

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53 891

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.VII.1965 (P 110 030)

Pierwszeństwo: 17.VII.1964 dla zastrz. 2 i 3
05.IV.1965 dla zastrz. 4
(Szwajcaria)

Opublikowano: 25.X.1967

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther, dr Adolf Lindenmann, dr Erwin Rissi, dr Erhard Schenker, dr Rudolf Süess

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 i ich soli addycyjnych z kwasami, w których R_1 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkanoilową lub grupę cyjanową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R_4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową.

Nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się według wynalazku w ten sposób, że pochodną 10-(3-chlorowco-propylo)-fenotiazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, kondensuje się z diazspiro [4,5] dekan-1,3-dionem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami przez zadanie kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

W praktyce sposób według wynalazku prowadzi się następująco:

Pochodną fenotiazyny o wzorze 2, na przykład 2-chloro-10 - (3-chloropropylo) - fenotiazynę lub 2-chloro-10-(2-metylo-3-chloropropylo) - fenotiazynę ogrzewa się przez dłuższy czas (2—4 dni) w bezwodnym organicznym rozpuszczalniku, najkorzystniej w toluenie lub ksylenie, do temperatury 130—180° z diazspiro [4,5] dekan-1,3-dionem

2

o wzorze 3, na przykład z 2-metylo-2-etylo- lub 2-benzylo-2,8-diazspiro 4,5 dekan-1,3-dionem lub z 2,4-dwumetylo-2,8-diazspiro [4,5] dekan-1,3-dionem. Otrzymane produkty końcowe wyodrębnia się w znany sposób z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza przez chromatograficzną adsorpcję, krystalizację lub przez przeprowadzenie w odpowiednią sól.

Substancje otrzymane sposobem według wynalazku są związkami zasadowymi, które z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tworzą stałe, w temperaturze pokojowej krystaliczne sole. Jako kwasy nieorganiczne można stosować, na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub siarkowy, a jako kwas organiczny, kwas malonowy, fumarowy, maleinowy, winowy, jabłkowy, sześciowodorobenzoesowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy itd.

Nowe związki o wzorze 1 odznaczają się właściwościami sedatywnymi i neuroleptycznymi, jak na przykład działaniem potęgującym narkozę, hamowaniem reakcji warunkowych i emocjonalnych oraz aktywności motorycznej itd. Poza tym związki te posiadają silne właściwości adrenolityczne, dalej hipotensyjne względnie przeciwhipertensyjne, oraz zwalniające akcję serca. Wyżej wymienione właściwości zaznaczają się silnie między innymi u 2-chloro-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo] - fenotiazyny. W porównaniu ze znanymi preparatami o po-

dobnym działaniu odznacza się ten związek przy mniej więcej równie silnym działaniu neuroleptycznym znacznie niższą toksycznością oraz słabszymi właściwościami katalепtycznymi, a silniejszymi adrenolitycznymi. Poza tym u zwierząt doświadczalnych związek ten wpływa znacznie silniej na sztucznie wywołany stan pobudzenia, na przykład przez podanie amfetaminy, niż na spontaniczną (normalną) aktywność motoryczną.

Nowe związki i ich sole mogą znaleźć zastosowanie w psychiatrii jako sedativa i neuroleptica. Najlepiej podaje się je w postaci ich fizjologicznie dopuszczalnych, rozpuszczalnych w wodzie soli.

Związki o wzorze 1 mogą znaleźć zastosowanie bezpośrednio jako leki lub w odpowiednich formach leku do podania dojelitowego lub pozajelitowego. Celem sporządzania odpowiednich postaci leku przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd.; do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd. Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itd.

W następujących przykładach, które objaśniają wykonanie wynalazku, w żadnym stopniu jednak nie ograniczają jego zakresu, wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza i nieskorygowane.

Przykład I. 2-chloro-10 - [3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo-propylo]-fenotiazyna

Mieszaninę 27 g 2-chloro-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 31,6 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu (temperatura topnienia 67°) w 200 ml absolutnego ksyleny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 72 godzin podczas mieszania. Ochłodzoną do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie 200 ml wody, oddziela fazę organiczną i ekstrahuje trzykrotnie przy użyciu w sumie 350 ml 15-procentowego wodnego roztworu kwasu winowego. Następnie alkalizuje się kwaśne wyciągi stałym węglanem potasowym i ekstrahuje uwolnione zasady chloroformem.

