



COA d 93/
14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 42126

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

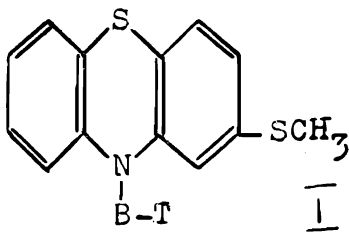
Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 30 października 1958 r.

Pierwszeństwo: 25 listopada 1955 r. dla zastrz. 2 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Nowe produkty odpowiadają wzorowi ogólnemu, w którym **T** oznacza rodnik jedno- lub



dwualkilaminowy z alkilami o 1—5 atomach węgla lub też resztę aminy cyklicznej niearomatycznej, np. resztę pyrrolidynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową, 4-alkilopiperazynową lub podobne reszty heterocykliczne, **B**, zaś oznacza rodnik alifatyczny węglowodorowy dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub

rozgałęzionym, zawierający 2—5 atomów węgla, jak na przykład etylen, propylen, izobutylen, trójmetylen, czterometylen lub podobne łańcuchy, przy czym rodnik ten jest podstawiony lub nie podstawiony rodnikiem **A—T'**, w którym **A** oznacza wiązanie pojedyncze lub rodnik metylenowy, zaś **T'** dobiera się z tej samej grupy rodników, co **T**.

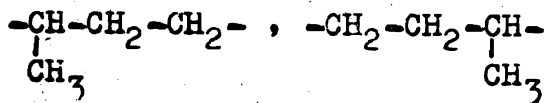
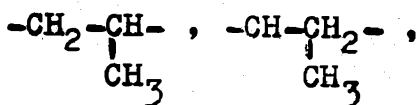
Pochodne odpowiadające wzorowi I otrzymać można następującymi sposobami:

1) przez działanie na 3-metylotiofenotiazynę (numeracja Beilsteina) halogenkiem aminoalkoholu **X-B-T** (**X** oznacza atom chlorowca) lub jego solą. Reakcję można prowadzić w obecności lub w nieobecności rozpuszczalnika, przy współudziale czynnika kondensującego lub bez niego. Korzystnie jest przeprowadzać reakcję, stosując rozpuszczalnik z grupy węglowodorów aromatycznych, (np. toluen lub ksylen) w obecności czynnika kondensującego, najlepiej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych, jak np. wodoroków, amidków, wodorotlenków, alkoholanów,

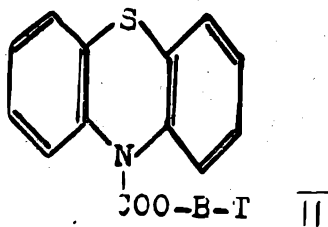
alkilometali lub arylometali, a szczególnie sodu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanego, sodowego, potasowego, wodoru litu, drugorzędowego, butylu sodowego, butylolitu lub fenylolitu. Reakcję przeprowadza się najlepiej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Korzystnie jest stosować halogenek aminoalkoholu w postaci wolnej zasady w roztworze np. benzenu, toluenu lub ksylenu i dodawać do mieszaniny pozostałych składników reakcji, w których 3-metylotiofenotiazyna może już być obecna, co najmniej częściowo, w postaci soli alkalicznej. Reakcję można również przeprowadzać stosując sól halogenku aminoalkoholu, lecz w tym przypadku należy oczywiście zastosować większą proporcję czynnika kondensującego tak, by zubożyć kwas stosowanej soli. W przypadku gdy T oznacza resztę jednoalkiloaminową, korzystnie jest stosować do kondensacji acylową pochodną tej drugorzędowej aminy, a następnie przeprowadzić hydrolizę otrzymanego produktu.

