

COAd 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43784

Kl. 12 p, 4

Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 23 lutego 1957 r.

Pierwszeństwo: 25 lutego 1956 r. (Węgry).

Wiadomo, że pewne związki fenotiazyny i ich sole, zwłaszcza te, w których atom azotu w pierścieniu połączony jest z grupą dwuaminoalkilową, stosowane są w lecznictwie. Pierścień fenotiazynowy tych związków może zawierać dalsze podstawniki.

Takimi związkami są na przykład 10-(2'-dwuetylo-aminoetylo)-fenotiazyna, 3-chloro-10-(3'dwumetyloaminopropilo)-fenotiazyna numeracja według Beilsteina).

Stwierdzono obecnie, że pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym I mogą być wytwarzane dogodnie przez odszczepianie grupy Y czwartorzędowych związków o wzorze ogólnym II przez hydrogenizację.

W powyższych wzorach A oznacza wodór, chlorowec, rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, B — wodór, chlorowec np. fluor, chlor lub brom, ewentualnie rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, X — dwuwartościowy łańcuch alifatyczny prosty lub rozgałęziony, R₁

i R₂ — grupy alkilowe identyczne lub różne, np. metylową lub etylową, Z — rodnik kwasowy, np. chlorowec lub grupę hydroksysulfonową, Y — rodnik, np. benzylowy lub cynamylowy, dający się usuwać przez hydrogenizację.

Grupa — $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ może oznaczać rodnik

heterocykliczny, np. pirolidynowy, piperidynowy, lub morfolinowy. Zależnie od sposobu przeprowadzania hydrogenolizy otrzymuje się związek o wzorze I lub jego sole z kwasem o wzorze HZ, przy czym sól ta może być przeprowadzana w odpowiednią zasadę lub w inną sól.

Dla przeprowadzania hydrogenolizy grupy Y można stosować sposoby opisane przez W. Hartung'a i R. Simonoff'a w Org. Reactions tom VII str. 263—326 (1953). Gdy Y oznacza rodnik benzylowy, korzystnie jest prowadzić

uwodornianie w obecności katalizatora z palladu i węgla drzewnego.

Hydrogenolizę związków o wzorze ogólnym II można przeprowadzać z bardzo dobrą wydajnością, przy czym otrzymuje się związki bardzo czyste. Tak na przykład jeżeli [3'-3 (chlorofenotiazynylo-10)-propylo] — benzyldwumetyloamono-metanosulfonian o wzorze III poddaje się uwodornianiu w obecności katalizatora z palladu i węgla drzewnego w rozcieńczonym kwasie octowym otrzymuje się 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo) — fenotiazynę o wzorze IV w postaci bardzo czystego produktu krystalicznego, nie otrzymywanego sposobami dotychczas znanymi. Stosując sposób podany w szwajcarskim opisie patentowym nr 296.185 otrzymuje się ten związek w postaci produktu oleistego, co prawdopodobnie spowodowane jest tym, że otrzymywany produkt nie jest substancją jednorodną.

Substancja wyjściowa według wzoru II może być otrzymywana przez przeprowadzanie pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym V w związki czwartorzędowe, drogą reakcji z aminami trzeciorzędowymi o wzorze VI, przy czym wszystkie symbole mają znaczenie podane poprzednio. Korzystnie jest, gdy Z oznacza grupę hydroksysulfonylową, np. p-toluenohydroksysulfonylową, benzenohydroksysulfonylową lub metanohydroksysulfonylową.

Śród związków o wzorze V należy wymienić 3-chloro-10-(3'-metylosulfonylohydroksypropylo) — fenotiazynę. Związek ten według N. Z. Shmith'a (Journ. of Org. Chem. 15, 1125, 1950) otrzymuje się z 3-chlorofenotiazynopropionitrylu przez zmydlenie go do kwasu i następnie redukowanie grupy karboksylowej do grupy pierwszorzędowego alkoholu. Z produktu tej reakcji otrzymuje się 3-chloro-10-(3'-metylosulfonylohydroksypropylo) — fenotiazynę przez współdziałanie z chlorkiem metylosulfonowym. Temperatura topnienia tego związku wynosi 100—101°C.

