



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.IV.1968 (P 126 533)

Pierwszeństwo: 19.IV.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 10.I.1972

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d, 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ernst Jucker, Anton Ebnöther, Erwin Rissi

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru, bromu, grupę trójfluorometylową, cyjanową lub niskocząsteczkową grupę alkanoilową o 2—4 atomach węgla, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową oraz sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi tych związków.

Sposobem według wynalazku nowe pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami wytwarza się ogrzewając związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub resztę organicznego kwasu sulfonowego, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego, w obecności środka wiążącego kwasy, z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydyną o wzorze 3 i następnie pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 poddaje reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami i przeprowadza w ten sposób w odpowiednie sole.

Poniżej omówiony jest szczegółowo sposób według wynalazku. Jako produkty wyjściowe o wzorze 2 stosuje się na przykład 2-chloro-10-(3-metyloksypropylo)-fenotiazynę, 2-acetylo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazynę, 2-bromo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazynę, 10-(3-chloropropylo)-fenotiazynę, 2-trójfluorometylo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazynę, 2-cyjano-10-(3-chloropropylo)-fenotiazynę, 2-chloro-10-(3-chloro-2-metylopropylo)-fenotiazynę i inne związki tego typu.

Związki o wzorach 2 i 3 ogrzewa się przez 10—50 godzin w absolutnym toluenie, absolutnym ksylenie lub

2

w innym bezwodnym organicznym rozpuszczalniku, mieszając pod zwykłym ciśnieniem, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną lub w zatopionej rurze w temperaturze 130—180°C. Jako środek wiążący kwasy stosuje się zasady nieorganiczne takie jak węglan potasowy, trzeciorzędowe zasady organiczne lub też związek o wzorze 3, w nadmiarze molowym.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wydziela się z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza znanymi metodami, na przykład za pomocą krystalizacji, chromatografii adsorpcyjnej, wytwarzania soli. Związki te są substancjami zasadowymi i tworzą z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami trwałe, krystaliczne w temperaturze otoczenia sole, których wytwarzanie również jest przedmiotem niniejszego wynalazku. Przykładami takich soli są chlorowodorki, bromowodorki, siarczany lub maloniany, bursztyniany, fumarany, p-toluenosulfoniany, cykloheksylosulfaminiany.

Stosowana jako produkt wyjściowy pochodna piperydynowa o wzorze 3 nie została dotychczas opisana i można ją wytworzyć w następujący sposób: 1-benzyl-4-piperydon poddaje się reakcji w obecności amidku metalu alkalicznego, na przykład amidku litowego w ciekłym amoniaku i/lub absolutnym eterze, absolutnym dioksanem z γ -butyrolaktonem i odszczepia grupę benzylową od powstałej 1-benzyl-4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydyny, otrzymując 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydynę o wzorze 3, na przykład za pomocą uwodornienia w kwasie octowym lodowatym w obecności katalizatora palladowego

pod lekko podwyższonym ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze, na przykład 5 atm/60°C.

Związki o wzorze 2 są znane lub też można je wytworzyć znanymi metodami z odpowiednich fenotiazyn o wzorze 4, w których R_1 ma wyżej podane znaczenie, na przykład poddając reakcji związki o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z' oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub o wzorze ogólnym 6, w którym Y oznacza atom chloru lub bromu, w obecności amidku sodowego w cieplem amoniaku, a następnie poddanie wytworzonych w drugim przypadku 3-hydroksypropylo-fenotiazyn reakcji z chlorkiem tionylu, trójbromkiem fosforu lub p-tolueno-, metano- lub etanosulfochlorkiem i podobnymi związkami.

Pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 dotychczas nie były opisane w literaturze, odznaczają się one cennymi własnościami farmakodynamicznymi i mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze. Posiadają one zwłaszcza wyraźne działanie uspokajająco-neuroleptyczne, potęgując (w doświadczeniu na zwierzętach) narkozę barbituranową, hamują aktywność ruchową i reakcje emocjonalne oraz wpływają również na inne objawy na które wpływają inne leki uspokajająco-neuroleptyczne. Poza tym posiadają również wyraźne własności hypotensyjne i adrenolityczne.

Związki te nadają się do stosowania w psychiatrii dla chorych z psychozami i nerwicami jak również do leczenia różnych zaburzeń psychosomatycznych, w których wskazana jest terapia uspokajająco-neuroleptyczna. Prócz tego te nowe związki mogą znaleźć zastosowanie w medycynie chorób wewnętrznych do leczenia schorzeń serca i krążenia.

Nowe związki, stosowane jako leki, lub ich rozpuszczalne w wodzie, fizjologicznie dopuszczalne sole adycyjne z kwasami można stosować same lub w odpowiedniej postaci leku jak tabletki, drażetki, roztwory do zastrzyków, czopki doodbytnicze lub w innej postaci drogą jelitową lub poza jelitową.

Poza zwykle stosowanymi nieorganicznymi lub organicznymi farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi jak cukier mleczny, skrobia, talk, kwas stearynowy, woda, alkohole, gliceryna, oleje naturalne, utwardzane lub woski, preparaty te mogą również zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, powierzchniowo czynne, ułatwiające rozpuszczenie, słodzące, barwniki, środki zapachowe i inne. W przytoczonych niżej przykładach objaśniających bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jednak w żadnej mierze jego zakresu, temperatury nie korygowane podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I: 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydino]propylo}fenotiazyna

Mieszaninę 9,5 g 2-chloro-10-(3-metyloksypropylo)fenotiazyny, 4,75 g 4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 10,6 g węgla potasowego w 120 ml absolutnego toluenu ogrzewa się mieszając w stanie wrzenia przez 17 godzin. Następnie przesącza się mieszaninę reakcyjną, zadaje odsączony osad wodą i ekstrahuje dwukrotnie chloroformem. Przesącza przemywa się wodą do odczynu obojętnego i łączy się z ekstraktem chloroformowym, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizuje z benzenu pozostającą surową 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydino]propylo}fe-

notiazynę, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 152—154°C. 4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydynę, stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób:

a) 1-benzylo-4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyna.

Zawiesinę amidku litowego (sporządzonego z 2,8 g litu) w 700 ml ciekłego amoniaku zadaje się kroplami mieszaniną 37,8 g 1-benzylo-4-piperydonu i 68,8 g γ -butyrolaktonu. Miesza się przez 1 godzinę w temperaturze ciekłego amoniaku, a następnie wkraplając 500 ml toluenu pozwala się odparować amoniakowi. Mieszaninę reakcyjną zadaje się teraz kroplami 200 ml 20-procentowego wodnego roztworu chlorku amonowego i oddziela warstwę organiczną. Warstwę wodną sączy się przez ziemię okrzemkową i ekstrahuje raz toluenem. Połączona warstwa organiczna suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, będąca surową 1-benzylo-4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydyną krystalizuje się z benzenu — eteru naftowego, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 108—109°C.

b) 4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyna

9,7 g 1-benzylo-4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydyny rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego i uwodornia w obecności 1,0 g katalizatora palladowego (10-procentowy na węglu) pod ciśnieniem początkowym 5 atm. i w temperaturze 60°C. Pochłanianie wodoru ustaje po 5 godzinach. Odsącza się katalizator, odparowuje przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymaną gęstą pozostałość zadaje się 200 ml chloroformu i otrzymany roztwór traktuje się energicznie mieszając roztworem 70 g węgla potasowego w 70 ml wody. Miesza się jeszcze przez 15 minut, następnie sączy przez ziemię okrzemkową, oddziela warstwę organiczną przesącza i ekstrahuje wodną warstwę dwukrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Krystaliczną pozostałość suszy się pod próżnią w temperaturze 70°C. Otrzymuje się surową 4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydynę o temperaturze topnienia 138—140°C, którą stosuje się do dalszych reakcji bez oczyszczania.

Przykład II: Bromowodorek 2-acetylo-10-{3-[4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydino]propylo}fenotiazyny

Mieszaninę 13,1 g 2-acetylo-10-(3-chloropropylo)fenotiazyny, 7,6 g 4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 17,1 g węgla potasowego w 200 ml absolutnego ksylenu ogrzewa się do wrzenia wśród mieszania przez 17 godzin. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną, przemywa przesącza wodą do odczynu obojętnego i dwukrotnie ekstrahuje 10% wodnym roztworem kwasu winowego. Kwaśne ekstrakty alkalizuje się, oziębiając lodem, węglanem potasowym i uwolniony kwas przeprowadza do chloroformu.

Celem oczyszczenia surowego produktu, adsorbuje się go na 20-krotnej ilości tlenku glinowego. Początkowo eluuje się mieszaniną benzen-chloroform (7:3) i następnie chloroformem. Eluat chloroformowy odparowuje się, rozpuszcza pozostałość w acetonie i przeprowadza w bromowodorek przez dodanie roztworu bromowodoru w kwasie octowym lodowatym. Po dwukrotnym przekryształizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty bromowodorek 2-acetylo-10-{3-[4-hydroksy-4(2-keto-3-czterowodo-

rofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazyny o temperaturze topnienia 130—135°C z niewielkim rozkładem.

Przykład III: 2-bromo-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno] propylo}fenotiazyna

Sposobem opisanym w przykładzie II otrzymuje się z 21,25 g 2-bromo-10-(3-chloropropylo)fenotiazyny, 11,1 g 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 24,9 g węglanu potasowego w 250 ml absolutnego ksylenu, po oczyszczeniu za pomocą chromatografii jak w przykładzie II i przekrystalizowaniu z acetonu i mieszaniny chloroform-eter naftowy czystą 2-bromo-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno] propylo}fenotiazynę o temperaturze topnienia 147—149°C.

Przykład IV. 10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazyna

Sposobem opisanym w przykładzie II otrzymuje się z 13,1 g 10-(3-chloropropylo)fenotiazyny, 8,8 g 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 19,8 g węglanu potasowego w 200 ml absolutnego ksylenu surową 10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno]propylo}fenotiazynę. Surowy produkt bez oczyszczania za pomocą chromatografii, po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu jest czysty i posiada temperaturę topnienia 117—119°C.

Przykład V: 10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}-2-trójfliuorometylofenotiazyna

Sposobem opisanym w przykładzie II otrzymuje się z 26 g 10-(3-chloropropylo)-2-trójfliuorometylofenotiazyny, 14,0 g 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 31,4 g węglanu potasowego w 300 ml absolutnego ksylenu surową 10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno]propylo}-2-trójfliuorometylofenotiazynę. Produkt surowy adsorbuje się na 10-krotnej ilości tlenu glinowego, eluuje na początek mieszaniną benzen-eter naftowy (1:1) i następnie benzenem i mieszaniną benzen-chloroform (1:1). Pozostałość po odparowaniu eluatów po dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny aceton-eter naftowy posiada temperaturę topnienia 113—114°C.

Przykład VI: 2-cyjano-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazyna

Sposobem opisanym w przykładzie II i po chromatograficznym oczyszczeniu jak w przykładzie V otrzymuje się z 7,0 g 2-cyjano-10-(3-chloropropylo)fenotiazyny, 4,3 g 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 9,7 g węglanu potasowego w 100 ml absolutnego ksylenu czystą 2-cyjano-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazynę o temperaturze topnienia 131,5—134°C po krystalizacji z mieszaniny aceton-eter naftowy.

Przykład VII: 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno]-2-metylopropylo}fenotiazyna

Sposobem opisanym w przykładzie II otrzymuje się z 24,0 g 2-chloro-10-(3-chloro-2-metylopropylo)fenotiazyny, 13,7 g 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyny i 30,7 g węglanu potasowego w 300 ml absolutnego ksylenu surową 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno] 2-metylopropylo}fenotiazynę.

Produkt surowy adsorbuje się na 10-krotnej ilości tlenu glinowego, eluuje początkowo mieszaniną benzen-eter naftowy (1:4) a następnie benzenem. Pozostałość po odparowaniu eluatu benzenowego krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny aceton-eter naftowy i otrzymuje produkt o temperaturze topnienia 184—185°C (substancja mięknie od 173°C).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru, bromu, grupę trójfliuorometylową, cyjanową lub niskocząsteczkową grupę alkanoilową o 2—4 atomach węgla, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają powyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub resztę kwasową organicznego kwasu sulfonowego, ogrzewa się w obecności środka wiążącego kwasy z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydynę o wzorze 3 i następnie otrzymane pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w odpowiednie sole, działając nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że 2-chloro-10-(3-metyloksypropylo)fenotiazynę ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy przy czym wytwarza się 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazynę i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-acetylo-10-(3-chloropropylo)fenotiazynę ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy przy czym wytwarza się 2-acetylo-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno]propylo} fenotiazynę i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-bromo-10-(3-chloropropylo)fenotiazynę ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy, przy czym wytwarza się 2-bromo-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazynę, którą ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 10-(3-chloropropyli)fenotiazyną ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy przy czym wytwarza się 10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyno]propylo}fenotiazynę, którą ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

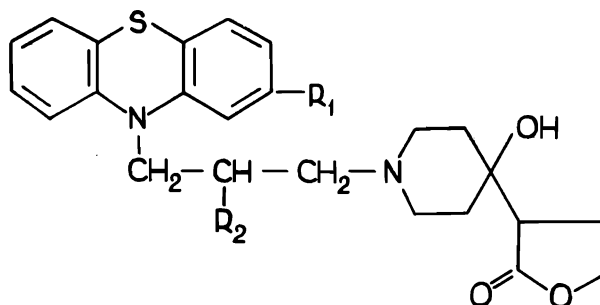
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-trójfliuorometylo-10-(3-chloropropylo)fenotiazyną ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy, przy czym wytwarza się 2-trójfliuorometylo-10-{3-[4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydyno]propylo}fenotiazynę, którą ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-cyjano-10-(3-chloropropylo)fenotiazynę ogrzewa się z 4-hydroksy-4-(2-keto-3-czterowodorofurylo)piperydyną w

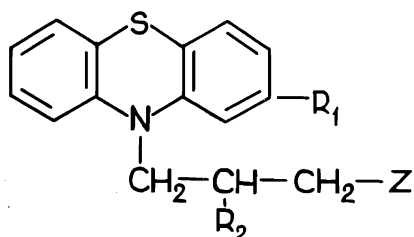
obecności środka wiążącego kwasy, przy czym wytwarza się 2-cyjano-10-{3-[4-hydroksy-2- (2-keto-3-czterowodorofurylo)-piperydino]propylo}fenotiazynę, którą ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 2-chloro-10-(3-chloro-2-metylopropylo)fenotiazynę ogrzewa się

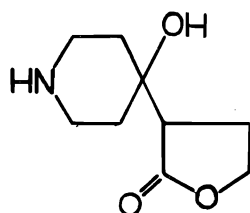
z 4-hydroksy-4-(2-keto- 3-czterowodorofurylo)piperydyną w obecności środka wiążącego kwasy, przy czym wytwarza się 2-chloro-10-{3-[4-hydroksy-4- (2-keto-3-czterowodorofurylo) piperydino]- 2-metylopropylo} fenotiazynę którą ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



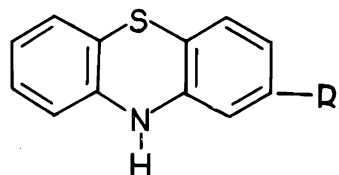
WZÓR 1



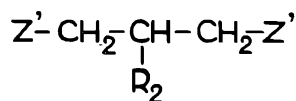
WZÓR 2



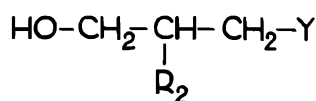
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6