W przypadku gdy rodnik alifatyczny dwuwartościowy -B- jest rozgałęziony i niesymetryczny, jak na przykład



może w czasie reakcji zająć przegrupowanie podobne do przegrupowania, które zachodzi w przypadku otrzymywania prometazyny przez kondensację dwumetyloaminochlorowcopropanu z fenotiazyną (Charpantier C. R. 225 str. 306 — 1947 r.). W tym przypadku gdy wychodzi się z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu lub 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu otrzymuje się zawsze tę samą końcową mieszaninę, w której prometazyna znajduje się w ilości-przeważającej, 2) przez rozkład termiczny 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu o wzorze ogólnym



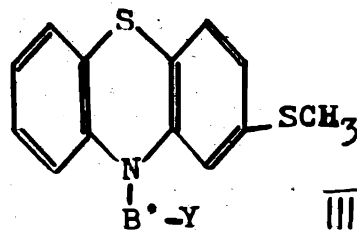
w którym poszczególne symbole posiadają wyżej podane znaczenie.

Podczas tej reakcji w przypadku niesymetrycznych łańcuchów rozgałęzionych obserwuje się to samo przegrupowanie jak w sposobie 1).

Rozkład 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu przeprowadza się przez ogrzanie do temperatury powyżej 100°C, najkorzystniej 150°—220°C. Stosowanie wyższych temperatur jest niekorzystne, ponieważ produkty reakcji są wówczas na ogół więcej zabarwione. Reakcję można przeprowadzać przy zastosowaniu samego produktu bez rozpuszczalnika lub w środowisku obojętnym jak w oleju wazelinowym, dwufenylu, tlenku dwufenylu, chlorowanych rozpuszczalnikach aromatycznych lub rozpuszczalnikach klasycznych dekarboksylujących, jak np. w chinolinie lub w słabych zasadach.

10-fenotiazynylokarboksylany aminoalkoholi otrzymać można znanymi sposobami, np. działaniem halogenku (lub estru) kwasu 10-fenotiazynylokarboksylowego na odpowiedni aminoalkohol; działaniem 10-fenotiazynylokarboksylanu chlorowcoalkilu na aminę; działaniem odpowiedniej fenotiazyny na chlorowegan aminoalkoholu,

3) przez działanie aminą o wzorze ogólnym H-T na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym



w którym Y oznacza resztę esteru, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a B' — rodnik węglowodorowy alifatyczny dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—5 atomów węgla, podstawiony lub niepodstawiony rodnikiem A-T' lub A-Y', przy czym symbole A i T' posiadają znaczenie jak poprzednio, a Y' dobiera się z tej samej grupy co Y.

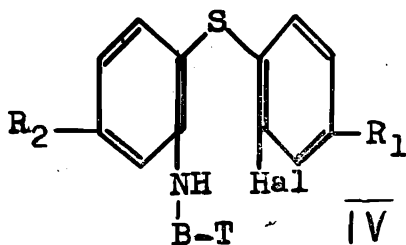
Jak w poprzednim sposobie według 1) reakcję można przeprowadzać w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika, przy zastosowaniu lub niezastosowaniu czynnika kondensującego. Korzystnie jest przeprowadzać reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych, (np. w toluenie lub ksylenie). Można ewentualnie stosować czynniki kondensujące, najlepiej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych

(np. wodorki, amidki, wodorotlenki, alkohole, alkoilometale lub aryloilometale), a szczególnie sól metaliczny, amidek sodowy, sproszkowany ług sodowy lub potasowy, woderek litu, trzeciorzędowy butylan sodowy, butyloil lub fenylolil. Reakcję przeprowadza się najlepiej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika,

4) przez alkilowanie według znanych sposobów amin pierwszorzędowych lub odpowiadających im amin drugorzędowych. W tym celu można stosować zdolny do reakcji ester, lub gdy się chce otrzymać pochodną dwumetylową, formol i wódor,

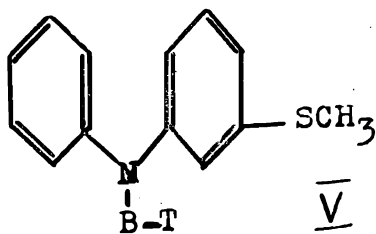
5) przez redukcję amidów utworzonych przy atomach azotu rodników podstawionych w położeniu 10 rdzenia fenotiazyny, na przykład za pomocą wodorku litu i glinu,

