaný žlutý roztok se míchá při teplotě °C po dobu jedné hodiny a potom se během jedné hodiny přikape roztok 1,7 ml dimethylformamidu ve 20 ml vysušeného etheru. Reakční směs se míchá

při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom protřepe s vodou a etherem. Promytý a vysušený etherický roztok se odpaří za vzniku surového aldehydu ve formě žlutého oleje.

Roztok 4,0 g tohoto surového aldehydu ve 20 ml 1,2-dimethoxyethanu se přidá k míchanému roztoku fosfonátového karbaniontu, získaného z 2,69 g diethyl[methoxykarbonylmethylfosfátu] a 385 mg hydridu sodného ve formě 80 % disperze v oleji, ve 30 ml 1,2-dimethoxyethanu za teploty místnosti. Reakční směs se po 4 hodinách odpaření do sucha a přidá voda a ether. Etherická fáze se oddělí, promyje suší a odpaří za vzniku surového [E]-3-(2-dimethylamino-propyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve formě fluoreskujícího žlutého oleje.

b) Způsob výroby [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu (látko E)

4 g tohoto esteru se hydrolýzují v roztoku 22 ml ethanolu a 8,8 ml 2N roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Produkt se izoluje způsobem popsáným v příkladu 1 za vzniku 3 g surové kyseliny karboxylové ve formě oranžově zbarvené gumovité hmoty. Ta se rozpustí v horké 0,4 N kyselině chlorovodíkové a přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková, aby se vyvolala krystalizace ve formě oranžově zbarvených destiček. Překrystalováním ze směsi ethanolu a etheru se získají žluté jehličky hydrochloridu [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve formě hemihydrátu, teplota tání asi 170 °C (rozklad). Po sušení při teplotě 150 °C se získá bezvodá sůl o teplotě tání 220 až 225 °C (rozklad).

P ř í k l a d 3

Způsob výroby 3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

Roztok 1 g hydrochloridu [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve 20 ml methanolu obsahující 100 mg 10% palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru, se míchá ve vodíkové atmosféře, dokud jeho pohlcování není úplné (9 hodin). Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, aby se získal hydrochlorid nasycení karboxylové kyseliny. Malé množství nečistot se odstraní esterifikací a provede se chromatografie esteru na sloupci oxidu křemičitého (siliky) ve směsi chloroformu a methanolu v poměru 50:1 a hydrolýza čistého esteru, jak je popsáno v příkladu 2. 3-(2-Karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin takto získaný se krystaluje ze směsi ethanolu a etherem. Získá se krémově zbarvená pevná látka o teplotě tání 170 až 173 °C (sloučenina F).

P ř í k l a d 4

Způsob výroby 4-(nebo 1)-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

Roztok 500 mg [E]-4-(nebo 1)-(2-methoxykarbonyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve 20 ml ethylacetátu se míchá v atmosféře vodíku v přítomnosti Raneyova niklu až ustane spotřeba vodíku. Zfiltrovaný roztok se odpaří za vzniku 4(nebo 1)-(2-methoxykarbonylethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu, který se podrobí hydrolýze ve vodně ethanolickém roztoku hydroxidu sodného, jak je to popsáno v příkladu 2. Takto vyrobený 4(nebo 1)-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin krystaluje s isopropylalkoholu ve formě bezbarvých jehlic. Teplota tání: 155 až 157 °C (sloučenina I).

P ř í k l a d 5

Způsob výroby kyseliny [7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]octové (sloučenina K)

a) Způsob výroby kyseliny 4'-brom-3'-nitrofenyloctové (sloučenina ex 10a)

Smíchá se 20 ml koncentrované kyseliny dusičné a 20 ml kyseliny sírové a k míchanému roztoku se přidá 21,5 g kyseliny 4'-bromfenyloctové po částech během 20 minut za chlazení

vodou tak, aby vnitřní teplota se udržovala v rozmezí 50 až 55 °C. Směs se potom zahřívá po dobu 10 minut na teplotu 85 °C. Směs se poté vylije na led a zředí vodou. Získaná žlutá pevná látka se odfiltruje, promyje vodou, rozpustí v malém množství 2N hydroxidu sodného a potom se znovu sráží přidáním nadbytku koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pevná hmota se suší a překrystaluje třikrát z benzenu. Získá se 10,2 g sloučeniny ex 10a o teplotě tání 108 až 113 °C. NMR analýza potvrzuje jediný isomer předpokládané struktury.

