

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46556

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

American Home Products Corporation

Nowy Jork, Stany Zjednoczone Ameryki

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 1 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 3 czerwca 1959 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych fenotiazyny zwłaszcza acylowych pochodnych fenotiazyn, o korzystnych właściwościach terapeutycznych.

Związki fenotiazyny były już szczegółowo badane zarówno pod względem farmakologicznym jak i klinicznie i stwierdzono, że znaczna ich ilość posiada działanie uspokajające lub uśmierzające, szczególnie u podnieconych chorych na psychozę. Ponadto kilka z tych związków wykazuje zdolność nie tylko do uspokajania podnieconego pacjenta, lecz idzie jeszcze dalej w kierunku wytwarzania stanu katatonicznego lub kataleptycznego. W niektórych okolicznościach to ostatnie może stanowić pożądaną właściwość.

Jednakże zdolność wywoływania katatonii nie jest zawsze pożądana lub pożyteczna. W przypadku np. otwartej schizofrenii po pewnym okresie czasu objawy są podobne jak gdyby przechodziły ze stanu podniecenia do stanu wegetatywnego lub katatonicznego. W tym ostatnim stadium nie jest pożądané działanie katatoniczne leku. Pożądanym jest lek zdolny do pobudzania lub przebudzania pacjenta ze stanu katatonicznego, a najkorzystniej lek stosowany do traktowania psychoz wynikających z podniecenia lub wegetatywnych bez wywoływania stanu katatonicznego.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne fenotiazyny posiadają zdolność działania na centralny system nerwowy i są specjalnie korzystne w leczeniu psychoz typu wegetatywnego. Szczególnie odpowiednia do stosowania w negatywnych psychozach jest 2-propionylo-10-[8-(N'-β- hydroksyetylopiperazyno)-propylo]-fenotiazyna i jej sole addycyjne z kwasami.

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenny o 3 atomach węgla, R oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza pod-

stawiony grupą hydroksylową niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, polega na tym, że kondensuje się fenotiazynę o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze X-A-Y, w którym A ma wyżej podane znaczenie, X oznacza chlorowiec lub rodnik tonylowy, a Y może być chlorowcem lub rodnikiem piperazynowym o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, z zastrzeżeniem, że jeśli Y oznacza chlorowiec, otrzymany związek kondensuje się z podstawioną piperazyną o wzorze 4, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze nie przekraczającej 70°C, w obecności wodoru sodowego jako czynnika kondensującego i dwumetyloformamidu lub dwumetyloacetamidu jako rozpuszczalnika, po czym utworzony związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

Nowe pochodne fenotiazyny o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o 3 atomach węgla, R oznacza niższy rodnik alkilowy, o 1—4 atomach węgla, korzystnie etylowy, R₁ oznacza podstawiony grupą hydroksylową niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, korzystnie rodnik β-hydroksyetylowy wytwarza się z dobrą wydajnością traktując 2-acylofenotiazynę halidami alkilenu lub arylosulfonianem np. chlorobromkiem, dwuchlorkiem lub dwubromkiem trójmetylenu lub chloroalkilotosylanem. Jako czynnik kondensujący stosuje się wodorek sodowy w obecności dwumetyloformamidu lub dwumetyloacetamidu jako rozpuszczalnika w temperaturze nie przekraczającej 70°C. Alkiloganą fenotiazynę, mianowicie 2-acylo-10-(chlorowcoalkilo)-fenotiazynę, wytworzoną wyżej podanym sposobem można następnie kondensować z N-hydroksyalkilopiperazyną w celu utworzenia pożądanego produktu.

Zamiast wytwarzania 2-acylo-10-(3'-chlorowcoalkilo)-fenotiazyny wyżej podaną metodą można wytwarzać 2-acylo-10-(3'-alkilopiperazylo)-fenotiazynę przez reakcję 2-acylofenotiazyny z N-chlorowcoalkilo - N'-hydroksyalkilopiperazyną. Tę reakcję można prowadzić stosując wodorek sodowy w dwumetylo-formamidzie rozcieńczonym toluenem w temperaturze nie przekraczającej 70°C. Sole addycyjne z kwasami pochodnych fenotiazyny można wytwarzać w znany sposób, np. przez reakcję z kwasem w organicznym rozpuszczalniku.

W tym celu można stosować różne kwasy tworzące dopuszczalne nietoksyczne sole addycyjne np. kwas fosforowy, siarkowy, azotowy, solny, bromowodorowy, octowy, propionowy, sorbowy, glutarowy, glutaminowy, adypinowy, asparagi-

nowy, fumarowy, maleinowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, benzoesowy, benzenowy, sulfonowy, ftalowy, salicylowy, nikotynowy lub embionowy.

Następujący przykład wyjaśnia bliżej sposób wytwarzania bez ograniczenia wynalazku.

Przykład. W kolbie z okrągłym dnem umieszczono 35 g 2-propionylfenotiazyny (0,14 m), 7 g 50%-owego wodoru sodowego w mineralnym oleju (0,14 m) i 240 cm³ dwumetyloformamidu osuszonego nad wodorkiem sodowym. Otrzymany roztwór mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym dodano 88 g (0,56 m) chlorobromku trójmetylenu.

Mieszaninę mieszało w ciągu dwóch godzin, ogrzewano do temperatury 60—70°C w ciągu 1 godziny i wleto do 2 litrów wody. Otrzymaną zawiesinę ekstrahowano eterem. Eterową warstwę oddzielono i eter usunięto w próżni. Pozostała żywicowata masa, którą rozpuszczono w dekalinie i roztwór częściowo destylowano w celu usunięcia nadmiaru chlorobromku. Po usunięciu większej części dekaliny w próżni pozostałość traktowano dużym nadmiarem N-(β-hydroksyetylo)-piperazyny i ogrzewano w łaźni parowej w ciągu dwóch godzin, po czym ekstrahowano rozcieńczonym HCl, kwaśną warstwę zobojętniono wodną zasadą i otrzymany olej ekstrahowano eterem. Eterową warstwę przemyto wodą aż do obojętnego odczynu wody z przemycia i osuszono nad bezwodnym węglanem potasowym. Po traktowaniu kwasem maleinowym w eterze wydzielił się stały żółty produkt, który przekryształizowano w izopropanolu. Otrzymany produkt topniał w temperaturze 175—177°C.

C₃₂H₃₉O₁₀N₃S; wyliczono: S=4,9; C=58,4; H=6,0
znaleziono S=4,7; C=58,6; H=6,6

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować albo doustnie lub pozajelitowo, same albo w połączeniu z nośnikiem lub czynnikiem zawieszającym. Inne aktywne składniki można również stosować dodatkowo w tych preparatach, jeśli to jest pożądane.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o 3 atomach węgla, R oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza podstawiony grupą hydroksylową niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, znamienny tym, że kondensuje się fenotiazynę o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze X-A-Y, w którym A ma wyżej podane znaczenie, X

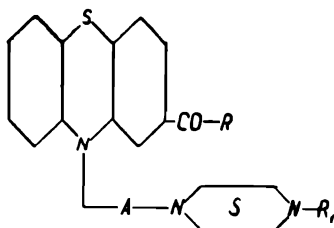
oznacza chlorowiec lub rodnik tosyłowy, a Y może być chlorowcem lub rodnikiem piperazynowym o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, z zastrzeżeniem, że jeśli Y oznacza chlorowiec, otrzymany związek kondensuje się podstawioną piperazyną o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze nie przekraczającej 70°C, w obecności wodoru sodowego jako czynnika kondensującego i dwumetyloformamidu, lub dwumetyloacetamidu jako rozpuszczalnika, po czym utworzony związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się pochodne fenotiazyny o wzorze 2, którym R oznacza grupę etylową.

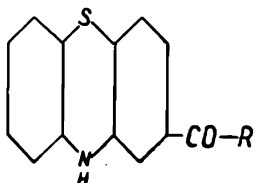
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że stosuje się związek o wzorze X-A-Y zawierający rodnik piperazynowy o wzorze 3, w którym R_1 oznacza grupę β -hydroksyetylową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że stosuje się związek o wzorze X-A-Y, w którym A oznacza rodnik trójmetylenowy.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że stosuje się związek o wzorze X-A-Y, w którym X oznacza chlor.

American Home Products
Corporation

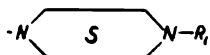
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy



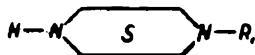
wzór 1



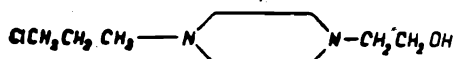
wzór 2



wzór 3



wzór 4



wzór 5