6) przez cyklizację, najlepiej w rozpuszczalniku klasy amidów podstawionych niższych kwasów alifatycznych, jak formamidów lub acetamidów lub w dwumetyloanilinie w obecności czynnika kondensującego (wodorotlenku lub węglanu alkalicznego) lub ewentualnie katalizatora takiego, jak sproszkowana miedź pochodnej o wzorze ogólnym



w którym R_1 i R_2 oznaczają jeden — atom wodoru a drugi — rodnik metylotio, Hal oznacza atom cholorowca (chlor lub brom), a inne symbole posiadają znaczenie jak wyżej,

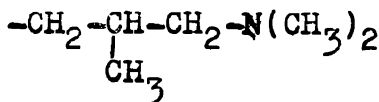
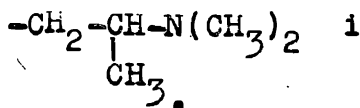
7) przez cyklizację za pomocą siarki lub jej pochodnych (np. pochodnej chlorowcowej), ewentualnie w obecności katalizatora, dwufenyloaminy o wzorze ogólnym.



Niektóre z nowych pochodnych fenotiazyny posiadają w łańcuchu B atom węgla asymetryczny i mogą zatem egzystować w postaci race-

micznej lub optycznie czynnej. Pochodne optycznie czynne można otrzymać według niektórych wyżej opisanych metod, wychodząc z surowców optycznie czynnych. Można je też otrzymać wychodząc z odpowiednich recematów, odpowiadających wzorowi ogólnemu I, przez rozdzielanie optyczne.

Nowe pochodne wykazują wszystkie silne działanie na centralny system nerwowy, to też stosuje się je jako środki przeciwwymiotowe, jako środki wzmacniające działanie środków znieczulających, jako neuroleptyki. Poza tym niektóre z tych nowych produktów, a szczególnie te, które posiadają w położeniu 10 fenotiazyny rodniki



wykazują wybitne działanie antyhistaminowe.

Związki, których łańcuch posiada inne ugrupowanie aminowe A'-T' wykazują znów ciekawe działanie spasmolityczne i znieczulające.

Do celów farmaceutycznych nowe pochodne stosuje się w postaci soli terapeutycznych dopuszczalnych jak chlorowodorów, fosforanów, siarczanów, maleinianów, fumaranów, cytrynianów, winianów, szczawianów, metanosulfonianów, etanodwusulfonianów lub czwartorzędowych soli amoniowych terapeutycznie dopuszczalnych, jak chloro-, bromo-, lub jodo-metylany albo -etylany, chloro- lub bromo-benzylany albo -alilany.

Niżej podane przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku, wyjaśniają jak można go praktycznie przeprowadzić. Podane w nich temperatury topnienia oznaczano w bloku Koflera.

Przykład I. 4,9 g 3-metylotiofenotiazyny o temperaturze topnienia 136°C ogrzewa się do wrzenia w 50 ml ksyleny bezwodnego przez jedną godzinę z 0,88 g amidku sodowego. Do zawiesiny wytworzonej soli sodowej dodaje się 2,71 g 3-dwumetyloamino-1-chloropropanu i utrzymuje stan wrzenia przez dalsze 6 godzin. Roztwór traktuje się następnie wodą, po czym rozcieńczonym kwasem solnym. Po zakwaszeniu ługiem sodowym ekstrahuje się eterem i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,5 g 10-(3'-dwumetyloamino-1'-propylo)-3-metylotiofenotiazyny desty-

lującej pod ciśnieniem 0,2 mm słupa rtęci w temperaturze około 206—218°C.

Odpowiadająca sól chlorowodorowa, krystalizuje z mieszaniny acetonu i eteru i topi się w temperaturze 160°C.

Odpowiadający pikrynian, przekrystalizowany z acetonu posiada temperaturę topnienia 135°C.

3-metylotiofenotiazynę otrzymuje się przez cyklizację za pomocą siarki 3-metylotiodwufenyloaminy, która destyluje pod ciśnieniem 0,12 mm słupa rtęci w temperaturze około 160—186°C i posiada temperaturę topnienia 58°C. 3-metylotiodwufenyloaminę otrzymuje się przez dekarboksylację 2-karboksy-3'-metylotiodwufenyloaminy o temperaturze topnienia 140—141°C.