Wyciągi chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje przy 15 mm słupa rtęci. Otrzymany gęsty olej celem przeprowadzenia w kwaśny fumaran rozpuszcza się w 270 ml wrzącego etanolu razem z obliczoną ilością kwasu fumarowego. Po ochłodzeniu krystalizuje kwaśny fumaran 2-chloro-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyny, który topnieje w temperaturze 203—205° (z lekkim rozkładem). Chlorowodorek: temperatura topnienia 254—256° (z rozkładem z etanolu).

Przykład II. 2-metoksy-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu I otrzymuje się połączony związek z 28 g 2-metoksy-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 33,5 g 2-metylo-2,8-diazaspiro

[4,5] dekan-1,3-dionu w 200 ml absolutnego ksyleny.

Kwaśny fumaran: temperatura topnienia 189—193° (z rozkładem) z etanolu.

Przykład III. 2-metylotio-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu I otrzymuje się połączony związek z 2-metylotio-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu w absolutnym ksylenie. Kwaśny fumaran: temperatura topnienia 178—180° (z rozkładem) z etanolu.

Przykład IV. 2-trójfluorometylo-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Mieszaninę 7,25 g 2-trójfluorometylo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 8,54 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu w 40 ml ksyleny ogrzewa się w ciągu 48 godzin w zatopionej rurze do temperatury 170°. Zawartość rury odsacza się od wytrąconego osadu i przemywa przesącz wodą do zubożenia. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, sączy przez węgiel zwierzęcy i odparowuje roztwór pod ciśnieniem 15 mm słupa rtęci w temperaturze 60—70°. Gęstą pozostałość rozpuszcza się w pięciokrotnej ilości acetonu i zadaje roztwór obliczoną ilością kwasu metanosulfonowego. Zagęszcza się trochę i pozostawia do krystalizacji. Surowy metanosulfonian oczyszcza się przez dwukrotną krystalizację z etanolu. Czysty metanosulfonian 2-trójfluorometylo-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyny topnieje w temperaturze 215—219° (z rozkładem).

Przykład V. 2-acetylo-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu IV otrzymuje się połączony związek z 10,0 g 2-acetylo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 12,6 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu i przeprowadza go w metanosulfonian. Temperatura topnienia 227—230° (z rozkładem) z metanolu.

Przykład VI. 2-bromo-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu IV otrzymuje się połączony związek z 6,7 g 2-bromo-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 7,6 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu i przeprowadza go w metanosulfonian. Temperatura topnienia 250—252° (z rozkładem) z mieszaniny etanol-woda (3:1).

Przykład VII. 2-chloro-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu IV otrzymuje się połączony związek z 9,3 g 2-chloro-10-(3-chloropropylo)-fenotiazyny i 12,95 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu i przeprowadza w metanosulfonian. Temperatura topnienia 206—208° (z rozkładem).

Przykład VIII. 2-chloro-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-2-metylo-propylo]-fenotiazyna

Analogicznie do przykładu IV otrzymuje się pożądaną związek z 9,90 g 2-chloro-10-(2-metylo-3-chloropropyl)-fenotiazyny i 12,25 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu. Otrzymaną surową zasadę ogrzewa się do wrzenia w eterze, po czym następuje krystalizacja. Temperatura topnienia 170—172° z mieszaniny benzen-aceton (1:9).

Przykład IX. 2-chloro-10-[3-(2,4-dwumetylo-1,3-dwuketo - 2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl]-fenotiazyna

Mieszaninę 13,3 g 2-chloro-10-(3-chloropropyl)-fenotiazyny i 18,5 g 2,4-dwumetylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu w 40 ml ksyleny ogrzewa się w ciągu 48 godzin w zatopionej rurze do temperatury 170°. Zawartość rury odsąca się od wytrąconego osadu i przesącz przemywa wodą do zobojętnienia. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, sączy przez węgiel zwierzęcy i odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem 15 mm słupa rtęci w temperaturze 60—70°. Otrzymaną surową zasadę adsorbuje się na 600 g tlenku glinowego. Eluuje się najpierw benzenem, a następnie mieszaniną benzen-chloroform (1:1). Eluat benzenowo-chloroformowy odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w acetonie i zadaje roztwór etanolowym kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo. Po odparowaniu rozpuszczalnika ogrzewa się do wrzenia krótko półkrystaliczną pozostałość w 98-procentowym etanolu, po czym następuje krystalizacja. Po przekrystalizowaniu surowego chlorowodoru z 95-procentowego etanolu otrzymuje się czysty chlorowodorek 2-chloro-10-[3-(2,4-dwumetylo - 1,3-dwuketo-2,8 - diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 258—259° (z rozkładem).

Przykład X. 2-chloro-10-[3-(2-benzyl-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo) - propyl]-fenotiazyna

Mieszaninę 6,2 g 2-chloro-10-(3-chloropropyl)-fenotiazyny i 11,35 g 2-benzyl-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu w 40 ml ksyleny ogrzewa się w ciągu 48 godzin w zatopionej rurze do temperatury 170°. Zawartość rury odsąca się od wytrąconego osadu i przemywa przesącz wodą do zobojętnienia. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, sączy przez węgiel zwierzęcy i odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem 15 mm słupa rtęci w temperaturze 60—70°. Gęstą pozostałość adsorbuje się na 300 g tlenku glinowego. Eluuje się najpierw benzenem, a następnie mieszaniną benzen-chloroform (1:1). Eluat benzenowo-chloroformowy odparowuje się i przekrystalizowuje pozostałość z acetonu. Czysta 2-chloro-10-[3-(2-benzyl-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo) - propyl]-fenotiazyna topnieje w temperaturze 147,5—148,5°.

Przykład XI. 10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl]-fenotiazyna.

Mieszaninę 7,6 g 10-(3-chloropropyl)-fenotiazyny i 11,05 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu w 40 ml ksyleny ogrzewa się w ciągu 48 godzin w zatopionej rurze do temperatury 170°. Zawartość rury odsąca się od wytrąconego osadu i przesącz wlewa się do 200 ml wody. Nierozpusz-

czalną w wodzie substancję odsąca się i przemywa wodą do zobojętnienia. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się czystą 10-[3-(2-metylo - 1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl]-fenotiazynę o temperaturze topnienia 210—212°.

Przykład XII. 2-cyjano-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl]-fenotiazyna.

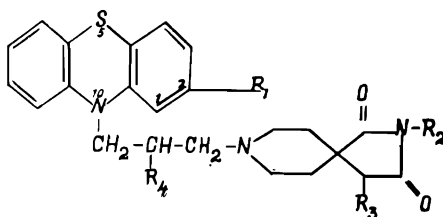
Mieszaninę 2,9 g 2-cyjano-(3-chloropropyl)-fenotiazyny i 3,86 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu ogrzewa się w 40 ml ksyleny w ciągu 48 godzin w zatopionej rurze w temperaturze 170°. Zawartość rury odsąca się od wytrąconego osadu, a przesącz przemywa się wodą do zobojętnienia. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem 15 mm słupa rtęci w temperaturze 50—70°. Gęstą pozostałość rozpuszcza się w pięciokrotnej ilości acetonu i zadaje roztwór obliczoną ilością kwasu metanosulfonowego po czym pozostawia się w lodówce do krystalizacji i otrzymuje bez dalszego oczyszczania czysty metanosulfonian 2-cyjano-10-[3-(2-metylo-1,3-dwuketo - 2,8 - diazaspiro [4,5] dekan-8-ylo)-propyl] - fenotiazyny o temperaturze topnienia 242—244° (z lekkim rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

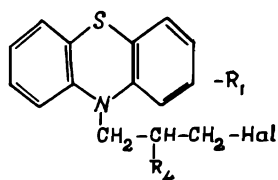
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilotio-, niższą grupę alkanoilową lub grupę cyjanową, R_2 — niższą grupę alkilową lub aralkilową, R_3 — atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R_4 — atom wodoru lub grupę metylową, **znamienny tym**, że pochodną 10-(3-chlorowcopropyl)-fenotiazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, kondensuje się z diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie, a otrzymane związki przeprowadza ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami przez zadanie kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza atom wodoru lub chloru, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkilotio-, a Hal oznacza atom chloru, oraz związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom chloru, grupę metoksylową lub metylotio-, Hal — atom chloru, a R_4 — atom wodoru, oraz związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 oznacza grupę metylową, a R_3 — atom wodoru.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

jako substancje wyjściowe stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, grupę trójfluorometylową,

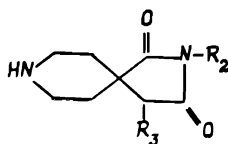
acetylową lub cyjanową, a Hal oznacza atom chloru, oraz związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza grupę metylową, etylową lub benzylową.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3