



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252489

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 279/28

- (22) Přihlášeno 01 12 83
(21) PV 6281-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 12 82
(82 34398) a od 12 07 83 (83 18832)
Velká Británie
(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 15 08 88

(72) Autor vynálezu

COKER GEOFFREY GEORGE, BROMLEY (Velká Británie),
FINDLAY JOHN WILLIAM ADDISON, CHAPEL HILL, NORTH CAROLINA,
LEIGHTON HARRY JEFFERSON, DURHAM, NORTH CAROLINA (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby fenothiazinů

1

Tento vynález se týká způsobu výroby nových fenothiazinových sloučenin. Podle vynálezu vyrobiteľné chemické sloučeniny mají antihistaminovou a antialergickou účinnost a vlastnosti, které tyto sloučeniny předurčují pro použití ve farmaceutických přípravcích určených pro medicínu.

US patentový spis č. 2 530 451 uvádí skupinu 9-(dialkylaminoalkyl)fenothiazinů a anti-histaminovým účinkem, z nichž nejvýznačnější látka je uváděna generickým názvem jako promethazin, tedy jde o 10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin. Promethazin se osvědčil v klinickém použití jako trankvilizer a antihistaminikum.

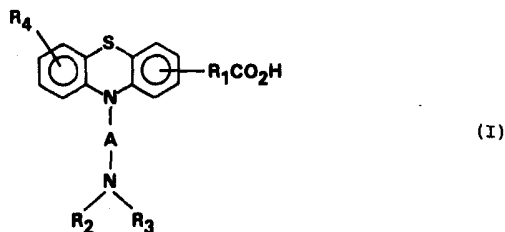
Sloučeniny vyrobiteľné způsobem podle tohoto vynálezu se struktuře nejvíce podobají derivátům fenethiazinu, které jsou popsány v US patentech č. 3 112 310, 2 905 668 a 2 789 978 a v publikaci Meosera a kol., *Arzneim Forsch*, 19, 1193 až 1198 (1969).

Antihistaminika nyní používaná, včetně difenylhydraminu, feniraminu, pyrilaminu, promethazinu a tropolidinu mají obecně potenciální nevýhodu neboť všechna vyvolávají u některých pacientů sedativní účinky nebo ospalost.

Promethazin má kromě toho ještě potenciální anticholinergický účinek.

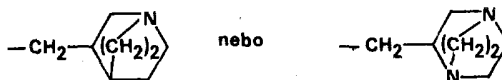
Nyní byla nalezena nová skupina sloučenin s antialergickou aktivitou in vivo derivovanou bloádou anafylaktoidního účinku. Některé z těchto sloučenin mají i dobrý antihistaminový účinek a jsou v podstatě prosté vedlejších účinků na centrální nervový systém (CNS), a zdají se být v podstatě prosté vedlejších účinků na CNS a mají zřetelně nižší anticholinergický účinek než promethazin.

Předmětem vynálezu je způsob výroby fenothiazinů obecného vzorce I



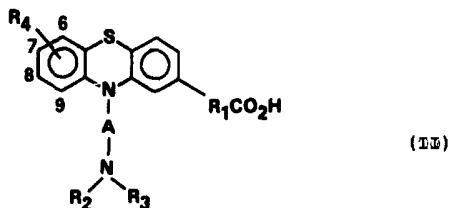
kde

- R_1 značí dvojmocnou alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,
- R_2 a R_3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu s atomem dusíku tvoří dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy,
- R_4 značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu nebo znamená skupinu vzorce R_1CO_2H vymezenou výše,
- A značí alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo ANR_2R_3 tvoří skupinu vzorce



a jejich solí esterů a amidů, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhového systému a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhu a R_4 znamená atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená dimethylaminopropylovou skupinu a sloučeniny, kde skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce R_1CO_2H znamená skupinu vzorce CH_2CO_2H v poloze 2.

Z těchto sloučenin obecného vzorce I vyrobitelných podle vynálezu jsou výhodné ty, které mají obecný vzorec II

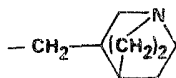


kde

R_1 až R_4 a A jsou definovány z obecného vzorce I,

nebo jejich solí, ester nebo amid.

- R_1 může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, nasycenou nebo nenasycenou uhlovodíkovou skupinu nebo může značit jednoduchou vazbu. Účelně R_1 značí uhlovodíkovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu nebo obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu. R_1 je s výhodou skupina $-(CH_2)_n-$, kde n je celé číslo 0 až 3 nebo skupina $CH=CH$ nebo $-CH(CH_3)(CH_2)_m-$, kde m je 0 nebo 1, nebo skupina $-C(CH_3)_2-$. R_1CO_2H značí nejvýhodněji skupinu $-CH_2CO_2H$.
- R_2 a R_3 jsou vhodně stejné nebo odlišné a jednotlivě značí methylovou nebo ethylovou skupinu nebo tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny čtyřčlenný až šestičlenný heterocyklický kruh, s výhodou nasycený heterocyklický kruh, například pyrrolidin, piperidin nebo morfolin.
- NR_2R_3 je dimethylaminoskupina nebo diethylaminoskupina a s výhodou dimethylaminoskupina.
- R_4 značí výhodně atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu, R_4 je obzvláště výhodně atom vodíku, methylová, ethylová skupina, atom chloru nebo fluoru. R_4 značí výhodně atom vodíku. Když je R_4 jiné než atom vodíku, je připojeno v poloze 7 nebo 8 fenothiazinového kruhového systému a obvykle výhodně v poloze 7.
- A je výhodně ethylenová, n-propylová nebo isopropylová skupina nebo AR_2R_3 tvoří skupinu



Amidy sloučenin obecného vzorce I zahrnuté do rozsahu vynálezu jsou amidy vzniklé obvykle z karboxylových kyselin. Zejména vhodné jsou amidy vzniklé z amoniakem, primárních amidů nebo aminokyselin, například glycinu.

Do rozsahu tohoto vynálezu jsou zahrnuty rovněž solváty sloučenin obecného vzorce I. Výhodné solváty zahrnují hydráty a alkanoláty s obsahem 1 až 4 atomů uhlíku v alkylové části.

Estery a amidy sloučenin obecného vzorce I i když mají určitý vlastní antihistaminový účinek, mohou být použity jako meziprodukty při přípravě karboxylových sloučenin obecného vzorce I. Vhodné estery zahrnují obvyklé esterové skupiny, o nichž je známo, že jich lze použít k chránění karboxylových skupin, například alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku, kde alkylová skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec a je případně substituován atomem halogenu.

Zejména výhodné jsou alkylestery s 1 až 4 atomy uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit buď adiční soli nebo soli vzniklé z karboxylové skupiny. Výhodné jsou adiční soli, avšak soli vzniklé z karboxylové skupiny mohou být zejména použity při přípravě odpovídajících karboxylových sloučenin. Výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli.

Pro použití v lékařství by soli sloučenin obecného vzorce I měly být farmakologicky i farmaceuticky přijatelné, avšak farmaceuticky nepřijatelné soli lze výhodně použít při přípravě volné aktivní sloučeniny nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí a nejsou vyloučeny z rozsahu vynálezu.

Takové farmakologicky a farmaceuticky přijatelné adiční soli zahrnují soli, na něž byly omezeny, soli odvozené od následujících kyselin, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina azavonová, kyselina malonová, kyselina isothionová, kyselina jantarová, kyselina nastavená,

-sulfonová a kyselina benzensulfonová. Farmaceuticky přijatelné soli lze připravit rovněž jako soli alkalického kovu nebo soli alkalických zemin, například draselné, sodné nebo vápenaté soli na karboxylové skupině.