Przykład II. 4,9 g 3-metylotiofenotiazyny i 0,88 g amidku sodowego ogrzewa się do wrzenia przez 24 godziny w ksylenie z 3 g 3-dwumetyloamino-2-metylo-1-chloropropanu. Otrzymaną zawiesinę traktuje się jak w przykładzie I i otrzymuje się ostatecznie 4,6 g 10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo)-3-metylotiofenotiazyny o temperaturze topnienia 88—89°C.

Odpowiadający pikrynian, przekrystalizowany z etanolu, posiada temperaturę topnienia 145°C.

Przykład III. 4,9 g 3-metylotiofenotiazyny o temperaturze topnienia 136°C ogrzewa się do wrzenia przez godzinę z 0,88 g amidku sodowego w 50 ml ksylenu bezwodnego. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się 3,94 g 3-(4'-metylopiperazyńlo)-1-chloropropanu rozpuszczonego w 75 ml ksylenu bezwodnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Roztwór przemycywa się następnie wodą, po czym ekstrahuje się go rozcieńczonym kwasem solnym. Po zalkalizowaniu za pomocą ługu sodowego ekstrahuje się eterem i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4,4 g 3-metylotio-10-(3'-(4'-metylopiperazyńlo)-propylo)-fenotiazyny wrzącej w temperaturze 250—256°C pod ciśnieniem 0,1 mm słupa rtęci. Odpowiadający dwuchlorowodorek przekrystalizowany z mieszaniny acetonu i eteru posiada temperaturę topnienia 220°C (z rozkładem). Odpowiadający dwupikrynian przekrystalizowany z mieszaniny acetonu i izopropanolu posiada temperaturę topnienia 252—253°C.

Postępując w analogiczny sposób można otrzymać: 3-metylotio-10-(2'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazynę wrzącą w temperaturze 202—206°C pod ciśnieniem 0,2 mm słupa rtęci; chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 205—206°C, pikrynian — 190°C; 3-metylotio-10-(3'-pyrrolidynopropylo)-fenotiazynę wrzącą w temperaturze około 261°C pod

ciśnieniem 0,9 mm słupa rtęci; odpowiedni chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 161°C.

Przykład IV. 13,7 g (3-metylotio-10-fenotiazynylo)-karboksylanu 3'-(4'-metylopiperazyńlo)-2'-metylopropylo rozpuszczonego w 60 ml ortodwuchlorobenzenu ogrzewa się przez 5 godzin do wrzenia aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po oziębieniu dodaje się 60 ml eteru, przemycywa wodą i ekstrahuje kwasem solnym 10%-owym. Następnie alkalizuje się roztwór za pomocą ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu wyciągu eterowego nad siarczanem sodowym bezwodnym i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskuje się 11,25 g surowej zasady.

Przez dodanie roztworu etanolowego kwasu maleinowego otrzymuje się po przekrystalizowaniu 12,7 g kwaśnego dwumaleinianu 3-metylotio-10-(3'-(4'-metylopiperazyńlo)-2'-metylopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 199°C.

Ester wyjściowy, którego dwuchlorowodorek posiada temperaturę topnienia około 225°C, można otrzymać przez ogrzanie w toluenie 3-(4'-metylopiperazyńlo)-2-metylopropanolu z chlorem kwasu (3-metylotio-10-fenotiazynylo)-karboksylowego o temperaturze topnienia 125°C. Kwas ten otrzymuje się działaniem fosgenu na 3-metylotiofenotiazynę w toluenie w obecności pirydyny.

Przykład V. 12 g (3-metylotio-10-fenotiazynylo)-karboksylanu 4', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo o temperaturze topnienia 103—104°C ogrzewa się przez 3 godziny do wrzenia w 60 ml ortodwuchlorobenzenu, a produkty reakcji traktuje się jak w przykładzie I. Uzyskuje się 10,25 g surowych zasad izomomerycznych.

Po dodaniu roztworu kwasu fumarowego w etanolu do roztworu tych zasad w tym samym alkoholu otrzymuje się, po przekrystalizowaniu z etanolu, 6 g obojętnego fumaranu 3-metylotio-10-(2', 3'-bis-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 198°C.