b) Způsob výroby ethyl-[4'-brom-3'-nitrofenylacetátu] (sloučeniny ex 10b)

Sloučenina ex 10a se nasuspenduje ve směsi 400 ml ethanolu a 25 ml triethylesteru kyseliny orthomravenčí a 2 ml koncentrované kyseliny sírové a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí v etheru a promyje vodou, 5% hydroxidem sodným a nasytí chloridem sodným. Ether se suší a odpaří. Dostane se 35,1 g sloučeniny ex 10b ve formě pohyblivého žlutě oranžového oleje, jehož NMR spektrum odpovídá struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-[4'-(4-chlorfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu] (sloučeniny ex 10c)

Směs 8,6 g sloučeniny ex 10b, 5,5 g 4-chlorthiofenolu a 6,3 g uhlíčitanu sodného v 75 ml ethanolu se míchá pod dusíkem po dobu 5,5 hodiny. Reakční směs se vylije na 900 ml ledově chladného 5% hydroxidu sodného a třikrát extrahuje vždy 100 ml etheru. Etherová fáze se promyje 5% hydroxidem sodným a potom suší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 10,3 g sloučeniny ex 10c, ve formě žlutého oleje, který ztuhne na pevnou látku o teplotě tání 71 až 82 °C. NMR analýza sloučeniny odpovídá předpokládané struktuře. Látka se dále nečistí.

d) Způsob výroby ethyl-[(7-chlor-2-fenothiazinyl)acetátu] (sloučeniny ex 10x)

24,3 g sloučeniny ex 10c a 46,0 g triethylfosfitu se spojí ve 200 ml vysušeného n-propylbenzenu prostého kyslíku pod dusíkem a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Těkavé složky se odstraní při teplotě 80 °C za odsávání zadní vývěvou. Tmavý odparek se čistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu eluováním směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 6:1. Získá se 6,1 g pevné žluté látky, která se překrystaluje ze směsi ethanolu s ethylacetátem v poměru 1:1. Produkt, sloučenina ex-10d, je bezbarvá krystalická látka o teplotě tání 193 až 194 °C, jejíž NMR spektrum odpovídá navržené struktuře. Tato cyklizace provázená přesmykem byla popsána Cadoganem a spol. v J. Chem. Soc. (1970) 2 437.

e) Způsob výroby ethyl-[(7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl)acetátu] (sloučenina ex 10e, sloučenina J)

4,1 g ethyl-[(7-chlor-2-fenolthiazinyl)acetátu a 1,52 g terc.butoxidu draselného se mísí v 30 ml toluenu zbaveného kyslíku pod dusíkem a míchání po dobu 10 minut. Ke směsi se přidá 1,7 g 2-chlor-1-dimethylaminopropanu a reakční směs se zahřívá po dobu 1 hodiny na teplotu 80 °C. Potom se přidá dalších 1,5 g terc.-butoxidu draselného a 1,7 g 2-chlor-1-dimethylaminopropanu a v míchání a zahřívání se pokračuje po dobu dalších 2 hodin. Reakční směs se zředí 50 ml toluenu a promyje vodou a nasytí chloridem sodným. Aminy se potom extrahují zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, promyjí jednou toluenem a zalkalizují (na lakmus) hydroxidem amonným a extrahují chloroformem. Po odpaření chloroformu se získá 5,85 g oleje pestrého složení (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, směs ethanolu s ethylacetátem v poměru 6:1). Olej se frakcionuje mžikovou chromatografií elucí směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 12:1, 8:1 a 5:1. Titulní sloučenina ex 10e je ve formě oleje. Připraví se hydrogenmaleinan a krystaluje z ethylacetátu, teplota tání 158 až 160 °C (rozklad), jehož NMR a elementární (C,N,H) analýza odpovídající navržené struktuře.

b) Způsob výroby kyseliny [7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]octové (sloučeniny ex-K)

Roztok 0,4 g sloučeniny ex 10e v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 10 ml vody se zahřívá na parní lázni po dobu 16 hodin. Odpaření rozpouštědla vedle ke sklovitému odparku, který se rozpustí ve 2-propanolu a odbarví aktivním uhlím. Ochlazením roztoku se získá hydrochlorid jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 140 °C (rozklad). Teplotu tání (rozkladu) je nesnadné reprodukovat, protože závisí velice na rychlosti zahřívání. Jedná se o monohydrát hydrochloridu, ex 10F. $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, jehož NMR spektrum, elementární (C,H,N) analýza a hmotnostní spektrum odpovídají předpokládané struktuře.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby kyseliny [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]octové (sloučeniny M)

a) Způsob výroby ethyl-[4'-(4-methylfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu] (sloučeniny ex 11a)

Sloučenina se připraví způsobem z příkladu 5c vyjímkou s tím rozdílem, že se místo 4-chlorthiofenolu použije 4-methylthiofenol. Surová sloučenina ex 11a představuje žlutou pevnou látku o teplotě tání 78 až 82 °C. NMR-spektrum odpovídá navržené struktuře. Látka se používá v dalším stupni bez čištění.

b) Způsob výroby ethyl-[7-methyl-2-fenothiazinyl]acetátu] (sloučeniny ex 11b)

Sloučenina se syntetizuje ze sloučeniny ex 11b způsobem z příkladu 5. Použije se i stejné sloupcové chromatografie a překrystalování. Produkt, sloučenina ex 11b je krystalická pevná látka o teplotě tání 189 až 192 °C. NMR spektrum odpovídá ukázané struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-[10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]acetátu] (sloučeniny ex 11c, sloučeniny L)

Tato sloučenina se připraví způsobem z příkladu 5 za použití 2-dimethylaminoethyl-chloridu. Volná báze se čistí mžitkovou sloupcovou chromatografií při eluci provedené směsí ethanolu s ethylacetátem v poměru 1:10. Získaný olej se převede na hydrogenmaleinan a krystaluje z ethylacetátu. Ten je pevná látka, ex 11c-hydrogenmaleinan má teplotu tání 146 až 148 °C. NMR spektrum a elementární analýza odpovídají navržené struktuře.

d) Způsob výroby kyseliny (10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]octové (sloučenina M)

0,50 g sloučeniny ex 11c se rozpustí ve 14 ml 3,5 N kyseliny chlorovodíkové a zahřívá na parní lázni po dobu 10 hodin. Po odpaření do sucha se odparek vyjme do 2-propanolu a odbarví aktivním uhlím a potom znovu odpaří. Odparek se rozetře s etherem, až vznikne pevná látka, která se parciálně čistí rozpuštěním v methanolu a přidáním ethylacetátu a etheru. Získá se žlutý prášek jehož chromatogram z vysokotlaké kapalinové chromatografie vykazuje značné znečištění. Proto se čistí semipreparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií [na 10 mm x 50 cm Spherisorb G.P.C₁₈ koloně (reverzní fáze) a Brownlee C₁₈ plášťovou kolonou] eluovanou 40% methanolem a 0,1% triethylaminem a konečně 100% methanolem a 0,1% triethylaminem.

Tak byla získána požadovaná látka jako neutrální hmota o teplotě tání 127 až 132 °C (rozklad), jehož NMR spektrum a elementární analýza i hmotnostní spektrum jsou postačující, ačkoliv byla přítomna ještě jedna neidentifikovaná znečištěnina podle NMR analýzy, hmotnostního spektra a chromatografie na tenké vrstvě.

P ř í k l a d 7

Způsob výroby kyseliny [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]octové (sloučeniny N)

a) Způsob výroby ethyl-[4'-(4-fluorfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu] (sloučeniny ex 12a)

Sloučenina se připraví způsobem z příkladu 5 za použití 4-fluorthiofenolu. Surový produkt, sloučenina ex 12a, je žlutá pevná látka o teplotě tání 41 až 48 °C, jejímž NMR spektrum potvrzuje navrženou strukturu. Látka se použila bez dalšího čištění.

b) Způsob výroby ethyl-[(7-fluor-2-fenothiazinyl)acetátu] (sloučeniny ex 12b)

Látka se připraví ze sloučeniny ex 12a způsobem z příkladu 5. Překrystalovaný produkt, sloučenina ex 12b, má teplotu tání 167 až 169 °C; NMR spektrum odpovídá udané struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-[10-(2-diethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]acetátu] (sloučeniny ex 12c)

Tato sloučenina se získá jako olej ze sloučeniny ex 12b a 2-diethylaminoethylchloridu způsobem z příkladu 5 a čistí se mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu při eluci etherem. NMR a hmotnostní spektrum odpovídají udané struktuře.

d) Způsob výroby kyseliny [10-(2-diethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]octové (sloučeniny N)

0,6 g sloučeniny ex 12c se nasuspenduje ve směsi 3 ml dioxanu a 6 ml 1N hydroxidu sodného a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Reakční směs se odpaří, odparek okyselí 8 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a odpaří do sucha. Odparek se digeruje 30 ml horkého 2-propanolu. Filtrace a odpaření rozpouštědla poskytne hydrochlorid sloučeniny N, jako pryskyřičnatou hmotu vzdorující krystalizaci. Proto se čistí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie [na 10 mm x 50 cm Spherisorb G.P. (reverzní fáze) C₁₈ koloně a Brownlee C₁₈ plášťové koloně] elucí 50% methanolem a 0,1% triethylaminem. Získá se neutrální sloučenina N, která po překrystalování z ethylacetátu má teplotu tání 141 až 143 °C. Její elementární (C,H,N) analýza, NMR i hmotnostní spektrum odpovídají uvažované struktuře.

P ř í k l a d 8

Způsob výroby kyseliny 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové (sloučeniny P)

a) Způsob výroby kyseliny 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové (sloučeniny ex 13a)

Ethylester titulní sloučeniny se připraví způsobem popsáným v J. Am. Chem. Soc. 93, 6 877 až 6 887 (1971). 54,1 g tohoto esteru se zahřívá po dobu 5 hodin ve směsi 50 ml ethanolu, 40 g hydroxidu sodného a 400 ml vody. Směs se ochladí na teplotu místnosti, promyje pentanem a potom okyselena přidáním 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vysráží se sloučenina ex 13a, jako bezbarvý prášek o teplotě tání 121 až 124 °C, jehož NMR spektrum odpovídá navržené struktuře.

b) Způsob výroby kyseliny 2-(4-brom-3-nitrofenyl)-2-methylpropionové (sloučeniny ex 13b)

Titulní sloučenina se získá nitrací sloučeniny ex 13a způsobem z dále popsaneho příkladu 5. Získaná sloučenina ex 13b představuje pevnou látku o teplotě tání 167 až 171 °C, jejíž NMR-spektrum odpovídá struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-[2-(4-brom-3-nitrofenyl)-2-methylpropionátu] (sloučeniny ex 13c)

Tento ester se získá ze sloučeniny ex 12b způsobem popsáným v příkladu 5. Získaná sloučenina ex 13c má teplotu tání blízkou teplotě místnosti. NMR spektrum potvrzuje očekávanou strukturu. Látka se použila dále bez čištění.

d) Způsob výroby ethyl-[2-methyl-2-(3-nitro-4-fenylthiofenyl)propionátu] (sloučeniny ex 13d)

Syntéza se provádí způsobem z příkladu 5 za použití thiofenolu a sloučeniny ex 13c. Produkt, sloučenina ex 13d, se získá v kvantitativním výtěžku jako velice viskózní žlutý olej, který netuhne. Jeho chromatografie na tenké vrstvě ukazuje v podstatě na homogenní látku a NMR spektrum odpovídá očekávané struktuře, produkt se používá bez dalšího čistění.

e) Způsob výroby ethyl-[2-methyl-2-(2-fenothiazinyl)propionátu] (sloučeniny ex 13e)

Tato sloučenina se připraví ze sloučeniny ex 13d cyklizací z dále uvedeného příkladu 5 a čistí do dosažení homogenity chromatografií na tenké vrstvě (silikagel, systém hexan a ethylacetát v poměru 10:1). Produkt nekystaluje, ale jeho NMR spektrum odpovídá udané struktuře. Látka se použila bez dalšího čistění.

f) Způsob výroby ethyl-[2-/10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl/-2-methylpropionátu] (sloučeniny ex 13f, sloučeniny 0)

Tato sloučenina se syntetizuje ze sloučeniny ex 13e alkylační reakcí podle příkladu 5. Volná báze tvoří olej, z něhož se připraví krystalická sůl a krystaluje se ze směsi ethylacetátu a hexanu jako monohydrát hydrogenmaleinu sloučeniny ex 13f. Elementární (C,H,N) analýza NMR i hmotnostní spektra odpovídají udávané struktuře.

g) Způsob výroby kyseliny 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové (sloučeniny P)

Tato látka se získá alkalickou hydrolýzou (hydroxidem sodným) sloučeniny ex 13f způsobem z příkladu 7. Surový hydrochlorid získaný okyselením, odpařením a digescí s 2-propanolem ztuhne po rozetření s etherem a potom se nechá překrystalovat ze směsi methanolu a ethylacetátu za vzniku hydrochloridu sloučeniny P o teplotě tání 192 až 196 °C (rozklad), jehož NMR a hmotnostní spektrum, jakož i elementární (C,H,N) analýza potvrzují očekávanou strukturu.

P ř í k l a d 9

Způsob výroby kyseliny 2-[10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové (sloučeniny Q)

a) Způsob výroby ethyl-[2-/10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl/-2-methylpropionátu] (sloučeniny ex-14a)

2,9 g sloučeniny ex 13e se rozpustí ve 30 ml dimethylformamidu, poté přidá 1,13 g terc.butoxidu draselného a 0,2 g jodiidu lithného. Tato směs se zahřívá pod dusíkem na teplotu 80 °C a potom se přidá 1,2 g 3-dimethylaminopropylchloridu, který byl čerstvě uvolněn ze svého hydrochloridu.

Po zahřívání na teplotu 80 °C po dobu 30 minut se přidá dalších 0,24 g terc.butoxidu draselného a 0,7 g 3-dimethylaminopropylchloridu a po dalších 30 minutách ještě 0,34 g terc.-butoxidu draselného. Po dalších 30 minutách se reakční směs vylije do vody a extrahuje methylenchloridem. Po odpaření methylenchloridu se získá 4,3 g viskózního oleje, který se mžikově chromatografuje na sloupci silikagelu a eluuje systémem methylenchlorid a methanol v poměru 96:4. Tím se získá 2,8 g sloučeniny ex 14a ve formě oleje, který byl homogenní podle chromatografie na tenké vrstvě a jehož NMR-spektrum navržené struktuře.

b) Způsob výroby kyseliny 2-[10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové (sloučeniny Q)

Tato látka se získá alkalickou hydrolýzou, 1N hydroxidem sodným, sloučeniny ex-14a způsobem připsaným v příkladu 7. Hydrochlorid krystaluje z vodné kyseliny chlorovodíkové ve formě hydrátu sloučeniny Q.HCl.H₂O, teplota tání 128 °C (rozklad), teplota tání není reprodukovatelná. Elementární (C,H,N), NMR-analýza a hmotnostní spektrum jsou v souladu s navrhovanou strukturou.

Obdobně se vyrobí:

2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]propionové kyseliny (látka G), teplota tání 156 až 162 °C (rozklad),

10-(2-dimethylaminopropyl)-fenothiazin-3-karboxylová kyselina (látka D), teplota tání 185 až 188 °C,

4-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin (látka E), teplota tání 220 až 225 °C (rozklad),

3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin, teplota tání 170 až 173 °C,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-4(nebo 1)karboxylové kyseliny (látka G), teplota tání 220 až 222 °C (rozklad),

[E]-4(nebo 1)-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin (látka H), teplota tání 120 až 125 °C,

ethyl- [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]acetát (látka L), ve formě hydrogenmaleinu má teplotu tání 146 až 148 °C,

2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]octová kyselina (látka B), teplota tání hydrogenmaleátu 115 až 120 °C,

ethyl- /2-methyl-2- 10-/3-(N-pyrrolidino)propyl-/2-fenothiazinyl propionát (látka R), olej,

[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl] karboxylová kyselina, teplota tání 257 až 261 °C (rozklad).

P ř í k l a d 9

Antihistaminový účinek

A. Antihistaminová účinnost in vitro

Podélný svalový proužek byl izolován z nedotčeného ilea morčat Hartley (samci 250 až 400 g) a umístěn v lázni při zatížení 300 mg. Po jednodinové ekvilibraci byly získány kumulativní křivky koncentrace-reakce (Van Rossum, J. H., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143, 299 až 330 (1963) na histamin. Po promytí byly tkáně inkubovány po dobu 1 hodiny hodnocenou látkou a byla hodnocena další agonistová křivka sledující vliv koncentrace histaminu na reakci. Posuny doprava u agonistové křivky koncentrace-reakce produkovaná antagonisty byly použity ke konstrukci Schildových grafů (O. Arunlakshana a H. O. Schild Br. J. Pharmacol. 14, 48 až 58 (1959). Regrese log (drl) na log (B), kde drl je ekvivalentní reakce v přítomnosti i nepřítomnosti antagonisty a (B) je molární koncentrace antagonisty, umožnila stavení pA₂, tj. negativní logaritmické koncentrace antagonisty, který posuzuje kontrolní histaminovou křivku koncentrace-reakce dvojnásobně doprava.

T a b u l k a I

Látka	PA ₂
Promethazin	8,9 ^x
A	8,2
B	9,4
C	8,1
D	6,2
E	6,2
F	5,2
G	6,8
H	7,8
I	7,2
J	9,0
K	8,8
L	9,1
M	8,9
N	8,6
O	8,5
P	8,8
Q	8,7
S	9,9

^xR. B. Barlow, Introduction to Chemical Pharmacology, 2. vydání, str. 373, vyd. Wiley, New York, 1964

B. Antihistaminová aktivita in vivo

Morčata Hartley (samci, 300 až 350 g) byla ponechána bez potravy po dobu 20 hodin, potom jim byly podáno p.o. nebo i.p. hodnocené látky. Hodinu po podání na individuální bázi, byla morčata umístěna v průhledné plastické komůrce, která byla nasycena a kontinuálně doplňována 0,25% aerosolovým histaminem. Morčata byla hodnocena na příznaky histaminové anafylaxie (například kašel, kýčání, význačné abdominální pohyby, cyanosy nebo ztrátu vzpřimovacího reflexu). Za těchto zkušebních podmínek kontrolní zvířata kolabovala v průměru 33 sekund. ED₅₀ pro ochranu před histaminem byly vypočteny pomocí probitové analýzy. V tomto testu ED₅₀ ukazuje, že jednotlivá dávka dokonale chrání 50 % zvířat proti účinkům histaminu po dobu hodnocení (1 hodinu po dávce). Dokonalá ochrana byla definována jako žádné histaminové symptomy v aerosolové komůrce (asi desateronásobek doby potřebné ke kolapsu kontrolních zvířat).

T a b u l k a II

Výsledky antihistaminových zkoušek

Látka	ED ₅₀ /mg/kg, p.o./
Tripolidin	5,77
A	1,70
B	0,3 (4 hodiny po dávce)

Kromě těchto výsledků bylo zjištěno, že látka A by mohla poskytovat velmi dlouhotrvající antihistaminový účinek (například 1 mg/kg p.o. značí ED₅₀ pro 24 hodin ochrany).

Způsob anafylaktoidního hodnocení

Sytým Wister krysám (180 až 300 g) byly podány zkoušené látky (i.p. nebo p.o.) 2 hodiny před vystavením anafylaktoidnímu indikačnímu činidlu (látce 48/80). Jednu hodinu před vystavením bylo podáno 5 mg/kg i.p. propranololu. Anafylaktoidní indikační činidlo bylo podáno intravenózně v množství 2 mg/kg a u zvířat byly sledovány symptomy dýchacích obtíží.

Výsledky byla analyzována probitovou analýzou. Reakce byla kvantifikována hodnocením množství látky, která ochránila 50 % zvířat před smrtí v daném čase.

Výše uvedené pokusné uspořádání neposkytuje pozitivní výsledek pro selektivní antihistaminika. Také krysy nereagují na histamin (i.v.) symptomy anafylaxie. Prostředky, které blokují účinky použité látky jsou obvykle kladifikovány jako inhibitory anafylaktických mediátorů nebo inhibitory uvolňování anafylaktických mediátorů.

T a b u l k a III

Inhibice anafylaktoidní reakce

Látka	ED ₅₀ ^x
Ketotifen	0,87
A	2,64
B	0,89 (1,2) ^{xxx}
C	1,43
E	3,11
Astemizol	1,08

^x Dávka látky (i.p.) poskytující 50% ochranu proti smrti indukované látkou 48/80. Látka byla podána 2 hodiny před zkouškou.

^{xxx}ED₅₀ p.o. cestou

Látka B měla u krys LD₅₀ 210 mg/kg (i.p.) a větší než 500 mg/kg (p.o.)

P ř í k l a d 10

Látkové formy

(A) -injekce

Složka	Množství v ampuli
Látka vzorce I	1,0 mg
Voda pro injekce q.s.	1,0 ml

Jemně rozptýlená aktivní látka byla rozpuštěna ve vodě pro injekci. Roztok byl filtrován a sterilizován v autoklávu.

(B) Čípky

složka	Množství v čípku
Látka vzorce I	1,0 mg
čokoládové máslo	2,0 g
nebo Wecobee TM základ q.s.	

WecobeeTM je obchodní název a jedná se hydrogenovanou mastnou karboxylovou kyselinu.

Jemně rozptýlená aktivní látka byla smíchána s roztaveným čípkovým základem (buď kakaovým máslem nebo WecobeeTM základ), roztavené čípky byly odlity a ponechány chladnout za vzniku žádaných čípků.

(C) - Sirup

Složka	Množství v ml
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Ethanol	0,3 mg
Sacharóza	2,0 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Složka	Množství v ml
Višňová příchut'	q.s.
Barvivo	q.s.
Voda	q.s. ad 5,0 ml

Ethanol, sacharóza, benzoát sodný, methylparaben a příchut' byly spojeny v 70 % celkového množství vody. Příchut' a aktivní látka byly rozpuštěny ve zbylé vodě, potom byly roztoky smíchány a vyčeřeny filtrací.

(D) Tablety

Složka	Množství v tabletě
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	110,0 mg
Kukuřičný škrob, předželatinovaný	2,5 mg
Bramborový škrob	12,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

Účinná látka byla jemně rozptýlena a smíchána s práškovou laktózou, kukuřičným škrobem, bramborovým škrobem a stearátem hořečnatým. Směs byla potom lisována za vzniku tablet o hmotnosti 126 mg.

(E) - Oplatky

Složka	Množství v oplatce
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	440,0 mg
Stearát hořečnatý	5,0 mg

Jemně rozptýlená účinná látka byla smíchána s práškovou laktózou, kukuřičným škrobem a kyselinou stearovou a balena do želatinových oplatek.

(F) - Tablety

Složka	Množství v tabletě
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	60,0 mg

Složka	Množství v tabletě
Laktóza	62,5 mg
Bramborový škrob	14,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Želatina	2,8 mg

Tablety byly připraveny z výše uvedené směsi způsobem popsaným výše v příkladu 10 (D).

(G)- Sirup

Složky	Množství v 5 ml
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	30,0 mg
Fosforečnan kodeinu	10,0 mg
Guaifenesin	100 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Příchuť	q.s.
Barvivo	q.s.
Glycerin	500 mg
Sacharóza	2 000 mg
Čistěná voda	q.s. ad 5,0 ml

Sirup obsahující jiné aktivní složky kromě látky obecného vzorce I byl připraven z výše uvedených složek analogickým způsobem výše popsaným pro příklad 10 (C).

(H)-spray do nosu

Složka	Množství na 100,0 ml
Látka obecného vzorce I	1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Ochranná látka	0,5 g
Čistěná voda	q.s. 100,0 ml

Ochranná látka byla rozpuštěna v teplé čisté vodě a po ochlazení na teplotu 25 až 30 °C byl přidán chlorid sodný a látka obecného vzorce I. Hodnota pH byla potom upravena na 5,5 až 6,5 a čistěná voda byla přidána k upravení konečného objemu na 100,0 ml.

(I)- Oftalmický roztok

Složka	Množství v 100,0 ml
Látka obecného vzorce I	0,1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Ochranná látka	0,5 g
Voda pro injekce	q.s. 100,0 ml

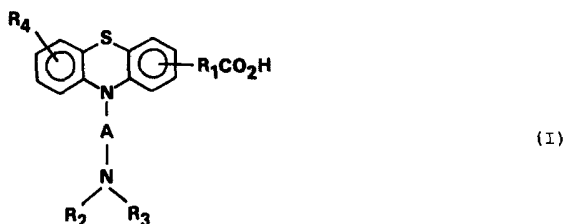
Přípravek byl připraven podobně jako spray do nosu.

(J) - Lokální krém

Složka	Množství na 100.0 ml
Látka obecného vzorce I	0,1 g
Emulgační vosk N,F,	15,0 g
Minerální olej	0,5 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby fenothiazinů obecného vzorce I



kde

R_1 značí dvojvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,

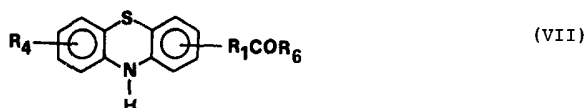
R_2 a R_3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu s atomem dusíku tvoří dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy,

R_4 značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou až 3 atomy halogenu nebo znamená skupinu vzorce R_1CO_2H vymezenou výše,

A značí alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo ANR_2R_3 tvoří skupinu vzorce



a jejich solí, esterů a amidů, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhového systému a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhu a R_4 znamená atom vodíku, a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená dimethylaminopropyllovou skupinu a sloučeniny, kde skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethyllovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce R_1CO_2H znamená skupinu vzorce CH_2CO_2H v poloze 2, vyznačující se tím, že se alkyluje sloučenina obecného vzorce VII



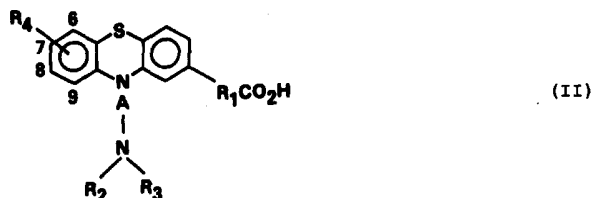
kde

R_1 a R_4 mají výše vymezený význam a

COR_6 značí esterovou nebo amidickou skupinu,

a potom se případně převádí sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I, hydrogenací dvojné vazby v karboxyskupině bočního řetězce, a případně se získaná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou, sůl tvořenou karboxylátem, ester nebo amid sloučeniny obecného vzorce I nebo se popřípadě z takovéto látky uvolní jiná sloučenina spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_1 až R_4 a A mají význam uvedený u obecného vzorce I,

nebo jejich sůl, ester nebo amid, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená vazbu R_4 znamená atom vodíku a skupinu vzorce ANR_2R_3 představuje dimethylaminopropylovou skupinu a sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu CH_2 , R_4 představuje atom vodíku a skupinu vzorce ANR_2R_3 představuje diethylaminoethylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle bodu 1 nebo 2, kde R_1 značí skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 3, skupinu vzorce $CH=CH$ nebo skupinu vzorce $CH(CH_3)(CH_2)_m$, kde m je 0 nebo 1 nebo skupina $-C(CH_3)_2$ a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1, s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená 1, R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 3, kde NR_2R_3 značí dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1 nebo 3.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 4, kde R_4 značí atom vodíku, methylovou skupinu, atom chloru nebo fluoru a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1, 3 nebo 4.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 5, kde A je ethylenová n-propylenová nebo isopropylenová skupina a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1 nebo 3 až 5.