Když sloučeniny obecného vzorce I obsahují dvojnou vazbu v postranním řetězci končícím karboxylovou skupinu, existují buď v *cis* nebo *trans*-isomerních formách (ve vztahu k aromatickému kruhu). V rozsahu tohoto vynálezu jsou zahrnuty isomery i isomerní směsi těchto sloučenin. Když R_1CO_2H obsahuje dvojnou vazbu výhodnými isomery jsou ty, kde karboxylová skupina je v poloze *trans*-k aromatickému kruhu.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou:

trans-beta-[10-2(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]akrylová kyselina,

2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]octová kyselina,

2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]propionová kyselina,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-3-karboxylová kyselina,

[E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin,

3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-4-(nebo 1)karboxylová kyselina,

[E]-4(nebo 1)-2-karboxyvinyl-10(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin,

4-(nebo 1)-2-karboxyethyl-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin,

[7-chlor-10(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-octová kyselina,

[10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]-octová kyselina,

[10-(2-dimethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]-octová kyselina,

2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionová kyselina,

2-[10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionová kyselina,

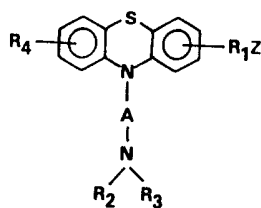
2-methyl-2-[10-/3-(N-pyrrolidino)propyl/-2-fenothiazin]propionová kyselina,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-karboxylová kyselina,

nebo jejich soli, estery a amidy.

Farmakokinetické studie srovnávající relativní distribuci v mozku a plazmě dvou sloučenin vyrobených podle tohoto vynálezu a promethazinu ukazují, že na rozdíl od promethazinu, tyto sloučeniny (viz příklady sloučenin A a B) nepronikají snadno mozkem hlodavců.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI



(VI),

kde

R_2 , R_3 , R_4 a A mají výše vymezený význam a

R_1Z značí skupinu R_1CN ,
kde

R_1 značí dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo skupinu
vzorce $R_7-CH=C/Y/XH$,
kde

R_7 je dvojmocná uhlovodíková skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a jednoduchou vazbou,

X značí atom kyslíku nebo atom síry a

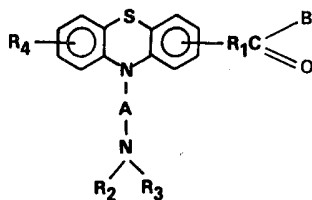
Y znamená aminoskupinu,

a potom se případně převádí sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I hydrogenací dvojné vazby v karboxyskupině bočního řetězce,

a popřípadě se získaná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou, sůl tvořenou karboxylátem, ester nebo amid sloučeniny obecného vzorce I nebo se popřípadě z takovéto látky uvolní jiná sloučenina spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

Hydrolyza se účelně provádí přidáním zředěné minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, k sloučenině obecného vzorce VI a zahříváním na vyšší teplotu, například mezi 50 a 100 °C, s výhodou na teplotu 100 °C. Takové hydrolytické reakce nitrilových skupin amidických skupin s thioamidických skupin jsou dobře známy v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z značí skupinu vzorce R_1CN , lze připravit reakcí obecného vzorce V



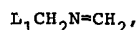
kde

R_2 , R_3 , R_4 a A mají výše uvedený význam,

R_1 značí jednoduchou vazbu nebo dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku výše uvedeného významu a

B značí atom vodíku nebo methyl,

se sloučeninou obecného vzorce



kde

L značí sulfonyloxylovou skupinu, například tosylovou skupinu,

v přítomnosti báze, například alkoxidu alkalického kovu, například butylátu draselného v aprotickém rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu při obvyklé teplotě, například -20 až 100 °C, s výhodou při teplotě 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce VI, kde R_1Z značí skupinu $R_7-CH=CH/Y/XH$, ve kterém X značí atom síry a Y je sekundární aminoskupina, lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V, kde R_1 značí jednoduchou vazbu a B značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku se sírou a sekundárním aminem, například morfolinem při zvýšené teplotě, tj. 50 až 150 °C, s výhodou v netečné atmosféře. Příslušné amidy, tedy sloučeniny, kde X je atom kyslíku, lze připravit hydrolýzou příslušného thioamidu nebo nitrilu.

Sloučeniny, vyráběné podle tohoto vynálezu, s antialergickým účinkem lze používat v téže indikaci jako klinicky používaná antiasthmatika, tj. pomáhat kontrolovat bronchokonstrikci nebo bronchospasmy charakteristické pro alergické astma a indukované astma a symptomy bronchokonstrikce a bronchospasmů rezultujících při akutní nebo chronické bronchitidě.

Předpokládá se, že sloučeniny inhibují uvolňování autocoidů (tj. histaminu, serotoninu a podobně) z žírných buněk a inhibují přímo produkci antigenem indukovaného histaminu. Lze je tudíž klasifikovat jako stabilizátory žírných buněk s antihistaminovou účinností.

Sloučeniny podle vynálezu s antihistaminovou účinností lze používat v téže indikaci jako klinicky používaná antihistaminika, totiž pro zmírňování nepříjemných příznaků, vyvolaných uvolňováním histaminu, ucpaného nosu při nachlazení a vasomotorické rýmě a k symptomatickému ovlivňování alergických podmínek, včetně nasální alergie, perenniální rhinitidy, urticaria, angioneurotického oedemu, alergické konjunktivity, půdní alergie, reakcí po séru a léčivech, kousnutí hmyzu a píchnutí a desensibilizačních reakcí.

Sloučeniny mohou být rovněž použity za podmínek zodpovědných za antipruritickou aktivitu, včetně alergických dermatos, neurodermatitidy, anogenitální pruritus a pruritus nespecifického původu, například ekzemů a specifického případu například planých neštovic, fotosensitivitu a spálenin sluncem.

Vynález tudíž poskytuje způsob symptomatické léčby alergických stavů podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Vynález přináší rovněž způsob k antagonismu endogenně uvolňovaného histaminu podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Některé ze sloučenin podle vynálezu jsou v podstatě prosté sedativních účinků a mají nízkou nebo žádnou anticholinergickou účinnost.

Množství aktivní sloučeniny, které je požadováno k použití u výše uvedených stavů se mění podle volby látky, způsobu podání a stavu savce určeného k léčení a záleží na rozhodnutí lékaře. Vhodná orální dávka aktivní sloučeniny pro savce se pohybuje v rozmezí od 0,003 do 1,0 mg na kg tělesné hmotnosti za den, s výhodou od 0,04 do 0,24 mg/kg.

Například typickou dávkou sloučeniny B pro pacienta (viz příklad 2 a tabulku 1) je mezi 0,03 a 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti na den.

Požadovaná denní dávka je s výhodou rozdělena od jedné do šesti dílčích dávek podaných v příslušných intervalech podle potřeby. Kde se použije tří dílčích dávek sloučenin obecného vzorce I, všechny se budou s výhodou pohybovat v rozmezí od 0,014 do 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti například typická dílčí dávka takové sloučeniny pro pacienta je mezi 1 a 20 mg, například 4 nebo 8 mg.

I když je možné, aby sloučenina obecného vzorce I byla podávána samotná v surovině formě je výhodné, aby sloučenina obecného vzorce I byla ve formě farmaceutického přípravku. Vynález umožňuje vyrobit rovněž farmaceutické přípravky pro veterinární i humánní medicínu, což zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a případně kteroukoliv jinou terapeutickou složkou.

Účinnou sloučeninu lze například kombinovat se sympatomimetickým prostředkem, například dekongestantem, pseudoefedrinem, antitusivem, například kodeinem, analgetikem, protizánětlivou látkou, antipyretikem nebo expektanty. Nosič nebo nosiče musí být farmaceuticky přijatelné ve smyslu snášenlivosti a ostatními složkami přípravku.

Přípravky zahrnují formy, které jsou vhodné pro orální, nasální, oftalmickou nebo parenterální, včetně subkutánní, intramuskulární a intravenózní podání.

Přípravky jsou s výhodou v dávkovací formě a lze je připravit kterýmkoliv způsobem známým z oboru farmacie. Všechny způsoby zahrnují stupeň smísení aktivní sloučeniny s nosičem, který představuje jednu nebo více složek. Obecně přípravky se připravují jednotným a dokonalým smísením aktivní sloučeniny s tekutým nosičem nebo jemně rozptýleným pevným nosičem nebo oběma a přitom, je-li to nezbytné, se produkt tvaruje do požadovaného přípravku.

Přípravky podle vynálezu vhodné k orálnímu použití mohou být podávány v podobě samostatných dávkových jednotek, jako oplatek, tobolek, tablet nebo pastilek, přičemž každá obsahuje předem určené množství aktivní sloučeniny (označované zde jako sloučenina obecného vzorce I) jako prášek nebo granule nebo suspenze ve vodné tekutině nebo v nevodné tekutině například cukrovém nebo medovém sirupu (elixíru), emulze nebo kapek.

Tablety lze zhotovit lisováním nebo odléváním, případně s jednou nebo více složkami. Lisované tablety lze připravit lisováním na vhodném zařízení, s aktivní sloučeninou, která je ve formě volně pohyblivé, například jako prášek nebo granule, které jsou případně smíseny s pojivem, rozvolňovadlem, mazadlem, inertním ředidlem, povrchově aktivní látkou nebo disperzním činidlem.

Odlévané tablety, sestávající z práškovité aktivní sloučeniny s kterýmkoliv vhodným nosičem, mohou být odlévány na vhodném zařízení.

Sirup lze připravit přidáním účinné sloučeniny ke koncentrovanému vodnému roztoku cukru, například sacharózy, ke kterému mohou být přidány další přísady. Takové přísady mohou obsahovat zchutňovadla, činidla zamezující krystalizaci cukru nebo činidla zvyšující rozpustnost kterékoli další složky, například vícemocný alkohol, jako glycerin nebo sorbit a vhodné konzervační látky.

Přípravky vhodné pro rektální aplikaci mohou být ve formě čípků s obvyklým nosičem, například kakaovým máslem nebo hydrogenovanými tuky nebo hydrogenovanými mastnými karboxylovými kyselinami.

Přípravky vhodné pro parenterální aplikaci obsahují sterilní vodný přípravek aktivní sloučeniny, který je s výhodou isotonní s krví příjemce.

Nasální spray představuje čištěné vodné roztoky aktivní sloučeniny s ochrannými a isotonickými činidly. Takové přípravky jsou nastaveny na určitou hodnotu pH a isotonický stav kompatibilní s nasálními mukomembránami.

Oftalmické přípravky lze připravit podobným způsobem jako nasální spray s tím rozdílem, že hodnota pH a isotonické faktory se přizpůsobí oku.

Lokální přípravky obsahují aktivní složku rozpuštěnou nebo suspendovanou v jednom nebo více prostředcích, například minerálním oleji, petroleji, polyhydroxyalkoholech nebo dalších základech používaných pro lokální farmaceutické přípravky. Může být žádoucí přidání ještě dalších složek.

Kromě výše uvedených složek přípravky podle tohoto vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo více složek jako ředidel, pufrů, příchutí, pojiv, desintegračních činidel, povrchově aktivních látek, zahušťovačů, mazadel, ochranných látek, včetně antioxidačních činidel, a podobně.

Tento vynález poskytuje rovněž prvé použití látek obecného vzorce I v medicíně.

Účelem následujících příkladů je vynález toliko ilustrovat, nikoliv omezovat. Všechny uváděné teploty jsou ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]octové kyseliny

a) Způsob výroby 2-acetylphenothiazinethylenketalu (látky ex-2a)

Roztok 100 g 2-acetylphenothiazinu v 50 g ethylenglykolu a 2,0 g hydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 900 ml benzenu byl zahříván k varu za podmínek azeotropického oddělování vody (Dean-Starkův nástavec) po dobu 18 hodin.

Tenkovrstvená chromatografie na silikagelu v systému hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 potvrzuje, že většina výchozí látky zreagovala a byla nahrazena látkou s vyšším R_f . Po ochlazení reakční směsi byl benzenový roztok promyt 1% roztokem hydroxidu sodného, sušen pevným uhlíčitánem draselným a odpařen, čímž se získalo 115 g tmavého oleje, který stáním při teplotě místnosti tuhne na tmavě zelenou krystalickou pevnou hmotu.

NMR-spektra potvrzují udávanou strukturu. Látka byla použita bez čištění do dalšího reakčního stupně.

b) Způsob výroby 2-acetyl-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu (látky ex-2b)

47,5 g surové látky ex-2a a 20,9 g terc.butylátu draselného se smísilo ve 250 ml benzenu a míchalo po dobu 15 minut v dusíkové atmosféře. K tomu bylo přidáno 23 g 2-dimethylamino-propylchloridu a získaný roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 75 minut.

Po ochlazení byly aminy extrahovány do zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové a získaný kyselý roztok byl zahříván po dobu 20 minut na vroucí vodní lázni k hydrolýze ketalu. Po ochlazení byl vodný roztok promyt etherem a potom zalkalizován nadbytečným hydroxidem sodným.

Vodné aminy byly potom extrahovány do methylenchloridu, který byl sušen síranem hořečnatým a odpařen za vzniku červeného viskozního oleje, který sestával ze surové směsi látky ex-2b a jejího izomeru, 2-acetyl-10-(2-dimethylamino-1-methylethyl)fenothiazinu.

Látka ex-2b převažovala a byla získána v analyticky čisté formě tvorbou hydrogenmaleinátu

ve směsi ethylacetátu s methanolem a po 2 překrystalováních ze stejného rozpouštědla měla teplotu tání 187 až 191 °C. NMR a elementární analýza potvrdily udávanou strukturu. Izomer byl získán v čisté formě z matečných louhů pomocí sloupcové chromatografie volného aminu na silikagelu, elucí směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 20:1.

c) Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]octové kyseliny (látko B)

15,4 g látky ex-2b, 3,2 g síry a 10 ml morfolinu byly smíchány a zahřívány k teplotě varu pod dusíkem po dobu 5 hodin. Horká reakční směs byla potom vlita do 300 ml ethylacetátu a 100 ml etheru za míchání a následující filtrace. Malé množství nerozpustného materiálu bylo odstraněno. Aminy byly extrahovány do zředěné kyseliny chlorovodíkové.

Vodný roztok byl promyt etherem a zalkalizován nadbytečným hydroxidem sodným. Produkt byl extrahován do 400 ml chloroformu, který byl třikrát promyt vždy 600 ml vody. Po odpaření chloroformu byl získán viskózní červený olej o hmotnosti 16,4 g; tenkovrstevná chromatografie na silikagelu v systému methylenchlorid s methanolem v poměru 25:1 ukázala přítomnosti více látek.

Vzorek byl frakcionován pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie za použití dvou následujících kolon se silikagelem, přičemž nejprve se prováděla eluce systémem methylenchlorid a methanol v poměru 98:2 a potom methylenchlorid a methanol v poměru 97:3.

Odpařením hlavních frakcí bylo získáno 9,2 g viskózního oranžového oleje, jehož NMR-spektrum ukazuje, že se jedná o nedokonale oddělenou směs očekávaného thiomorfolidu a patrně produktu jeho parciální hydrolýzy, oxymorfolidu.

Protože obě látky představují vhodné meziprodukty k hydrolýze na požadovanou kyselinu, látko B, směs nebyla dále čištěna, ale spojena, rozpuštěna ve 255 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a zahřáta po dobu 6 hodin k varu, což odstranilo všechny stopy výchozího materiálu, podle tenkovrstevných chromatogramů.

Reakční směs byla odpařena za vzniku viskózního zeleného zbytku, který byl rozpuštěn v 70 ml vody a promyt ethylacetátem. Rostok byl potom alkalizován mírným přebytkem (na lakmus) pevného hydroxidu sodného a promyt methylenchloridem. Parciální odpaření vodného roztoku vedlo k vysrážení sodné soli látky B.

