

C07 d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46675

Kl. 12 p, 4
Kl. internat. C 07 d

Société des Usines Chimiques Rhone — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 11 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 19 marca 1960 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, ich soli oraz czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Te nowe pochodne mają ogólny wzór 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkanilowy, alkiloksykarbonylowy, alkilotio, alkanosulfonylowy, dwumetylosulfamylowy, cyjanowy, lub trójfluorometylowy, A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy, a n oznacza 1, 2 albo 3. W wymienionych rodnikach wszystkie grupy alkilowe stanowią grupy alkilowe, o najwyżej 4 atomach węgla.

Dwuwartościowy rodnik węglowodorowy A może zawierać 2—4 atomów węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, przy czym dwa atomy azotu muszą być rozdzielone przynajmniej dwoma atomami węgla. Na przykład A może oznaczać którykolwiek z łańcuchów o wzorach 2, 3, 4, 5, 6 i 7 lub analogicznych. Pro-

duktami najbardziej interesującymi są te, w których łańcuch A ma wzór 4 i 6.

Produkty te można otrzymać sposobem według wynalazku przez kondensację fenotiazyny o wzorze ogólnym 8 z piperydyną o wzorze ogólnym 9. We wzorach tych Z oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca albo resztę estru siarkowego lub sulfonowego, jak metanosulfonyloksylowa i p-toluenosulfonyloksylowa, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku lub bez niego i w obecności lub bez środka kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w węglowodorze aromatycznym lub w alkoholu i stosować, jako środek kondensujący nadmiar związku piperydynowego.

Nowe pochodne fenotiazyny można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe. Sole addycyjne można otrzymać przez działanie nowych po-

chodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne można stosować, na przykład alkohole, etery; jako rozpuszczalnik mineralny stosuje się z korzyścią wodę. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zatężeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub przez dekantację.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymywać przez działanie nowych pochodnych na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze normalnej albo o wiele szybciej przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe pochodne fenotiazyny o wzorze 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi, jak przez destylację, krystalizację, chromatografię lub chemicznymi, jak tworzenie soli, krystalizacja i rozkład ich w środowisku alkalicznym. W operacjach tych charakter anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest to, aby sól była dokładnie określona i łatwo krystalizowała.

Nowe pochodne fenotiazyny, otrzymane sposobem według wynalazku, posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne. Działają one na centralny system nerwowy, a zwłaszcza są doskonałymi środkami przeciwwymiotnymi. Wykazują one również silne działanie znieczulające.

Do celów terapeutycznych stosuje się te nowe związki bądź w postaci zasad, bądź w postaci soli addycyjnych lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych, to jest nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych, farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić sole kwasów mineralnych (jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) albo organicznych (jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, fenclotaliniany, metyleno-bis- β -oksynaftoesany) lub podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych pochodnych amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić pochodne kwasów mineralnych lub organicznych, takie jak chloro-, bromo- lub jodometanolany, -etanolany, -allilany albo -benzylany, metylo- lub etylosiarczany, benzenosulfoniany albo podstawione pochodne tych związków.

Związki otrzymywane sposobem według wy-

nalazku można stosować w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających jedną lub kilka pochodnych o wzorze 1 w postaci zasady, soli lub czwartorzędowej pochodnej amoniowej, w stanie czystym albo w obecności rozcieńczalnika albo powłoki ochronnej, a zwłaszcza w postaci odpowiedniej do podawania doustnego, doodbytniczego i pozajelitowego.

Środki stałe dla stosowania doustnego mają najczęściej postać pastylek, pigułek, proszków i granulek. W środkach tych jeden lub kilka czynnych związków o wzorze 1 stanowi lub stanowią mieszaninę lub mieszaniny z jednym lub kilku obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapnia, skrobia, kwas alginowy lub laktoza. Środki te mogą także zawierać inne substancje poza rozcieńczalnikami, jak na przykład czynnik nadający poślizg, taki jak stearynian magnezowy.

Środki ciekłe do stosowania doustnego stanowią najczęściej farmaceutycznie dopuszczalne emulsje, roztwory, zawiesiny, syropy i eliksiry, zawierające obojętne rozcieńczalniki, takie jak woda lub olej parafinowy. Środki te mogą także zawierać inne substancje niż rozcieńczalniki, na przykład produkty zwilżające, słodzące lub zapachy.

Środki zawierające związki otrzymane sposobem według wynalazku do stosowania pozajelitowego mogą obejmować sterylne roztwory wodne lub bezwodne, zawiesiny lub emulsje. Jako rozpuszczalnik lub nośnik można stosować glikol propylenowy, glikol polietylenowy, oleje roślinne, a zwłaszcza olej oliwkowy i nadające się do zastrzyków estry organiczne, na przykład oleinian etylu. Związki te mogą również zawierać środki pomocnicze, a zwłaszcza środki zwilżające, tworzące emulsje i dyspersje. Sterylizację można prowadzić kilkoma sposobami, na przykład przez przesączenie przez filtr bakteriologiczny, przez wzmieszanie do mieszaniny środków sterylizujących, przez poddawanie napromieniowaniu lub ogrzewanie. Można je przygotować także w postaci stałej wyjąłowionej, odpowiedniej do rozpuszczania w sterylizowanej wodzie lub w innym jałowym ośrodku, nadającym się do zastrzyków przed użyciem.

Dawki uzależnia się od pożądanego efektu leczniczego, od sposobu stosowania, czasu leczenia i gatunku zwierzęcia. Na ogół dawki za-

warte są między 0,1 a 10 mg na kilogram wagi zwierzęcia. W klinice, preparaty można podawać w dawkach dziennych od 10 do 500 mg czynnej substancji w przypadku stosowania doustnego.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku pokazują jak można go wykonywać w praktyce.

Przykład I. Roztwór 13,30 g 3-metoksy-10-(3'-metanosulfonyloksy-2'-metylopropylo)-fenotiazyny i 10,15 g 4-hydroksy-4-(2'-hydroksyetylo)-piperydyny w 100 cm³ bezwodnego benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Po oziębieniu ciecz reakcyjną ekstrahuje się przez wstrząsanie z 100 cm³ roztworu normalnego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddziela się, alkalizuje przez dodanie 15 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33) i wyciąga uwolnioną zasadę eterem do znieczulania. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i usuwa rozpuszczalnik na łaźni wodnej pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 11,0 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-hydroksy-4"-β-hydroksyetylo)piperidyno)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w acetonitrylu występuje w postaci biało-kremowego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 90—92°C.

Wyjściową 4-hydroksy-4-(2'-hydroksyetylo)-piperydynę (temperatura topnienia 79—80°C) otrzymuje się przez odbenzylowanie w metanolu w obecności czerni palladowej, w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 100 kg/cm² wodoru 1-benzyl-4-hydroksy-4-(2'-hydroksyetylo)-piperydyny otrzymanej według Grob'a i Brenneisen'a, *Helv.* 41, 1184 (1958).

Przykład II. Roztwór 19,0 g 3-metoksy-10-(3'-metanosulfonyloksy-2'-metylopropylo)-fenotiazyny i 13,1 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperydyny w 100 cm³ bezwodnego benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin.

Po oziębieniu ciecz reakcyjną przemywa się 120 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego, oddziela warstwę organiczną, a następnie ekstrahuje przez wytrząsanie z 150 cm³ normalnego roztworu kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddziela się, alkalizuje przez dodanie 10 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę eterem do znieczulania. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i usuwa rozpuszczalnik na łaźni wodnej, pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 15,2 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-hydroksy-4"-hydroksymetylo)piperidyno)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w acetonitrylu występuje w postaci biało-kremowego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 133—134°C.

Wyjściową 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperydynę (temperatura topnienia 126—128°C) otrzymuje się przez odbenzylowanie w metanolu, w obecności czerni palladowej, w temperaturze 100°C, pod ciśnieniem 100 kg/cm² wodoru 1-benzyl-4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperydyny (temperatura topnienia 82°C, temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,6 mm Hg = 130—160°C), otrzymanej przez zmydlenie i następną estryfikację 1-benzyl-4-hydroksy-4-cyjanopiperydyny (temperatura topnienia 95—97°C), którą otrzymuje się z kolei działaniem rozcieńczonego kwasu solnego na wodny roztwór 1-benzyl-4-piperydonu i cyjanku potasu.