Ester wyjściowy można otrzymać jak w przykładzie II, stosując 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-propanol.

Przykład VI. 4,6 g 3-metylotio-10-(3'-tetyloksypropylo)-fenotiazyny rozpuszczone w 42 ml bezwodnego toluenu ogrzewa się w 4,3 g czystej etyloaminy, w autoklawie, do temperatury 100—110°C. Po oziębieniu, uzyskaną krystaliczną zawiesinę rozcieńcza się 100 ml eteru i przemycywa kilkakrotnie wodą. Produkt wyeks-

trahowuje się za pomocą kwasu solnego 10%-owego. Po zalkalizowaniu ługiem sodowym ($d = 1,33$) i wyekstrahowaniu eterem, wysuszeniu roztworu eterowego nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 2,5 g surowej zasady.

Przez dodanie roztworu kwasu solnego w eterze do roztworu acetonowego zasady uzyskuje się 2,1 g chlorowodoru 3-metylotio-10-(3'-dwuetyloaminopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 172°C .

3-metylotio-10- (3'-tosylooksypropylo) -fenotiazynę można otrzymać przez kondensację w pirydynie, chlorku tosyłu z 3-metylotio-10-(3'-hydroksypropylo)-fenotiazyną, destylującą pod ciśnieniem 0,06 mm słupa rtęci w temperaturze około $231\text{--}233^{\circ}\text{C}$. Ostatni związek otrzymuje się przez kwaśną hydrolizę 3-metylotio-10-(3'-czterohydropiranylooksypropylo)-fenotiazyny, uzyskanej przez kondensację w obecności amidku sodowego we wrzącym ksylenie 3-czterohydropiranyloksy-1-chloropropanu z 3-metylotiofenotiazyną.

Postępując w analogiczny sposób, otrzymać można 3-metylotio-10- (3'-monometyloaminopropylo)-fenotiazynę, której kwaśny szczawian posiada temperaturę topnienia 186°C .

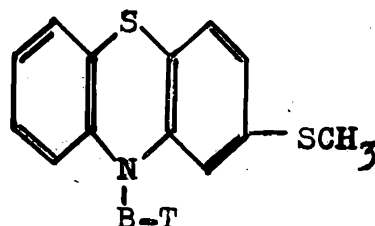
Przykład VII. 2,8 g 3-metylotio-10-(3'-aminopropylo)-fenotiazyny rozpuszczone w 30 ml czystego dwuoksanu zobojętnia się za pomocą 9,2 ml normalnego kwasu solnego. Do tego roztworu dodaje się 22,1 ml wodnego 30%-owego roztworu formolu i 0,2 g tlenku platyny, po czym wstrząsa się silnie mieszaninę pod lekkim ciśnieniem wodoru w normalnej temperaturze przez 48 godzin. Po usunięciu platyny przez odsączenie i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskaną pozostałość traktuje się 50 ml normalnego kwasu solnego. Nierozpuszczoną pozostałość odsącza się, a kwaśny roztwór alkalinizuje za pomocą ługu sodowego ($d = 1,33$). Po wyekstrahowaniu eterem, wysuszeniu roztworu eterowego nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 0,2 g 3-metylotio-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny, której pikrynian posiada temperaturę topnienia 135°C .

3-metylotio-10- (3'-aminopropylo) -fenotiazynę wyjściową, której kwaśny szczawian posiada temperaturę topnienia 198°C , uzyskuje się przez ogrzanie w toluenie do temperatury 110°C 3-me-

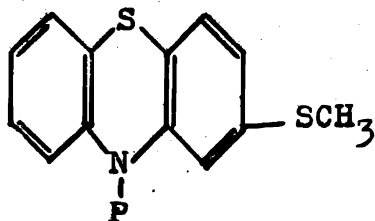
tylotio-10-(3'-tosylooksypropylo)-fenotiazyny z nadmiarem amoniaku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym

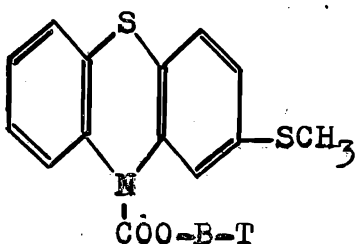


w którym T oznacza rodnik jedno- lub dwu-alkiloaminowy z alkilami o 1—5 atomach węgla lub też resztę aminy cyklicznej niearomatycznej, a B rodnik alifatyczny węglowodorowy dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—5 atomów węgla, przy czym rodnik ten jest podstawiony lub niepodstawiony rodnikiem A-T', w którym A oznacza wiązanie pojedyncze lub rodnik metylenowy, zaś T jest dobrany z tej samej grupy co T, znamienny tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym



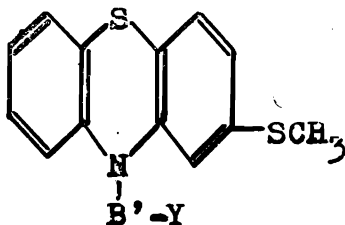
poddaje się reakcji ze związkiem Q, przy czym grupy P i Q są takie, że w wyniku reakcji w położenie 10 fenotiazyny wchodzi podstawnik -B-T- lub podstawnik łatwo zamienialny na -B-T-.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 3-metylotiofenotiazynę (numeracja Beilsteina) poddaje się reakcji z chlorkiem aminoalkoholu o wzorze X-B-T, w którym X oznacza atom chlorowca, a B i T mają znaczenie jak wyżej.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że grupy P i Q reagując ze sobą, tworzą pochodną o wzorze ogólnym



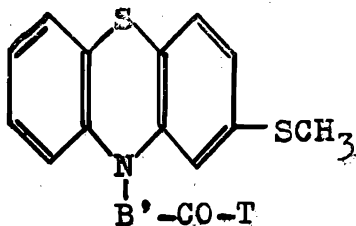
którą przez ogrzewanie przeprowadza się w pochodną określoną w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że aminą o wzorze ogólnym **H-T** działa się na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym



w którym **Y** oznacza resztę estru, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a **B'** — rodnik węglowodorowy alifatyczny dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—5 atomów węgla, podstawiony lub niepodstawiony rodnikiem **A-T'** lub **A-Y'**, przy czym **Y'** dobiera się z tej samej grupy co **Y**, a inne symbole posiadają to samo znaczenie co wyżej.

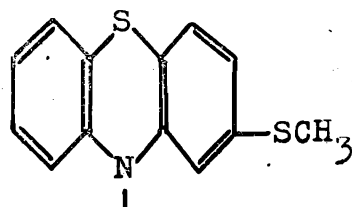
5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że aminy pierwszorzędowe lub odpowiadające im aminy drugorzędowe poddaje się alkilowaniu znanymi metodami.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że grupy **P** i **Q** reagując ze sobą tworzą pochodną o wzorze ogólnym,



(przy czym **B'** posiada to samo znaczenie co **B**, lecz zawiera o jeden atom węgla mniej),

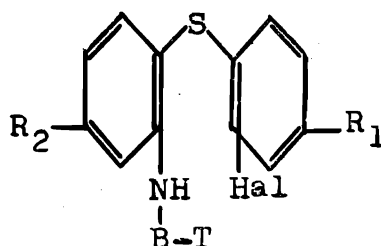
którą przez redukcję na przykład za pomocą wodorku litu i glinu przeprowadza się w pochodną określoną w zastrz. 1.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamieną tym, że tworzy się pierścień



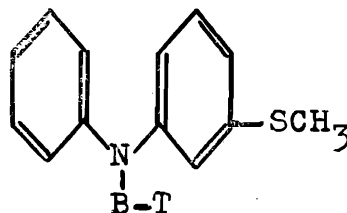
za pomocą cyklizacji.

8. Sposób według zastrz. 7, znamieny tym, że cyklizuje się pochodne o wzorze ogólnym



w którym **R1** i **R2** oznaczają rodniki, z których jeden jest atomem wodoru, a drugi rodnikiem metyliotio, **Hal** oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie jak wyżej.

9. Sposób według zastrz. 7, znamieny tym, że cyklizuje się za pomocą siarki lub jej pochodnych dwufenyloaminę o wzorze ogólnym



w którym **B** i **T** mają znaczenie jak wyżej.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy