



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214704
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 417/06

(22) Přihlášeno 04 04 80

(21) [PV 2359-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 04 79
[GO-1442] Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 09 84

(72)

Autor vynálezu

TOLDY LAJOS dr., TÓTH ISTVÁN dr., KIRÁLY ILDIKÓ dr., BORSY JÓZSEF dr., BUDAPEŠT [MLR]

(73)

Majitel patentu

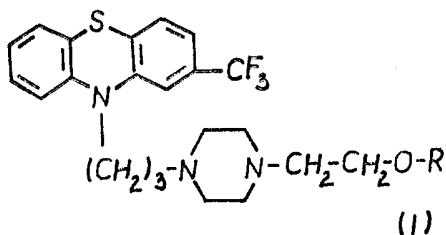
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT [MLR]

(54) Způsob výroby nových derivátů fenothiazinu

1

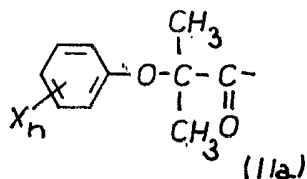
Tento vynález se týká způsobu výroby nových derivátů fenothiazinu. Pojednává se zde také o farmaceutických směsích, které tyto nové deriváty obsahují.

Nové deriváty fenothiazinu podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,

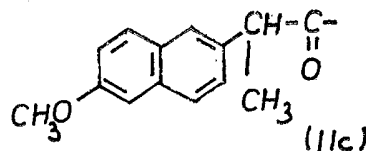
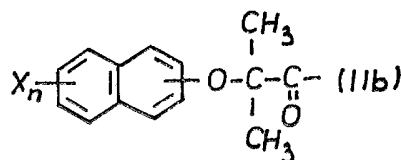


kde

R představuje skupinu obecného vzorce IIa, IIb nebo IIc,



2



ve kterých

X představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo nitroskupinu a

n je rovno 1, 2 nebo 3, s podmínkou, že když n je rovno 2 nebo 3, substituenty X připojené k aromatickému kruhu mohou být stejné nebo odlišné.

Do rozsahu vynálezu také spadá způsob výroby farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, které tvoří nové sloučeniny obecného vzorce I.

Výraz „atom halogenu“ se vztahuje k fluoru, chloru, bromu a jodu. Alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku mohou tvořit skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, terc.butyl a podobně.

Výhodnými representanty nových sloučenin obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých R představuje skupinu obecného vzorce IIa, IIb, nebo IIc, v kterýchžto skupinách X znamená vodík, chlor, methyl, terc.butyl nebo nitroskupinu a n je rovno 1, 2 nebo 3, s podmínkou, že když n je rovno 2 nebo 3, substituenty X mohou být stejné nebo odlišné.

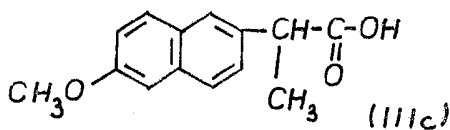
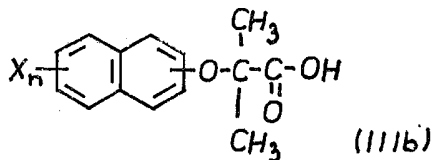
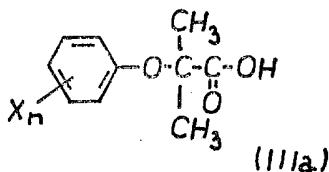
Zvláště výhodnými představiteli nových sloučenin obecného vzorce I jsou dále uvedené deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, zvláště hydrochloridy a fumaráty:

ester kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperaziny-1)-propyl]fenothiazin-3,5-dimethylfenoxyisomásešné,

ester kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperaziny-1)-propyl]fenothiazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové a

ester kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperaziny-1)-propyl]fenothiazin-4-chlorfenoxyisomásešné.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou nové estery 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperaziny-1)propyl]fenothiazinu (dále označovány jako flufenaziny), tvořené s karboxylovými kyselinami obecného vzorce IIIa, IIIb nebo IIIc,



kde

X a n mají shora uvedený význam.

Adiční soli s kyselinami, které tvoří nové sloučeniny obecného vzorce I, vznikají s far-

maceuticky přijatelnými minerálními kyselinami (jako hydrochloridy, sulfáty, fosfáty a podobně) nebo organickými kyselinami (jako ethansulfonáty, fumaráty, maleáty, sukcináty, tartráty, citráty, glukonáty, sacharináty a podobně).

Jak již bylo uvedeno, vynález se týká způsobu výroby nových derivátů fenothiazinu obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Způsobem podle vynálezu se 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperaziny-1)propyl]fenothiazin nebo jeho funkční derivát schopný tvořit ester nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce IIIa, IIIb nebo IIIc, kde X a n mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním derivátem schopným tvořit ester. Je-li zapotřebí, sloučenina obecného vzorce I se může převést na svoji adiční sůl nebo se ze soli o sobě známými metodami může uvolnit báze obecného vzorce I.

Z funkčních derivátů flufenazinu schopných tvořit ester jsou výhodné alkalické soli (zvláště sůl sodná) a aktivní estery (jako chlorid). Z karboxylových kyselin obecného vzorce IIIa, IIIb a IIIc se uvádějí tyto sloučeniny:

kyselina fenoxyisomásešná,

kyseliny mono- a dimethylfenoxyisomásešné

(jako kyselina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6 a 3,5-dimethylfenoxyisomásešná),

kyseliny mono- a di-terc.butylfenoxyisomásešné

(jako kyselina 4-terc.butylfenoxyisomásešná),

kyseliny methyl-terc.butylfenoxyisomásešné,

kyseliny mono- a dichlorfenoxyisomásešné

(jako kyselina 4-chlorfenoxyisomásešná,

2,6-dichlorfenoxyisomásešná a

2,3-dichlorfenoxyisomásešná),

kyselina 4-nitrofenoxyisomásešná,

kyseliny 1- a 2-naftoxyisomásešná,

kyseliny mono- a dimethylnaftoxyisomásešné,

kyseliny mono- a di-terc.butyl-naftoxyisomásešné,

kyseliny methyl-terc.butyl-naftoxyiso-
másečné a

příbuzné karboxylové kyseliny a dále

kyselina 2-(6-methoxy-2-naftyl)-
propionová.

Místo volné karboxylové kyseliny se mohou stejně tak dobře používat příslušné funkční deriváty.

Funkčními deriváty karboxylových kyselin obecného vzorce IIIa, IIIb a IIIc schopnými tvořit ester mohou být acylsloučeniny běžně používané ke stejnému účelu, jako soli alkalických kovů (například sodné nebo draselné soli) acylhalogenidy (s výhodou acylchloridy), anhydridy kyselin, azidy kyselin, reaktivní estery a podobně. Bylo zjištěno, že acylchloridy jsou zvláště výhodné acylační prostředky. Esterifikace se může provádět v inertním rozpouštědle, jako v benzenu, toluenu, chloroformu, dichlorethanu a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na jejich adiční soli s kyselinami nebo báze se mohou uvolňovat z jejich solí metodami, které jsou dobře známé v oboru.

Výchozí látka obecného vzorce IIIc je známá (J. T. Harrison, B. Levis, P. Nelson, W. Rooks, J. Med. Chem. **13**, 203 /1970/). Kyseliny aryloxyisomásečné, používané jako výchozí látky, jsou známé z části. Nové deriváty obecného vzorce IIIa a IIIb se mohou vyrobit z příslušných fenolů nebo naftolů o sobě známými metodami (Bargellini, Gazz. Chim. Ital. **36**, 334 /1906/). Tyto kyseliny se mohou převést na jejich funkční deriváty známými způsoby. Acylchloridy se mohou vyrábět například reakcí příslušných karboxylových kyselin s thionylchloridem.

Vynález se dále týká farmaceutických směsí obsahujících jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, společně s obvyklým inertním, netoxickým, pevným nebo kapalným farmaceutickým nosičem. Jako nosič se může použít například uhličitán vápenatý, stearát hořečnatý, mastek, škrob, mannitol, celulóza, voda, želatina, benzylalkohol, sezamový olej a podobně. Farmaceutické směsi se mohou připravit v pevném stavu (jako tablety, kapsle, potažené tablety, čípky a podobně) nebo v kapalně formě (například injekční roztoky nebo suspenze, sirupy a podobně). Z farmaceutických směsí jsou zvláště výhodné injekční směsi s protražovaným účinkem, obsahující 2 až 5 % báze obecného vzorce I rozpuštěné v sezamovém nebo podzemnicovém oleji, tablety pro orální podání obsahující 0,25 až 10 mg difumarátu báze, injekční směsi obsahující 0,25 až 0,5 % vodný roztok vodorozpuštěné soli a dále sirupy a roztoky obsahující okolo 0,1 % účinné látky.

Farmaceutické směsi se vyrábějí metodami dobře známými ve farmaceutickém průmyslu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou hodnotné neuroleptické prostředky s neuroleptickými účinky, které předčí tyto účinky u flufenazinu a jeho známých esterů. V literatuře byla popsána řada esterů flufenazinu, jako esterů vzniklých s různými mastnými kyselinami (H. L. Yale a F. Sowinski, J. Am. Chem. Soc. **82**, 2093 /1960/; H. L. Yale, A. I. Cohen a F. Sowinski, J. Med. Chem. **6**, 347 /1963/), esteru tvořeného s kyselinou 3,4,5-trimethoxybenzovou (L. Tolody, I. Tóth a J. Borsy, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **43**, 253 /1965/) a esteru tvořeného s kyselinou 1-adamantankarboxylovou (H. L. Yale, J. Med. Chem. **20**, 302 /1977/).

Trvání neuroleptického účinku shora uvedených esterů se zkoušelo injekčně s jejich olejovými roztoky na žijícím organismu. Flufenazindekanoát, který, jak bylo vyzkoušeno, je nejvýhodnější ze známých esterů, se široce aplikuje v klinické praxi (J. E. Groves, M. R. Mandel, Arc. Gen. Psychiatry **32**, 893 /1975/). Tato sloučenina při injekčním podání lidem ve formě roztoku v sezamovém oleji vykazuje neuroleptický účinek po dobu 3 až 4 týdnů. Podobné výsledky se pozorují s esterem kyseliny 1-adamantankarboxylové při testech na zvířatech. Trvání neuroleptických účinků jiných esterů (jako enanthátu) je kratší (asi 1 až 2 týdny), zatímco pro acetát bylo pozorováno trvání účinku identické s bází flufenazinu. Pro jiné estery se v literatuře nezjistily žádné údaje týkající se biologických účinků.

Ze shora uvedeného vyplývá, že esterifikace není nezbytně výhodná. U sloučenin příbuzné struktury jsou rovněž známé takové údaje a ukazují, že estery nedosahují neuroleptických účinků výchozího účinného prostředku (H. L. Yale, J. Med. Chem. **20**, 304 /1977/, viz poznámka 7). V důsledku toho biologické vlastnosti esterů se nemohou předvídat, protože se mění s individuálními sloučeninami.

Tak se nemohlo očekávat, že nové estery flufenazinu obecného vzorce I jsou silné neuroleptické prostředky, tj., že mají všechny biologické charakteristické účinky fenothiazinové struktury (snížení motorické aktivity, potenciace účinků narkotik, potlačení podmíněné odezvy, antagonizace dávení vyvolaného apomorfínem a kataléptogenní aktivity). Nebylo možno předvídat, že nové estery obecného vzorce I jsou účinné, když se injekčně zavedou jako olejové roztoky (způsobují protražovaný účinek), podají orálně ve formě svých solí, vstříknou injekčně jako vodné roztoky solí rozpustných ve vodě a aplikují jako roztoky nebo sirupy. Posledně zmíněné formy podání byly dosud pro estery flufenazinu neznámé. Kromě toho, jak je z následujících tabulek zřejmé, biologické charakteristiky nových sloučenin obecného vzorce I jsou výhodnější než charakteristiky známého flufenazindekanoátu a flufenazinu.

Tabulka 1.

Potlačení podmíněné odezvy (CAR) na krysách

Sloučenina Procentuální vzestup CAR po zavedení jediné 10 mg/kg i. m. dávky

	5 h	týden 1	týden 2	týden 3	týden 4
Ester kyseliny flufenazin- -3,5-dimethylfenoxyiso- másečné v sezamovém oleji	—97 ^x	—94 ^x	—77 ^x	—19	—17
Ester kyseliny flufenazin- -2-(6-methoxy-2-naftyl)- propionové v sezamovém oleji	—98 ^x	—96 ^x	—89 ^x	—28	—20
Ester kyseliny flufenazin- -4-chlorfenoxyisomásečné v sezamovém oleji	—91 ^x	—80 ^x	—47	—25	—15
Flufenazindekanoát v sezamovém oleji	—98 ^x	—79 ^x	—49	—24	—26

^xp<0,001

P: statisticky významné (viz U. Graf, K. Stange, H. I. Henning: Formulae and Tables for Mathematical Statistics, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1966, str. 77 a 78).

Tabulka 2

Antagonizace dávení vyvolaná apomorfinem na psech

Sloučenina	Procentuální potlačení dávení po zavedení jediné 5 mg/kg i. m. dávky	1	2	3	4	5	6	7
5h								
Ester kyseliny flufenazin-3,5-dimethylfenoxymásečné v sezamovém oleji	100	100	100	100	66	66	50	34
Ester kyseliny flufenazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové v sezamovém oleji	100	100	100	100	100	66	50	34
Ester kyseliny flufenazin-4-chlorfenoxymásečné v sezamovém oleji	100	100	100	100	100	100	75	
Flufenazindekanoát v sezamovém oleji	100	100	100	66	66	66	34	0

Z tabulky 1 je zřejmé, že potlačení podmíněné odezvy krysa je jak u esteru kyseliny 3,5-dimethylfenoxysomásečné, tak u esteru kyseliny 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové účinnější než u známého flufenazindekanoátu v týdnu 2 (doba ohraničující protrahovaný účinek), zatímco ester kyseliny 4-chlorfenoxysomásečné má stejný účinek jako referenční látka. Podobné výsledky se pozorují na psech (viz tabulka 2); nové estery obecného vzorce I potlačují dávení vy-

volané apomorfinem i třetí týden silněji než známý flufenazindekanoát a trvání účinku je u nových sloučenin delší než u sloučenin známých.

Soli nových esterů obecného vzorce I, zvláště fumaráty, jsou dobře resorbovatelné po orálním podání a snižují spontánní motorickou aktivitu (SMA) a potlačují podmíněnou odezvu (CAR) až do stejného rozsahu jako flufenazin (viz tabulky 3 a 4).

Tabulka 3

Potlačení spontánní motorické aktivity (SMA) na myši v zařízení Animex

Sloučenina	Procentuální pokles SMA po orální dávce 10 mg/kg					
	1h	2h	3h	24h	48h	72h
Difumarát kyseliny flufenazin-3,5-dimethylfenoxysomásečné	—76 ^x	—85 ^x	—87 ^x	—8	—6	—5
Difumarát kyseliny flufenazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionové	—88 ^x	—97 ^x	—86 ^x	—11	+2	+6
Difumarát kyseliny flufenazin-4-chlorfenoxysomásečné	—80 ^x	—92 ^x	—92 ^x	—	—	—
Flufenazindihydrochlorid	—94 ^x	—96 ^x	—98 ^x	—14	+13	—16

^xp<0,001

Tabulka 4

Potlačení podmíněné odezvy (CAR) na krysách

Sloučenina	Procentuální pokles CAR po orální dávce 10 mg/kg			
	1h	24 h	48 h	72 h
Difumarát kyseliny flufenazin-3,5-dimethylfenoxysomásečné	—96 ^x	—89 ^x	—33	—11
Difumarát kyseliny flufenazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionové	—88 ^x	—87 ^x	—18	—5
Difumarát kyseliny flufenazin-4-chlorfenoxysomásečné	—96 ^x	—93 ^x	—35	—5
Flufenazindihydrochlorid	—97 ^x	—96 ^x	—26	—5

^xp<0,001

Kataleptický účinek nových sloučenin obecného vzorce I je také identický účinku flufenazinu (viz tabulka 5). Kromě toho je zřejmé se zřetelem na dávkování uvedené v tabulkách 3 až 5, které se týká množství volnýchází zaváděných ve formě jejich solí, že účinky dosahované po zavedení jed-

noho dílu hmotnostního flufenazinu se mohou již snadno dosáhnout za použití nových sloučenin podle vynálezu v množství rovném 0,6 až 0,7 dílu hmotnostního flufenazinu. Toxicita nových sloučenin je také příznivá s ohledem na jejich terapeutické použití.

TABULKA 5

Kataleptogenní účinek a akutní toxicita na myších a krysách

Sloučenina	Katalepsie ED ₅₀ mg/kg na myši p. o.					Akutní toxicita LD ₅₀ mg/kg na myši p. o.
	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	24 h
Difumarát kyseliny flufenazin-3,5-dimethylfenoxysomásečné	5,9	5,6	5,2	4,7	>25,0	>400,0
Difumarát kyseliny flufenazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionové	8,2	4,1	3,4	13,0	>25,0	>400,0
Difumarát kyseliny flufenazin-4-chlorfenoxysomásečné	7,0	4,9	4,3	11,0	>25,0	>400,0
Flufenazindihydrochlorid	12,5	2,1	3,7	5,9	>12,5	>400,0
Sloučenina v sezamovém oleji	Katalepsie ED ₅₀ mg/kg na krysách i. m.					Akutní toxicita LD ₅₀ mg/kg na krysách i. m.
	5 h	24 h	48 h	72 h	7 dní	24 h
Ester kyseliny flufenazin-3,5-dimethylfenoxysomásečné	10,0	4,5	20,0	32,0	82,0	>200
Ester kyseliny flufenazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionové	12,5	16,0	34,0	34,0	>80,0	>200
Flufenazindekanoát	8,0	15,0	31,0	35,0	>80,0	>200

Vynález je detailně objasněn pomocí následujících příkladů, které jej žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

Příprava esteru kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]-propyl]fenothiazin-3,5-dimethylfenoxysomásečné

a) Příprava surové báze esteru

21,7 g 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazinu se rozpustí ve 180 ml dichlorethanu, k roztoku se přidá 15 ml triethylaminu a směs se míchá a chladí ledovou vodou. Ke směsi se po částech během 0,5 hodiny přidá 15,7 g 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny a potom refluxuje 3 hodiny. Směs se nechá stát přes noc, oddělený triethylaminhydrochlorid se odfiltruje a filtrát se třepá se 180 ml 7% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom s 200 ml vody. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje a dichlorethan se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 32 g surové báze esteru.

b) Příprava difumarátu

Surová báze, připravená, jak je popsáno v bodě a) shora, se rozpustí ve vroucím roztoku 14,8 g kyseliny fumarové ve 250 ml 96% ethanolu. Roztok se odbarví aktivním uhlím a nechá stát při teplotě místnosti přes noc. Oddělené krystaly se odsají, promyjí 50 ml ethanolu a suší. Získá se 24,4 g difumarátu o teplotě tání 156 až 158 °C. Po rekrystalizaci ze sedminásobného množství ethanolu produkt taje při 158 až 160 °C.

c) Uvolnění báze z difumarátu

20 g difumarátu, připraveného, jak je popsáno v bodě b) shora, se rozpustí ve směsi 100 ml etheru a 100 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného za třepání. (Místo etheru se stejně tak dobře může použít chloroform nebo dichlorethan.) Organická vrstva se oddělí, promyje 100 ml vody, suší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 11 g báze esteru.

d) Příprava hydrochloridu

18 g báze, připravené, jak je popsáno v bodě c) shora, se rozpustí ve 40 ml etheru

a roztok se okyslí na kongo červeň roztokem kyseliny chlorovodíkové v absolutním ethanolu. Oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí etherem. Získá se 13 g dihydrochloridu o teplotě tání 130 až 131 °C (za rozkladu).

Nová kyselina 3,5-dimethylfenoxysomáselná a příslušný acylchlorid použitý jako výchozí látka, se mohou vyrobit takto:

54,8 g 3,5-dimethylfenolu se rozpustí ve 340 ml acetonu. K roztoku se přidá 94,8 g pelet hydroxidu sodného a potom se po kapkách, během 1 hodiny do výsledné heterogenní směsi přidá 44,1 ml chloroformu, za míchání a chlazení. Reakční směs se refluxuje 5 hodin, přebytek acetonu se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v 600 ml vody a výsledný roztok okyslí na pH 2 5 N kyselinou chlorovodíkovou. Oddělený olej se rozpustí ve 300 ml chloroformu, organická fáze se oddělí, promyje třikrát vždy 120 ml 7% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vodný roztok okyslí na pH 2 s pomocí 5 N kyseliny chlorovodíkové. Oddělená volná kyselina se vyjme 130 mililitry chloroformu, chloroformový roztok oddělí, promyje 100 ml vody, suší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Stáním se dostane 56,3 g krystalického produktu o teplotě tání 54 až 60 °C. Po krystalizaci z 1,5násobného množství petroletheru se získá čistá kyselina 3,5-dimethylfenoxysomáselná o teplotě tání 63 až 64 °C. Arylchlorid se však může připravit též ze surového produktu.

30 g kyseliny 3,5-dimethylfenoxysomáselné, připravené, jak je popsáno shora, se rozpustí ve 150 ml suchého benzenu. K roztoku se přidá 48 ml thionylchloridu a výsledná směs se refluxuje 3 hodiny. Benzen a přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a zbytek destiluje ve vakuu. Dostane se 20 g 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu o teplotě varu 115 až 119 °C/80 až 107 Pa.

Příklad 2

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2,5-dimethylfenoxysomáselné

Postupuje se, jako je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije 2,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu místo 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu. Výsledný difumarát po rekrystalizaci z ethanolu taje při teplotě 152 až 154 °C.

Kyselina 2,5-dimethylfenoxysomáselná, použitá jako výchozí látka, se připravuje, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo 3,5-dimethylfenolu použije 2,5-dimethylfenolu. Kyselina taje při 98 až 100 °C. Tato sloučenina se převede na 2,5-dimethylfenoxysobutyrylchlorid, jak je popsáno v příkladu 1. Jeho teplota tání je 100 až 108 °C/80 až 133 Pa.

Příklad 3

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2,6-dimethylfenoxysomáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije 2,6-dimethylfenoxysobutyrylchloridu místo 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje při teplotě 136 až 138 °C, po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a methanolu v poměru 3:1.

Nová kyselina 2,6-dimethylfenoxysomáselná, použitá jako výchozí látka, se připravuje, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo 3,5-dimethylfenolu použije 2,6-dimethylfenolu. Výsledný surový produkt se převede na 2,6-dimethylfenoxysobutyrylchlorid, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se po refluxování směsi za sníženého tlaku odpaří benzen a přebytek thionylchloridu, odparek se rozpustí v benzenu a benzen se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný surový acylchlorid se používá při postupu bez čištění.

Příklad 4

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2,6-dimethylfenoxysomáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu použije fenoxysobutyrylchloridu [C. A. Bischoff, Ber. **33**, 934 (1900)]. Výsledný difumarát taje při 152 až 154 °C po rekrystalizaci z ethanolu.

Příklad 5

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-4-chlorfenoxysomáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije známého 4-chlorfenoxysobutyrylchloridu [D. J. Osborne a R. L. Wein, Science **114**, 92 (1951)] místo 3,5-dimethylfenoxysobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje při teplotě 164 až 166 °C, po rekrystalizaci z ethanolu.

Báze tající při 54 až 56 °C se uvolní z difumarátu, jak je popsáno v bodě c) příkladu 1.

Příklad 6

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2,6-dichlorfenoxysomáselné

Postupuje se jako v příkladu 1, s tím roz-

dílem, že se použije 2,6-dichlorfenoxyisobutyrylchloridu místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje po rekrystalizaci z ethanolu při teplotě 160 až 162 °C.

Nová kyselina 2,6-dichlorfenoxyisomáselná, použitá jako výchozí látka, se připravuje, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije 2,6-dichlorfenolu místo 3,5-dimethylfenolu. Výchozí surová kyselina se převede, jak je popsáno v příkladu 1, na 2,6-dichlorfenoxyisobutyrylchlorid o teplotě varu 120 až 126 °C/133 až 200 Pa.

Příklad 7

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2,3-dichlorfenoxymáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije nového 2,3-dichlorfenoxyisobutyrylchloridu místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje po rekrystalizaci z ethanolu při 154 až 156 °C.

Kyselina 2,3-dichlorfenoxyisomáselná, použitá jako výchozí látka, se připraví jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije 2,3-dichlorfenolu místo 3,5-dimethylfenolu. Kyselina taje při 94 až 96 °C. Tato sloučenina se převede na 2,3-dichlorfenoxyisobutyrylchlorid o teplotě varu 120 až 124 °C/53 až 80 Pa, jak je popsáno v příkladu 1.

Příklad 8

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-4-nitrofenoxymáselné

Postupuje se, jako je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije známého 4-nitrofenoxyisobutyrylchloridu [C. A. Bischoff, Ber. **33**, 1601 (1900)] místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje při teplotě 170 až 172 °C, po rekrystalizaci z ethanolu.

Příklad 9

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-1-naftoxyisomáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije známého 1-naftoxyisobutyrylchloridu [Frdl. **4**, 105] místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný difumarát taje po rekrystalizaci z ethanolu při 149 až 151 °C.

Příklad 10

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionové

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije známého 2-(6-methoxy-2-naftyl)propionylchloridu [J. T. Harrison a kol., J. Med. Chem. **13**, 203 (1970)] místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný difumarát po rekrystalizaci z ethanolu taje při 152 až 154 °C. Vyčištěná báze esteru se může připravit, jak je popsáno v bodě c) příkladu 1.

Příklad 11

Příprava difumarátu kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-4-terc.butylfenoxymáselné

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se použije 4-terc.butylfenoxyisobutyrylchloridu místo 3,5-dimethylfenoxyisobutyrylchloridu. Výsledný fumarát taje po rekrystalizaci z ethanolu při teplotě 160 až 162 °C.

4-terc.butylfenoxyisobutyrylchlorid, použitý jako výchozí látka, se připraví ze známé kyseliny 4-terc.butylfenoxymáselné [W. G. M. Jones a kol., britský patent čís. 860 303] jak je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že se po refluxování směsi odpaří za sníženého tlaku benzen a přebytek thionylchloridu, odparek se rozpustí v benzenu a ten se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný surový acylchlorid se používá při postupu bez čištění.

Následující estery 2-trifluormethyl-10-[3-(4/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazinu se připraví, jako je popsáno v předchozích příkladech:

ester kyseliny 2,4,6-trimethylfenoxymáselné,

ester kyseliny 2,6-di-terc.butyl-4-methylfenoxymáselné,

ester kyseliny methylnaftoxyisomáselné,

ester kyseliny dimethylnaftoxyisomáselné,

ester kyseliny methyl-terc.butyl-naftoxyisomáselné a

ester kyseliny di-terc.butyl-naftoxyisomáselné.

Příklad 12

Příprava farmaceutické směsi

Ester kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]-fenothiazin-4-chlorfenoxisomásečné se používá jako výchozí látka ve formě volné báze.

Depotní injekce:

Účinný prostředek (báze)	30 mg
Benzylalkohol	12 mg
Sezamový olej [jakost odpovídá popisu uvedenému v předpisu DAB.7-BRD, kapitola „Oil for injection purposes“]	do 1 ml

Příklad 13

Příprava farmaceutických směsí

V dále uvedených směsích se jako účinného prostředku používá esteru kyseliny 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin-3,5-dimethylfenoxisomásečné, a to ve formě volné báze nebo jako difumarátu.

a) Depotní injekce:

Účinný prostředek (báze)	25 mg
Benzylalkohol	12 mg
Sezamový olej [BP 73]	do 1,0 ml

b1) Tablety:

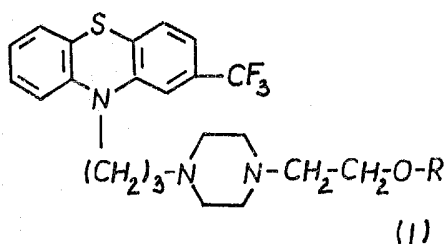
Účinný prostředek (difumarát) (odpovídá 1 mg volné báze)	1,369 mg
Mannitol	5 mg
Mikrokrystalická celulóza	93,7 mg
Průměrná hmotnost jedné tablety:	100,0 mg

b2) Tablety:

Účinný prostředek (difumarát) (odpovídá 1 mg volné báze)	3,424 mg
Mannitol	5 mg
Mikrokrystalická celulóza	91,6 mg
Průměrná hmotnost jedné tablety:	100,0 mg

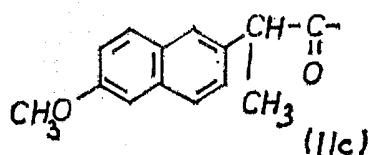
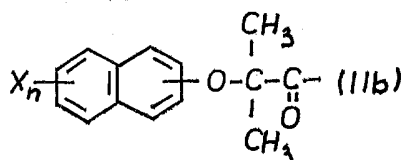
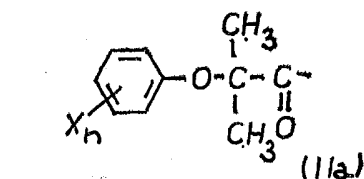
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů fenothiazinu obecného vzorce I,



kde

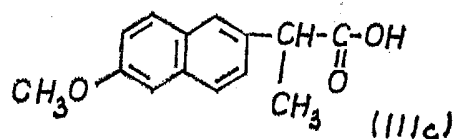
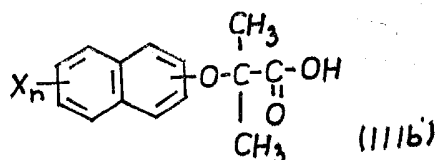
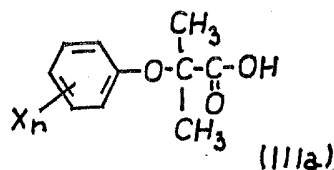
R představuje skupinu obecného vzorce IIa, IIb nebo IIc,



ve kterých

X představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo nitroskupinu a

n je rovno 1, 2 nebo 3, s podmínkou, že když n je rovno 2 nebo 3, substituenty X připojené k aromatickému kruhu mohou být stejné nebo odlišné, nebo jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 2-trifluormethyl-10-[3-(4-/2-hydroxyethyl)piperazinyl-1]propyl]fenothiazin nebo jeho funkční derivát schopný tvořit ester nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce IIIa, IIIb nebo IIIc,



kde

X a n mají shora uvedený význam, nebo

s jejím funkčním derivátem schopným tvořit ester, a je-li zapotřebí, sloučenina obecného vzorce I se převede na adiční sůl s kyselinou nebo se volná báze obecného vzorce I uvolní ze své soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako funkčního derivátu schopného tvořit ester použije alkalického derivátu, zvláště sodného derivátu nebo aktivního esteru, zvláště chloridu, 2-trifluormethyl-10-

-[3-(4-/2-hydroxyethyl/piperazinyl-1)-propyl]fenothiazinu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se jako funkčního derivátu schopného tvořit ester použije alkalické soli, acylhalogenidu, anhydridu kyseliny, směsného anhydridu, azidu kyseliny nebo reaktivního esteru, s výhodou acylchloridu, karboxylových kyselin obecného vzorce IIIa, IIIb a IIIc.