Przykład III. Roztwór 17,2 g 3-trójkfluorometylo-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny i 7,2 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperydyny w 250 cm³ bezwodnego etanolu ogrzewa się w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną, w obecności 5,3 g sproszkowanego bezwodnego węglanu sodowego. Następnie dodaje się jeszcze 2,65 g węglanu sodowego i ogrzewa w ciągu 8 godzin. Po ostatnim dodaniu 2,65 g węglanu sodowego ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kończy się po upływie 16-u godzin.

Etanol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (około 20 mm Hg), pozostałość roztwarza się w 250 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje 450 cm³ eteru. Warstwę eterową wyciąga się 1150 cm³ 0,12 n HCl. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje 20 cm ługu sodowego (c. wł. 1,33). Uwolnioną zasadę ekstrahuje się eterem, roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 15 mm Hg).

W ten sposób otrzymuje się 15,2 g 3-trójkfluorometylo-10-[3'-(4"-hydroksy-4"-hydroksymetylo)-piperydino)-propylo]-fenotiazyny, która po dwóch kolejnych przekrystalizowaniach w acetonitrylu występuje w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 122—124°C.

4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperydynę (o temperaturze topnienia 126—128°C) otrzymuje się wychodząc z 1-benzyl-4-piperydonu poprzez następujące związki:

1-benzyl-4-hydroksy-4-cyjanopiperydyna
(temperatura topnienia 95—97°C)

1-benzyl-4-hydroksy-4-etoksykarbonylo - piperidyna
(temperatura wrzenia 0,5 = 135—148°C)

1-benzyl-4-hydroksy-4-hydroksymetylo - piperidyna
(temperatura topnienia 81—82°C)

Przykład IV. Postępuje się, jak w przykładzie III stosując jako materiał wyjściowy 15 g 3-cyjano-10-(3'-chloropropyl)-fenotiazyny, 7,2 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperidyny, 250 cm³ etanolu i 10,6 g (w całości) węglanu sodowego.

Surową zasadę wyosabnia się, jak w przykładzie III, zastępując eter octanem etylu.

W ten sposób otrzymuje się 18 g 3-cyjano-10-[3'- (4''-hydroksy-4''-hydroksymetylo-piperidyno)-propyl]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w etanolu, a następnie w acetonitrylu występuje w postaci żółtego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 134—135°C.

Przykład V. W ciągu 18 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną roztwór 15,1 g 3-metylotio-10-(3'-metanosulfonyloksy-2'-metylopropyl)-fenotiazyny i 10 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylopiperidyny w 150 cm³ bezwodnego toluenu.

Po oziębieniu dodaje się 200 cm³ wody destylowanej. Warstwę organiczną dekantuje się i wyciąga 150 cm³ n HCl. Warstwę wodną odzienia się i alkalizuje 25 cm³ ługu sodowego (c. wł. = 1,33). Uwolnioną zasadę ekstrahuje się eterem, warstwę organiczną suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 15 mm Hg).

W ten sposób otrzymuje się 6 g 3-metylotio-10-[3'- (4''-hydroksy-4''-hydroksymetylopiperidyno)-2'-metylopropyl]-fenotiazyny, która po dwóch kolejnych przekrystalizowaniach w acetonitrylu występuje w postaci biał-kremowego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 133—135°C).

Przykład VI. Postępuje się, jak w przykładzie V wychodząc z 12,85 g 10-(2'-metanosulfonyloksypropyl)-fenotiazyny i 10 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperidyny w 130 cm³ toluenu.

Surową zasadę wyodrębnia się, jak w przykładzie V.

W ten sposób otrzymuje się 6,5 g 10-[2'-(4''-hydroksy-4''-hydroksymetylopiperidyno) - propyl]-fenotiazyny, która po dwóch kolejnych przekrystalizowaniach w acetonitrylu występuje

je w postaci białego, krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 160—162°C.

Przykład VII. Postępuje się, jak w przykładzie III, stosując jako produkty wyjściowe 18,5 g 3-chloro-10-(3'-metanosulfonyloksypropyl)-fenotiazyny, 7,2 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylopiperidyny, 250 cm³ etanolu i 10,6 g w całości węglanu sodowego.