Związki o wzorze V, z których Z oznacza chlorowiec, otrzymuje się w sposób podobny do opisanego przez Gilman i Shirley (Am. Soc. Chem. 66, 890, 1944) przez wprowadzenie w reakcję związku litu odpowiedniej fenotiazyny z chlorowcowanym estrem kwasu toluenosulfonowego i alkoholu alifatycznego, np. z estrem kwasu toluenosulfonowego i alkoholem gamma-chloropropylowym.

Przykład I. 10 g 3-chloro-10-(3'-metylosulfonylohydroksypropylo)-fenotiazyny rozpu-

szczono w 50 ml acetonu i dodano 15 ml dwumetylobenzyloaminy. Pozostawiono do odstania w ciągu 14 dni i następnie roztwór rozcieńczono 500 ml bezwodnego benzenu, przy czym wytrącił się w postaci krystalicznej 3'-(3-chlorofenotiazynylo-10)-propylobenzyldwumetyloamonometanosulfonian, o wzorze III. Produkt odsączono przez odsysanie, przemyto bezwodnym benzenem oraz małą ilością octanu etylowego i wysuszono. Temperatura topnienia produktu wynosi 115 — 118°C. Po powtórnym przemyciu octanem etylowym temperatura topnienia wynosi 118 — 120°C. Stwierdzono: 5,62% azotu, 12,77% siarki oraz 6,99% chloru.

10 g tego czwartorzędowego związku rozpuszczono w 200 ml 5%-owego roztworu kwasu octowego i uwodorniano w obecności katalizatora palladowo-węglowego w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po zaabsorbowaniu obliczonej ilości wodoru, co nastąpiło po około 1 godzinie, odsączono katalizator i zalkalizowano oczyszczony roztwór 50%-owym roztworem KOH. Wytrącony produkt rozpuszczono w eterze, roztwór ten wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowano eter. Pozostały syrop zestalał się na masę krystaliczną, przy czym tę krystalizację można przyspieszać przez zaszczepienie. Temperatura topnienia produktu 42—46°C, po jednorazowym przekrystalizowaniu w eterze naftowym 52—53°C, a po kilkakrotnym przekrystalizowaniu 57—58°C. Chlorowodorek 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny po przekrystalizowaniu w jednochlorobenzenie topnieje w temperaturze 189—192°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym I, znamienny tym, że poddaje się hydrogenolizie czwartorzędowy związek amionowy, o wzorze, w którym A i B oznaczają chlorowiec lub rodnik alkilowy ewentualnie hydroksyalkilowy, X oznacza dwuwartościowy łańcuch alifatyczny prosty lub rozgałęziony, R₁ i R₂ oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe, Z oznacza resztę kwasową, Y oznacza grupę dającą się usuwać drogą hydro-

genolizy, a grupa $\text{— N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ może oznaczać

również rodnik heterocykliczny, np. piro-
lidynowy lub morfolinowy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym,
że stosuje się związek o wzorze podanym
w zastrz. 1, w którym Z oznacza grupę hy-
droksysulfonylową.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym,
że stosuje się związek o wzorze podanym
w zastrz. 1, w którym Z oznacza chloro-
wiec.
4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny
tym, że stosuje się związek o wzorze po-
danym w zastrz. 1, w którym R₁ i R₂
oznaczają jednakowy rodnik metylowy lub
etylowy.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny
tym, że stosuje się związek o wzorze po-
danym w zastrz. 1, w którym A oznacza
wodór, a B oznacza chlorowiec.
6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamieny
tym, że stosuje się związek o wzorze II,
w którym Y oznacza grupę benzylową.
7. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamieny
tym, że stosuje się związek o wzorze II,
w którym Y oznacza grupę cynamylową.

Egyesült Gyógyszer-és
Tapszergyár

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