Srážení bylo dokončeno naředěním vodného roztoku nasyceným roztokem chloridu sodného. Pevná hmota byla odfiltrována a překrystalována z vody nasycené chloridem sodným v poměru 4:1. Po filtraci a sušení ve vakuu přes noc při teplotě 70 °C bylo získáno 4,3 g suchého prášku, který poskytl očekávaný výsledek elementární analýzy. Karl Fischerovou analýzou bylo zjištěno, že sodná sůl látky B obsahuje 5,5 molů vody.

Byl připraven rovněž hydrogenmaleinát o teplotě tání 115 až 120 °C, jehož NMR a elementární analýza potvrdily udávanou strukturu.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-8-yl]propionové kyseliny

a) Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl-propionitrilu (látko ex-3a)

Pod dusíkem byl v ledové lázni míchán roztok 4,0 g tosylmethylisokyanidu v 15 ml dimethylsulfoxidu a 4 ml tetrahydrofuranu a poté bylo přidáno 5,3 g terc.butylátu draselného. Po 5 minutách bylo přidáno 0,68 g methanolu.

K této reakční směsi byl přikapán během 3 minut roztok ex-2b ve 3 ml dimethylsulfoxidu a 1 ml tetrahydrofuranu. Potom byla ponechána ustavit teplota místnosti a v míchání bylo pokračováno po dobu 20 hodin.

Reakční směs byla vlita do etheru a promyta vodou. Aminy byly extrahovány do zředěné kyseliny chlorovodíkové, která byla promyta etherem a zalkalizována nadbytečným hydroxidem sodným. Volné aminy byly potom extrahovány do etheru, který byl sušen síranem hořečnatým a odpařen, přičemž se získalo 2,5 g olejovitého surového produktu, jehož tenkovrstevná chromatografie na silikagelu v systému methylenchlorid na methanolu v poměru 24:1 ukázala přítomnost více složek.

Žádaná látka ex-3a byla získána v čisté formě preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchloridu s ethanolom v poměru 97:3. Látka ex-3a je v olejovité formě, jejíž NMR a IČ odpovídaly předpokládané struktuře.

b) Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]propionové kyseliny (látky C)

1,7 g látky ex-3a bylo rozpuštěno v 50 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a zahříváno po dobu 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. Roztok byl odpařen za sníženého tlaku za vzniku viskózního oleje, který byl potom znovu rozpuštěn ve 30 ml vody, promyt etherem a hodnota pH byla upravena opatrným přidáním hydroxidu sodného (na lakmus) na asi 10,9 do zásadické oblasti.

Získaný roztok byl promyt etherem a potom odpařen na polovinu původního objemu. Hydrochlorid látky C byl připraven ve formě oleje nadbytečnou koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Olej byl znovu rozpuštěn ve vodě a srážen (opět ve formě oleje) nadbytečným chlorovodíkem a potom rozetřen s etherem, čímž olej ztuhl.

Sůl byla překrystalována ze směsi methanolu s ethylacetátem za vzniku $C.HCl.H_2O$, bezbarvých krystalů o teplotě tání 156 až 162 °C (rozklad), jehož elementární analýza (CHN) potvrdila předpokládanou strukturu.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby [E]-3-(3-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

a) Způsob výroby [E]-3-(2-methoxykarbonylvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

K míchanému roztoku 4,0 g 3-brom-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiaminu ve vysušeném etheru při teplotě 0 °C bylo přikapáno 8,5 ml 1,55 M roztoku butyllithia v hexanu. Získaný žlutý roztok byl míchán při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a potom se během jedné hodiny přikapal roztok 1,7 ml dimethylformamidu ve 20 ml etheru.

Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Promytý a vysušený etherický roztok byl odpařen za vzniku surového aldehydu ve formě žlutého oleje.

Roztok 4,0 g tohoto surového aldehydu ve 20 ml 1,2-dimethoxyethanu byl přidán k míchanému roztoku fosfonátového karbaniontu získaného z 2,69 g diethylmethoxykarbonylmethylfosfonátu a 385 g hydridu sodného ve formě 80% disperze v oleji na 30 ml 1,2-dimethoxyethanu za teploty místnosti.

Reakční směs byla po 4 hodinách odpařena k suchu a přidány voda a ether. Etherická fáze byla oddělena, promyta, sušena, odpařena za vzniku surového (E)-3-(2-dimethylaminopropyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve formě fluoreskujícího žlutavého oleje.

b) Způsob výroby [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinů

4 g tohoto esteru byly hydrolyzovány v roztoku 22 ml ethanolu a 8,8 ml 2N roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Produkt byl izolován obvyklým způsobem za vzniku 3 g surové kyseliny/karboxylové ve formě oranžově zbarvené gumovité hmoty. Ta byla rozpuštěna v horké 0,4 N kyselině chlorovodíkové a přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková k indukci krystalizace ve formě oranžově zbarvených destiček.

Překrystalováním ze směsi ethanolu a etheru byly získány žluté jehličky hydrochloridu E-3-(3-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve formě hemihydrátu, teplota tání asi 170 °C (rozklad). Po sušení při teplotě 150 °C byla získána bezvodá sůl, která měla teplotu tání 220 až 225 °C (rozklad) (látko E).

P ř í k l a d 4

Způsob výroby (E)-4(nebo 1)-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin

a) Způsob výroby (E)-4(nebo 2)-(2-methoxykarbonylvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)-fenothiazin

5,7 g 10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu bylo reagováno s butyllithiem. K získanému roztoku bylo přidáno postupně (3,1 ml) dimethylformamidu a směs nechána stát při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Surový aldehyd byl izolován etherovou extrakcí a použit bez dalšího čištění.

Surový aldehyd byl reagován s fosfonátovým karbaniontem, připraveným z diethylmethoxykarbonylmethylfosfonátu, jak je to popsáno v příkladu 3 za vzniku 4(nebo 1)-(2-methoxykarbonylvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu, který byl krystalován z ethanolu.

Teplota tání: 129 až 130 °C.

b) Způsob výroby [E]-4(nebo 1)-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

Tento ester byl hydrolyzován zředěným roztokem hydroxidu sodného, jak je popsáno v příkladu 3, za vzniku E-4(nebo 1)-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu, krystalující ze směsi isopropylalkoholu s petroletherem o teplotě varu 60 až 80 °C, ve formě drobných žlutých jehliček, které mají teplotu tání 120 až 125 °C (látko H).

P ř í k l a d 5

Způsob výroby 4-(nebo 1)-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu

Roztok 500 mg E-4(nebo 1)-(2-methoxykarbonylvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve 20 ml ethylacetátu byl míchán v atmosféře vodíku v přítomnosti Raneyova niklu až ustala spotřeba vodíku.

Zfiltrovaný roztok byl odpařen za vzniku 4(nebo 1)-(2-methoxykarbonylethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu, který byl podroben hydrolýze ve vodně ethanolickém roztoku hydroxidu sodného, jak je to popsáno v příkladu 3.

Takto získaný 4(nebo 1)-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin krystaloval z isopropylalkoholu ve formě bezbarvých jehlic.

Teplota tání: 155 až 157 °C (látko I).

P ř í k l a d 6

Způsob výroby [7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látko K)

a) Způsob výroby 4'-brom-3'-nitrofenyloctové kyseliny (látky ex-10a)

Bylo smícháno 20 ml koncentrované kyseliny dusičné a 10 ml koncentrované kyseliny sírové a k míchanému roztoku se přidalo 21,4 g kyseliny 4'-bromfenyloctové po částech během 20 minut za chlazení vodou tak, aby vnitřní teplota byla udržována v rozmezí 50 až 55 °C. Směs byla potom zahřívána po dobu 10 minut na teplotu 85 °C a poté směs byla vlita na led a zředěna vodou.

Získaná žlutá pevná látka byla odfiltrována, promyta vodou, rozpuštěna v malém množství 2N hydroxidu sodného a potom znovu srážena přidáním nadbytku koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pevná hmota byla sušena a překrystalována třikrát z benzenu za vzniku 10,2 g látky ex-10a, teplota tání 108 až 113 °C. NMR analýza potvrzovala jediný isomer předpokládané struktury.

b) Způsob výroby ethyl-4'-brom-3'-nitrofenylacetátu (látky ex-10b)

Látka ex-10a byla suspendována ve směsi 400 ml ethanolu a 25 ml triethylesteru kyseliny orthomravenčí a 2 ml koncentrované kyseliny sírové a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn v etheru a promyt vodou, 5% hydroxidem sodným a nasycen chloridem sodným. Ether byl odpařen a sušen za vzniku 35,1 g látky ex-10b ve formě pohyblivého žlutě oranžového oleje, jehož NMR odpovídalo struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-4-(4-chlorfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu (látky ex-10c)

Směs 8,6 g látky ex-10b, 5,5 g 4-chlorthiofenolu a 6,3 g uhlíčitánu sodného v 75 ml ethanolu se míchalo pod dusíkem po dobu 5,5 hodiny. Reakční směs byla vlita do 900 ml ledově chladného 5% hydroxidu sodného a extrahována třikrát 100 ml etheru.

Etherový extrakt byl promyt 5% hydroxidem sodným a potom sušen síranem hořečnatým a odpařen, čímž se získalo 10,3 g látky ex-10c ve formě žlutého oleje, který ztuhnul na pevnou látku o teplotě tání 71 až 82 °C, jejíž NMR odpovídalo předpokládané struktuře. Látka nebyla dále čištěna.

d) Způsob výroby ethyl-(7-chlor-2-fenothiazinyl)acetátu (látky ex-10d).

24,3 g látky ex-10c a 46,0 g triethylfosfitu byly spojeny ve 200 ml n-propylbenzenu prostého kyslíku pod dusíkem a zahřívány pod zpětným chladičem k varu pod dusíkem po dobu 4 hodin. Těkavé složky byly odstraněny při teplotě 80 °C za odsávání vodní vývěvou. Tmavý odparek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluován směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 6:1.

Bylo získáno 6,1 g pevné žluté látky, která byla překrystalována ze směsi ethanolu a ethylacetátu v poměru 1:1. Produkt, látka ex-10d, byla bezbarvá krystalická látka o teplotě tání 193 až 194 °C, jejíž NMR odpovídalo navržené struktuře. Tato cyklizace provázená přesmykem byla popsána Gadoganem a spol. v J. Chem. Soc. (1970) 2437.

e) Způsob výroby ethyl-[7-chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]acetátu (látky J)

4,1 g látky ex-10d a 1,52 g butylátu draselného byly smíseny v 30 ml toluenu zbaveného kyslíku pod dusíkem za míchání po dobu 10 minut. Bylo přidáno 1,7 g 2-chlor-1-dimethylaminopropanu a reakční směs byla zahřívána po dobu 1 hodiny na teplotu 80 °C.

Bylo přidáno dalších 1,5 g butylátu draselného a 1,7 g 2-chlor-1-dimethylaminopropanu a v míchání a zahřívání pokračováno po dobu dalších 2 hodin. Reakční směs byla zředěna 50 ml toluenu a promyta vodou a nasycena chloridem sodným.

Aminy byly potom extrahovány ředěnou kyselinou chlorovodíkovou a promyty jednou toluenem, alkalizovány (na lakmus) amoniakem a extrahovány do chloroformu. Po odpaření chloroformu bylo získáno 3,85 g oleje pestrého složení podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu za použití systému a ethanol-ethylacetát v poměru 6:1.

Olej byl frakcionován pomocí sloupcové chromatografie elucí ethylacetátem a ethanolem v poměru 12:1, 8:1 a 5:1. Látka ex-10e byla ve formě oleje. Byl připraven hydrogenmaleinát a krystalován z ethylacetátu, teplota tání 158 až 160 °C (rozklad), jehož NMR a CHN analýza odpovídaly navržené struktuře.

f) Způsob výroby [7-Chlor-10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látka ex-K)

Roztok 0,4 g látky ex-10e v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 10 ml vody byl zahříván na vodní vroucí lázni po dobu 16 hodin. Odpaření rozpouštědla vedlo ke sklovitému odparku, který byl rozpuštěn ve 2-propanolu a odbarven aktivním uhlím. Ochlazení roztoku poskytlo hydrochlorid jako bezbarvou pevnou látku, teplota tání 140 °C (rozklad).

Teplota tání (rozkladu) bylo nesnadné reprodukovat protože velmi závisí na rychlosti zahřívání. Jedná se o monohydrát ex-10F.HCl jehož NMR elementární analýza a hmotnostní spektrum odpovídaly předpokládané struktuře.

P ř í k l a d 7

Způsob výroby [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látka M)

a) Způsob výroby ethyl[4'-(4-methylfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu] (látky ex-11a)

Byl připraven způsobem podle příkladu 6 s tím rozdílem, že místo 4-chlorthiofenolu byl použit 4-methylthiofenol. Surová látka ex-11a představovala žlutou pevnou látku, teplota tání 79 až 82 °C, NMR-spektrum odpovídalo navržené struktuře. Látka byla použita v dalším stupni bez čištění.

b) Způsob výroby ethyl[(7-methyl-2-fenothiazinyl)acetátu] (látky ex-11b)

Byl syntetizován z látky ex-11a způsobem z příkladu 6d. Bylo použito i stejné sloupcové chromatografie a překrystalování. Produkt, látka ex-11b byla krystalická bezbarvá látka o teplotě tání 189 až 192 °C, NMR-spektrum odpovídalo předpokládané struktuře.

c) Způsob výroby ethyl[10-(2-dimethylaminoethyl)-7-methyl-2-fenothiazinyl/acetátu] (látky ex-11c, látky L)

Byl připraven způsobem podle příkladu 6d za použití 2-dimethylaminoethylchloridu. Volná báze byla čištěna sloupcovou chromatografií, eluce byla provedena směsí ethanolu a ethylacetátu v poměru 1:10. Získaný olej byl převeden v hydrogenmalinát a krystalován z ethylacetátu. Byl získán pevný hydrogenmalinát látky ex-11c o teplotě tání 146 až 148 °C, jehož NMR-spektrum a elementární analýza odpovídaly navržené struktuře.

d) Způsob výroby [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-ethyl-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látka M)

Látka ex-11c (0,5 g) byla rozpuštěna v 14 ml 3,5 N kyselině chlorovodíkové a zahřívána na vroucí vodní lázni po dobu 10 hodin. Po odpaření byl odparek vyjmut 2-propanolem a odbarven aktivním uhlím a potom znovu odpařen. Odparek byl rozetřen s etherem, až vznikla pevná látka, která byla parciálně čištěna rozpuštěním v methanolu a přidáním ethylacetátu a etheru.

Byl získán žlutý prášek, jehož chromatogram z vysokotlaké kapalinové chromatografie vykázal značné znečištění. Byl proto čištěn semipreparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na [10 mm x 50 cm Spherisorb G.P.C₁₈] koloně (reverzní fáze) a [Brownlee C₁₈] plášťovou kolonou eluovanou 40% methanolem a 0,1% triethylaminem a konečně 100% methanolem 0,1% triethylaminem.

Tak byla získána požadovaná látka jako pevná hmota, teplota tání 127 až 132 °C (rozklad), jehož NMR-spektrum a elementární analýza i hmotnostní spektrum bylo postačující, ačkoliv byla přítomna ještě jedna neidentifikovaná znečištěnina (NMR a hmotnostní spektrum, tenkovrstevná chromatografie).

P ř í k l a d 8

Způsob výroby [10-(2-dimethylaminethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látky N)

a) Způsob výroby ethyl-4'-(4-fluorfenylthio)-3'-nitrofenylacetátu (látky ex-12a)

Látka byla připravena způsobem z příkladu 6c za použití 4-fluorthiofenolu. Surový produkt, látka ex-12a byla žlutá pevná látka o teplotě tání 41 až 48 °C, jejíž NMR spektrum potvrzovalo navrženou strukturu a byla použita bez dalšího čištění.

b) Způsob výroby ethyl-[7-fluor-2-fenothiazinyl]acetátu (látky ex-12b)

Byla připravena z látky ex-12a způsobem podle příkladu 6d. Překrystalovaný produkt, látka ex-12b měl teplotu tání 167 až 169 °C a spektrum odpovídající udané struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-[10-(2-diethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]acetátu (látky ex-12c)

Tato látka byla získána jako olej z látky ex-12b a 2-diethylaminoethylchloridu způsobem podle příkladu 6d a produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, elucí etherem. NMR i hmotnostní spektrum odpovídaly udané struktuře.

Způsob výroby [10-(2-dimethylaminoethyl)-7-fluor-2-fenothiazinyl]octové kyseliny (látky N)

0,6 g látky ex-12c bylo suspendováno ve směsi 3 ml dioxanu a 6 ml 1N hydroxidu sodného a směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Reakční směs byla odpařena, odparek okyselen 8 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a odpařen do sucha.

Odparek byl digerován 30 ml horkého 2-propanolu. Filtrace a odpaření rozpouštědla zanechala hydrochlorid látky N jako pryskyřičnou hmotu vzdorující krystalizaci. Byla proto čištěna pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie na [10 mm x 50 cm Spherisorb C.P.C₁₈] (reverzní fáze) koloně a [Brownlee C₁₂] plášťové koloně] elucí 50% methanolem a 0,1% triethylaminem. Byla získána neutrální látka, která po překrystalování z ethylacetátu měla teplotu tání 141 až 143 °C. Její elementární analýza, NMR i hmotnostní spektrum odpovídaly uvažované struktuře.

P ř í k l a d 9

Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové kyseliny (látky P)

a) Způsob výroby 2-(4-bromfenyl)-2-methylpropionové kyseliny (látky ex-13a)

Ethylester tituluční sloučeniny byl připraven způsobem popsáním v J. Am. Chem. Soc. 93, 6877-87 (1971). 54,1 g tohoto esteru bylo zahříváno po dobu 5 hodin ve směsi 50 ml ethanolu, 46 g hydroxidu sodného a 400 ml vody.

Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, promyta pentanem a potom okyselena přidáním 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. To vysráželo látku ex-13a jako bezbarvý prášek o teplotě tání 121 až 124 °C, jehož NMR spektrum odpovídalo navržené struktuře.

b) Způsob výroby 2-(4-brom-3-nitrofenyl)-2-methylpropionové kyseliny (látky ex-13b)

Byla získána nitrací látky ex-13a způsobem z příkladu 6a. Získaná sloučenina ex-13b představuje pevnou látku o teplotě tání 167 až 171 °C, jejíž NMR-spektrum odpovídalo struktuře.

c) Způsob výroby ethyl-(4-brom-3-nitrofenyl)-2-methylpropionátu (látky ex-13c)

Tento ester byl získán z látky ex-12b způsobem popsáním v příkladu 6b. Získaná látka ex-13c měla teplotu tání blízkou teplotě místnosti. NMR spektrum potvrdilo strukturu a látka byla použita dále bez čištění.

d) Způsob výroby ethyl-[2-methyl-2-(3-nitrofenylthiofenyl)propionátu] (látky ex-13d)

Synthese byla provedena způsobem podle příkladu 6c za použití thiofenolu a látky ex-13c. Produkt, látka ex-13d, byla získána v kvantitativním výtěžku jako velice viskózní žlutý olej, který neztuhl. Jeho tenkovrstevná chromatografie byla v podstatě homogenní a NMR-spektrum odpovídalo struktuře, takže produkt byl použit bez dalšího čištění.

e) Způsob výroby ethyl-[2-methyl-2-(2-fenothianizyl)propionátu] (látky ex-13e)

Tato látka byla připravena ze sloučeniny ex-13d cyklizací podle příkladu 6d a čištěna (dosažení homogenity) sloupcovou chromatografií (silikagel, systém hexan a ethylacetát v poměru 10:1). Produkt nekrystaloval, ale jeho NMR-spektrum odpovídalo udané struktuře a látka byla použita bez dalšího čištění.

f) Způsob výroby ethyl-[2-(10-/2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionátu] (látky ex-13f, látky 0)

Ester byl získán z látky ex-13e alkylační reakcí z příkladu 6a. Volná báze tvořila olej, z něhož byla připravena krystalická sůl a krystalována ze směsi ethylacetátu a hexanu jako monohydrát hydrogenmaleinátu látky ex-13f.

Elementární, NMR i hmotnostní spektra odpovídala udávané struktuře.

g) Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové kyseliny (látky P) i

Tato látka byla získána alkalickou hydrolýzou prováděnou hydroxidem sodným z látky ex-13f způsobem podle příkladu 6d. Surový hydrochlorid získaný okyselením, odpařením a digesací s 2-propanolem ztuhl, po rozetření s etherem a potom byl překrystalován ze směsi methanolu a ethylacetátu za vzniku látky P.HCl o teplotě tání 192 až 196 °C (rozklad), jehož NMR a hmotnostní spektrum potvrzovalo předpokládanou strukturu.

P ř í k l a d 10

Způsob výroby 2-[10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové kyseliny (látky Q)

a) Způsob výroby ethyl-[2-/10-(3-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionátu] (látky ex-14a)

2,9 g látky ex-13e bylo rozpuštěno v 30 ml dimethylformamidu, následovalo přidání 1,13 g terc.butylátu draselného a 0,2 g jodidu lithného. Tato směs byla zahřívána pod dusíkem na teplotu 80 °C a potom bylo přidáno 1,2 g 3-dimethylaminopropylchloridu, který byl čerstvě uvolněn ze svého hydrochloridu.

Po zahřívání na teplotu 80 °C po dobu 30 minut bylo přidáno dalších 0,24 g terc.-butylátu draselného a 0,7 g 3-dimethylaminopropylchloridu, po dalších 30 minutách ještě 0,34 g terc.-butylátu draselného. Po dalších 30 minutách byla reakční směs vlita do vody a extrahována methylenchloridem.

Po odpaření methylenchloridu bylo získáno 4,3 g viskózního oleje, který byl chromatografován na sloupci silikagelu a eluován systémem methylenchlorid a methanol v poměru 96:4. Tím bylo získáno 2,8 g látky ex-14a ve formě oleje, který byl homogenní na tenkovrstevné chromatografii a jeho NMR spektrum odpovídalo navržené struktuře.

b) Způsob výroby 2-[10-(2-dimethylaminopropyl)-2-fenothiazinyl]-2-methylpropionové kyseliny (látky Q)

Tato látka byla získána alkalickou hydrolýzou prováděnou 1 N hydroxidem sodným látky ex-14a způsobem popsaným v příkladu 8d. Hydrochlorid krystaloval z vodného chlorovodíku ve formě hydrátu, látka Q.HCl-H₂O, teplota tání 128 °C (rozklad), přičemž teplota tání nebyla reprodukovatelná.

Elementární, NMR analýza a hmotnostní spektra byla v souladu s navrhovanou strukturou.

P ř í k l a d 11

Roztok 1 g hydrochloridu [E]-3-(2-karboxyvinyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazinu ve 20 ml methanolu obsahující 100 mg 10% palladia na aktivní uhlí, jako katalyzátoru, se míchá ve vodíkové atmosféře, dokud jeho pohlcování není úplné (9 hodin). Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, aby se získal hydrochlorid nasycené karboxylové kyseliny.

Malé množství nečistot se odstraní esterifikací a provede se chromatografie esteru na sloupci oxidu křemičitého (siliky) ve směsi chloroformu, a methanolu v poměru 50:1 a hydrolýza čistého esteru.

3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin takto získaný se krystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Získá se krémově zbarvená pevná látka o teplotě tání 170 až 173 °C (sloučenina F).

Obdobným způsobem lze vyrobit další sloučeniny spadající pod obecný vzorec I:

trans-beta-[10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl]akrylová kyselina (látky I), teplota tání 214 až 218 °C,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-3-karboxylová kyselina (látky D), teplota tání 185 až 188 °C (rozklad),

3-(2-karboxyethyl)-10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin, teplota tání 170 až 173 °C,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-4(nebo 1)-karboxylové kyseliny (látky G), teplota tání 220 až 222 °C (rozklad),

ethyl-[2-methyl-2-/10-(3-/N-pyrrolidino/propyl)-2-fenothiazinyl/propionát] (látka R), olej,

10-(2-dimethylaminopropyl)fenothiazin-2-yl-karboxylová kyselina (látka S), teplota tání 257 až 261 °C (rozklad).

P ř í k l a d 12

Antihistaminový účinek

A. Antihistaminová účinnost in vitro

Podélný svalový proužek byl izolován z nedotčeného ilea morčat (Hartley, samci 250 až 400 g) a umístěn v lázni při zatížení 300 mg. Po jednohodinové ekvilibraci byly získány kumulativní křivky koncentrace-reakce (Van Rossum, J. H., Arch. Int. Pharmacodyn, Ther., 143 299 až 330, 1963) na histamin.

Po promytí byly tkáně inkubovány po dobu 1 hodiny hodnocenou látkou a byla hodnocena další agonistová křivka sledující vliv koncentrace histaminu na reakci. Posuny doprava u agonistové křivky koncentrace-reakce produkované antagonisty byly použity ke konstrukci Schildových grafů (O. Arunlakshana a H. O. Schild Br. J. Pharmacol. 14, 48 až 58, 1959).

Regrese $\log(dr-1)$ na $\log(B)$, kde dr je ekviaktivní reakce v přítomnosti i nepřítomnosti antagonisty a (B) je molární koncentrace antagonisty, umožnila stanovení pA_2 , tj. negativní logaritmické koncentrace antagonisty, který posunuje kontrolní histaminovou křivku koncentrace-reakce dvojnásobně doprava.

T a b u l k a I

Látka	pA_2
Promethazin	8,9 ^x
A	8,2
B	9,4
C	8,1
D	6,2
E	6,2
F	5,2
G	6,8
H	7,8
I	7,2
J	9,0
K	8,8
L	9,1
M	8,9
N	8,6
O	8,5
P	8,8
Q	8,7
S	9,9

^xR.B. Barlow, Introduction to Chemical Pharmacology, 2. vydání, str. 373, vyd. Wiley, New York, 1964

B. Antihistaminová aktivita in vivo

Morčata (Hartley, samci, 300 až 350 g) byla ponechána bez potravy po dobu 20 hodin,

potom jim byly podány p.o. nebo i.p. hodnocené látky. Hodinu po podání na individuální bázi, byla morčata umístěna v průhledné plastické komůrce, která byla nasycena a kontinuálně doplňována 0,25% aerosolovým histaminem.

Morčata byla hodnocena na příznaky histaminové anafylaxie (například kašel, kýčání, význačné abdominální pohyby, cyanosy nebo ztrátu vzpřimovacího reflexu). Za těchto zkušebních podmínek kontrolní zvířata kolabovala v průměru 33 sekund. ED₅₀ pro ochranu před histaminem byly vypočteny pomocí probitové analýzy.

V tomto testu ED₅₀ ukazuje, že jednotlivá dávka dokonale chrání 50% zvířat proti účinkům histaminu po dobu hodnocení (1 hodinu po dávce). Dokonalá ochrana byla definovaná jako žádné histaminové symptomy v aerosolové komůrce (asi desateronásobek doby potřebné ke kolapsu kontrolních zvířat).

T a b u l k a II

Výsledky antihistaminových zkoušek

Látka	ED ₅₀ /mg/kg.p.o/
Tripolidin	5,77
A	1,70
B	0,3 (4 hodiny po dávce)

Kromě těchto výsledků bylo zjištěno, že látka A by mohla poskytovat velmi dlouhotrvající antihistaminový účinek (například 11 mg/kg p.o. značí ED₅₀ pro 24 hodiny ochrany).

Způsob anafylaktoidního hodnocení

Sytým Wister krysám (180 až 300 g) byly podány zkoušené látky (i.p. nebo p.o.) 2 hodiny před vystavením anafylaktoidnímu indikačnímu činidlu (látce 48/80). Jednu hodinu před vystavením bylo podáno 5 mg/kg i.p. peropranolu. Anafylaktoidní indukční činidlo bylo podáno intravenózně v množství 2 mg/kg, a u zvířat byly sledovány symptomy dýchacích obtíží.

Výsledky byly analyzovány probitovou analýzou. Reakce byla kvantifikována hodnocením množství látky, která chránila 50 % zvířat před smrtí v daném čase.

Výše uvedené pokusné uspořádání neposkytuje pozitivní výsledek pro selektivní antihistaminika. Také krysy nereagují na histamin (i.v.) symptomy anafylaxie. Prostředky, které blokují účinky použité látky jsou obvykle klasifikovány jako inhibitory anafylaktických mediátorů nebo inhibitory uvolňování anafylaktických mediátorů.

T a b u l k a III

Inhibice anafylaktoidní reakce

Látka	ED ₅₀ ^x
Ketotifen	0,87
A	2,64
B	0,89 (1,2) ^{xxx}
C	1,43
E	3,11
Astemizol	1,08

^xDávka látky (i.p.) poskytující 50% ochranu proti smrti indukované látkou 48/80. Látka byla podána 2 hodiny před zkouškou.

xxx_{ED}₅₀ p.o. cestou

Látka B měla u krys LD₅₀ 210 mg/kg (i.p.) a větší než 500 mg/kg (p.o.)

P ř í k l a d 13

Lékové formy

	(A)-Injekce
Složka	Množství v ampuli
Látka vzorce I	1,0 mg
Voda pro injekce q.a.	1,0 ml

Jemně rozptýlená aktivní látka byla rozpuštěna ve vodě pro injekce. Roztok byl filtrován a sterilizován v autoklávu.

	(B)-Čípky
Složka	Množství v čípku
Látka vzorce I	1,0 mg
Kakaové máslo	2,0 g
nebo Wecobee TM základ q.s.	

WecobeeTM je obchodní název a jedná se o hydrogenovanou mastnou karboxylovou kyselinu.

Jemně rozptýlená aktivní látka byla smíchána s roztaveným čípkovým základem (buď kakao-vým máslem nebo WecobeeTM základ), roztavené čípky byly odlity a ponechány ochladnout za vzniku žádaných čípků.

	(C)-Sirup
Složka	Množství v ml
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Ethanol	0,3 mg
Sacharóza	2,0 mg
Methylparaven	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Višňová příchut'	q.s.
Barvivo	q.s.
Voda	q.s. ad 5,0 ml

Ethanol, sacharóza, benzoát sodný, methylparaven a příchut' byly spojeny v 70 % celkového množství vody. Příchut' a aktivní látka byly rozpuštěny ve zbylé vodě, potom byly roztoky smíchány a vyčeřeny filtrací.

	(D)-Tablety
Složka	Množství v tabletě
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	110,0 mg
Kukuřičný škrob, předželatinovaný	2,5 mg
Bramborový škrob	12,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

Účinná látka byla jemně rozptýlena a smíchána s práškovou laktózou, kukuřičným škrobem, bramborovým škrobem a stearátem hořečnatým. Směs byla potom lisována za vzniku tablet o hmotnosti 126 mg.