Surową zasadę wyosabnia się, jak w przykładzie III, zastępując eter octanem etylu.

Otrzymany olej rozpuszcza się ponownie w 250 cm³ benzenu i roztwór przesącza się przez kolumnę z 250 g tlenku glinowego do chromatografii. Eluuje się benzenem, a następnie octanem etylu, zawierającym 5% metanolu.

W ten sposób otrzymuje się 7,3 g 3-chloro-10-[3'- (4''-hydroksy-4''-hydroksymetylopiperidyno)-propyl]-fenotiazyny, która występuje w postaci żółtego oleju.

Kwaśny fumaran wytworzony w octanie etylu i przekrystalizowany w ketonie metylowo-etylowym topnieje w temperaturze 136—139°C.

Przykład VIII. Postępuje się, jak w przykładzie III, stosując jako substancje wyjściowe 19,1 g 3-dwumetylosulfamyl-10-(3'-chloropropyl)-fenotiazyny, 7,2 g 4-hydroksy-4-hydroksymetylo-piperidyny, 250 cm³ etanolu i 10,6 g w całości węglanu sodowego.

Zasadę wyosabnia się, jak w przykładzie III, lecz zastępując eter octanem etylu, jako rozpuszczalnik do ekstrakcji, a do uwolnienia zasady stosuje się węglan sodowy zamiast ługu sodowego.

W ten sposób otrzymuje się 13 g 3-dwumetylosulfamyl-10-[3'- (4''-hydroksy-4''-hydroksymetylopiperidyno)-propyl]-fenotiazyny, która występuje w postaci żółtego oleju.

Chlorowodorek wytworzony w etanolu i przekrystalizowany w metanolu topnieje w temperaturze 216—220°C.

Przykład IX. Wytwarza się pastylki o następującym składzie:

3-metoksy-10-[3'-(4''-hydroksy-4''-hydroksy-piperidyno)-2'-metylopropyl]-fenotiazyna	25,8 mg
skrobia	91,2 mg
krzemionka porowata	30,0 mg
stearynian magnezowy	3,0 mg

Przykład X. Pastylki o wadze 150 mg zawierające:

3-trójtłuorometylo-10- [3'-(4"-hydrok- sy-4"-hydroksymetylopiperydyno) -pro- pylo]-fenotiazyna	25 mg
skrobia	92 mg
krzemionka porowata	30 mg
stearynian magnezowy	3 mg

Przykład XI. Pastylki o następującym skła-
dzie:

kwaśny fumaran 3-chloro-10-[3'-(4"- hydrokso-4"-hydroksymetylo- pipery- dyno)-propylo]-fenotiazyny	10 mg
skrobia	105 mg
krzemionka porowata	32 mg
stearynian magnezowy	3 mg

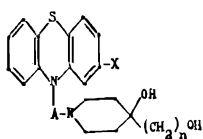
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny
o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza a-
tom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilo-
wy, alkoksyłowy, alkanilowy, alkiloksykarbo-
nyłowy, alkilotio-, alkanosulfonyłowy, dwume-

tylosulfamyłowy, cyjanowy lub trójtłuoromety-
łowy, A oznacza dwuwartościowy nasycony
rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym
lub rozgałęzionym, zawierającym 2 — 4 atomy
węgla, przy czym co najmniej dwa z tych ato-
mów węgla oddzielają atom azotu rdzenia fe-
notiazyny od atomu azotu rdzenia piperydyny,
a n oznacza 1, 2 lub 3, znamieny tym, że fe-
notiazynę o ogólnym wzorze 8, w którym Z
oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, a A
i X mają znaczenie podane powyżej, konden-
suje się z piperydyną o ogólnym wzorze 9,
a następnie ewentualnie zasadowe produkty
przeprowadza się w ich sole lub czwartorzędo-
we pochodne amoniowe.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępcy: inż. Józef Felkner,
& mgr Wanda Młodowska
rzecznicy patentowi



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



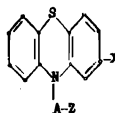
WZÓR 5



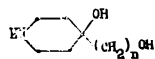
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9