(E)-Oplatky

Složka	Množství v oplatce
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	440,0 mg
Stearát hořečnatý	5,0 mg

Jemně rozptýlená účinná látka byla smíchána s práškovanou laktózou, kukuřičným škrobem a kyselinou stearovou a balena do želatinových oplatek.

(F)-Tablety

Složka	Množství v tabletě
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	60,0 mg
Laktóza	62,5 mg
Bramborový škrob	14,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Želatina	2,8 mg

Tablety byly připraveny z výše uvedené směsi způsobem popsaným výše v příkladu 13 (D).

(G)-Sirup

Složky	Množství v 5 ml
Látka obecného vzorce I	1,0 mg
hydrochlorid pseudoefedrinu	30,0 mg
Fosforečnan kodeinu	10,0 mg
Guaifenesin	100 mg
Methylparaven	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Příchuť	q.s.
Barvivo	q.s.
Glycerin	500 mg
Sacharóza	2 000 mg
Čištěná voda	q.s. ad 5,0 mg

Sirup obsahující jiné aktivní složky kromě látky obecného vzorce I byl připraven z výše uvedených složek analogickým způsobem výše popsaným pro příklad 13 (C).

(H)-Spray do nosu

Složka	Množství na 100,0 ml
Látka obecného vzorce I	1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Ochranná látka	0,5 g
Čištěná voda	q.s. 100,0 ml

Ochranná látka byla rozpuštěna v teplé čisté vodě a po ochlazení na teplotu 25 až 30 °C byl přidán chlorid sodný a látka obecného vzorce I. Hodnota pH byla potom upravena na 5,5 až 6,5 a číštěná voda byla přidána k upravení konečného objemu na 100,0 ml.

(I)-Oftalmický roztok

Složka	Množství v 100,0 ml
Látka obecného vzorce I	0,1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Ochranná látka	0,5 g
Voda pro injekce	q.s. 100,0 ml

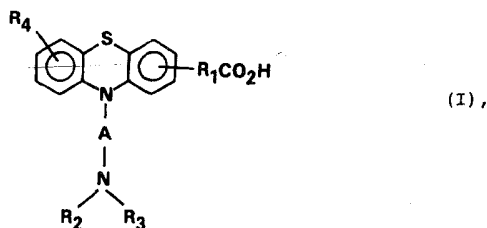
Přípravek byl připraven podobně jako spray do nosu.

(J)-Lokální krém

Složka	Množství na 100,0 ml
Látka obecného vzorce I	0,1 g
Emulgační vosk N.P.	15,0 g
Minerální olej	0,5 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby fenothiazinů obecného vzorce I

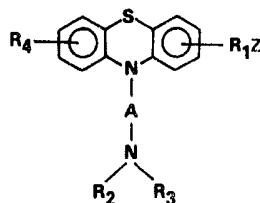


kde

- R_1 značí dvojjaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,
- R_2 a R_3 jsou stejné nebo různé a jednotlivě značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu s atomem dusíku tvoří dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy,
- R_4 značí atom vodíku, atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu nebo znamená skupinu vzorce R_1CO_2H vymezenou výše,
- A znamená alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo ANR_2R_3 tvoří skupinu vzorce



a jejich solí, esterů a amidů, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhového systému a s výjimkou sloučeniny, kde R_1 znamená vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhu a R_4 znamená atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená dimethylaminopropylenovou skupinu a sloučeniny, kde skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce R_1CO_2H znamená skupinu vzorce CH_2CO_2H v poloze 2, vyznačující se tím, že se hydrolýzuje sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

kde

R_2 , R_3 , R_4 a A mají výše vymezený význam a

R_1Z značí skupinu R_1CN ,
kde

R_1 značí dvojmočnou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
nebo skupinu vzorce $R_7-CH=C/Y/XH$,
kde

R_7 je dvojmočná uhlovodíková skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

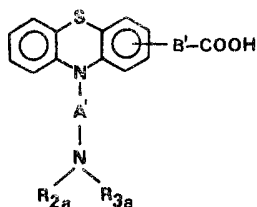
jednoduchou vazbu,

X značí atom kyslíku nebo atom síry a

Y znamená aminoskupinu,

a potom se případně převádí sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I hydrogenací dvojně vazby v karboxyskupině bočního řetězce, a popřípadě se získaná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou, sůl tvořenou karboxylátem, ester nebo amid sloučeniny obecného vzorce I nebo se popřípadě z takovéto látky uvolní jiná sloučenina spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia),

kde

B' znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku
nebo skupinu vzorce $(CH_2)_2CH=CH(CH_2)_b$,

v němž

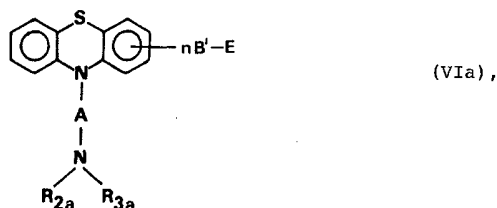
a a b navzájem nezávisle znamenají číslo 0 až 5, přičemž součet a a b nepřekračuje 5,

A' znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_{2a} a R_{3a} jsou stejné nebo navzájem odlišné a jednotlivě znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě tvoří heterocyklický kruh s 5 až 7 členy,

a její soli, esteru nebo amidu, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu v poloze 2 fenothiazinového kruhového systému a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R_1 znamená vazbu v poloze fenothiazinového kruhu a R_4 znamená atom vodíku, a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená dimethylaminopropylovou skupinu a sloučeniny obecného vzorce Ia, kde skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce R_1CO_2H znamená skupinu vzorce CH_2CO_2H v poloze 2,

vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VIa



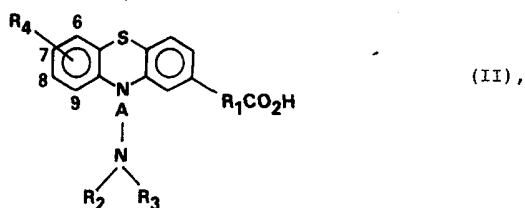
kde

E znamená skupinu vzorce $-C=N$ nebo $-C-NH_2$ a

R_{2a} , R_{3a} , A^- a B^- mají výše uvedený význam,

a potom se případně převádí sloučenina obecného vzorce Ia v jinou sloučeninu obecného vzorce Ia hydrogenací dvojné vazby v karboxyskupině bočního řetězce, a popřípadě se získaná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou, sůl tvořenou karboxylátem, ester nebo amid sloučeniny obecného vzorce I nebo se popřípadě z takovéto látky uvolní jiná sloučenina spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin, připravují sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_1 až R_4 a A mají význam uvedený u obecného vzorce I,

nebo jejich sůl, ester nebo amid, s výjimkou esterů a amidů sloučenin obecného vzorce II, kde R_4 znamená atom vodíku a R_1 představuje vazbu a s výjimkou sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená vazbu, R_4 znamená atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 představuje dimethyl-

aminopropylovou skupinu CH_2 , R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 představuje diethylaminoethylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle bodu 1 až 3, kde R_1 značí skupinu vzorce $(\text{CH}_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 3, skupinu vzorce $\text{CH}=\text{CH}$ nebo skupinu vzorce $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_m$, kde m je 0 nebo 1 nebo skupina $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1, s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená 1, R_4 představuje atom vodíku a skupina vzorce ANR_2R_3 znamená diethylaminoethylovou skupinu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 4, kde NR_2R_3 značí dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1 nebo 3.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 5, kde R_4 značí atom vodíku, methylovou skupinu, atom chloru nebo fluoru a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1, 3 nebo 4.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích sloučenin připravují sloučeniny podle některého z bodů 1 až 6, kde A je ethylenová, n-propylová nebo isopropylenová skupina a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1 nebo 3 až 5.