



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58086

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 4/05

Zgłoszono: 28.II.1966 (P 113 234)

Pierwszeństwo: 26.VIII.1965 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

MKP C 07 d 93/14

Opublikowano: 30.IX.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Helmuth Wunderlich, dr Wolfgang Lugenheim, Andreas Stark

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania N — alkilowanych fenotiazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N — alkilowanych fenotiazyn o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza atom siarki lub grupę SO albo SO₂, X oznacza atom wodoru, lub chlorowca niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, acylową, lub trójfluorometylową, A oznacza grupę alkilenową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—5 atomach węgla zawierającą ewentualnie podwójne wiązanie, a R oznacza atom wodoru lub chlorowca.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez alkilowanie pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, za pomocą związku o ogólnym wzorze 3, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza resztę alkilosiarczanową lub atom chlorowca różnego od R.

Znany jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 przez reakcję fenotiazyn z halogenkami alkilowymi jak również z dwuchlorowcoalkanami w obecności NaNH₂ lub fenylku litu albo w obecności NaNH₂ w ciekłym NH₃ albo w temperaturach wyższych od 150°C w obecności katalizatorów miedziowych albo za pomocą odczynników Grignard'a. (Massie, Chem. Reviews, 54, 797 ff (1954); Pearson w Elderfield Heterocyclic Compounds; Wiley — Verlag, New York, 1957 tom 6; H. Gilman i Moore, I. Amer. Chem. Soc. 79, 3485 (1957); H. Gilman i R. O. Ranck, I. Org. Chem. 23 (1958), 1903—1906; H. Gilman, R. D. Nelson i I.

2

F. Champaigne, i I. Amer. Chem. Soc. 74, 4205—07 (1952).

Hromatka, Sauter i Schlager [Hromatka, Sauter i Schlager M 88 (1957), 193] opisują otrzymywanie chlorowcoalkilofenotiazyn z hydroksyalkilofenotiazyn za pomocą halogenków fosforu lub SOCl₂, przy czym hydroksyalkilofenotiazyny otrzymuje się metodą Dahlbom'a, (Dahlbom, Acta Chem. Scand. 6 (1952), 310).

Te znane sposoby wymagają jednak stosowania środków metalizujących, takich jak NaNH₂, wodorek litu lub fenylek litu, które przy pracy na skalę techniczną sprawiają dość duże trudności.

Proponowano także prowadzenie kondensacji z fenotiazynami w obecności wodorotlenków metali alkalicznych. Sposób ten stosuje się zwłaszcza przy kondensacji fenotiazyn z halogenkami dwualkiloaminoalkilowymi, przy czym ten proces kondensacji zachodzi przy wytwarzaniu bardzo podatnych do reakcji produktów pośrednich zasadowych chlorków. Przy alkilowaniu niezasadowymi halogenkami alkilowymi o ogólnym wzorze 2 takie produkty pośrednie nie powstają, toteż w takim przypadku reakcja ta nie zachodzi z należytą wydajnością i nie można tej wydajności zwiększyć nawet przez stosowanie nadmiaru wodorotlenków metali alkalicznych, który to zabieg daje korzystne wyniki przy aminoalkilowaniu fenotiazyn (opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 31 884).

Stwierdzono nieoczekiwanie, że kondensację fenotiazyn o ogólnym wzorze 2 z halogenkami alkilowymi o ogólnym wzorze 3 można prowadzić z dobrą wydajnością, jeżeli reakcję prowadzi się w obecności wodorotlenków metali alkalicznych i czwartorzędowej soli amoniowej jako katalizatora. Według wynalazku jako katalizatory stosuje się czwartorzędowe związki amoniowe o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają jednako- lub różne grupy alkilowe, aralkilowe albo heterocykliczne, a „anion” oznacza chlor, brom, jod lub resztę metylosiarczanową, etylosiarczanową lub toluenosulfonową. Anionem może być również jon OH, powstający w obecności wodorotlenków metali alkalicznych. Ilość stosowanego do reakcji związku o wzorze 4 wynosi 0,05—0,35 mola na 1 mol fenotiazyny o wzorze 2.

Kondensację korzystnie prowadzi się stosując obok czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze 4 wodorotlenki metali alkalicznych w ilości większej od obliczonej teoretycznie, a mianowicie 1—20 moli na 1 mol fenotiazyny o wzorze 2.

Jako rozpuszczalniki w procesie według wynalazku stosuje się dioksan, aceton, czterowodorofuran, keton metyloetylowy, anizol, toluen, benzen i inne rozpuszczalniki organiczne, a nawet i wodę. Reakcję prowadzi się w temperaturze 40—100°C, korzystnie 50—80°C. Otrzymaną 10-alkilofenotiazynę oczyszcza się łatwo przez destylację lub krystalizację. Sposobem według wynalazku otrzymuje się produkt z wydajnością prawie ilościową.

W oparciu o znany stan techniki nie można było oczekiwać takiego przebiegu kondensacji prowadzonej sposobem według wynalazku. Wiadomo bowiem, że podczas kondensacji fenotiazyn z halogenkami alkilowymi, a zwłaszcza z dwuchlorowcoalkanami, zachodzą niepożądane reakcje uboczne. Mianowicie dwuchlorowcoalkany mogą reagować z fenotiazynami tworząc bis-fenotiazynyloalkany, a dwuchlorowcoalkany, otrzymywane na przykład z chlorku allilu, chlorku metallilu lub chlorku krotyle przez przyłączenie bromowodoru do podwójnego wiązania, wskutek reakcji odwrotnej, zwłaszcza w obecności alkaliów, mogą z powrotem tworzyć nienasycone halogenki olefinowe. Ten nienasycony halogenek może reagować z fenotiazynami, tworząc 10-alkenylfenotiazyny.

Wiadomo ponadto, że alkalia powodują hydrolytyczne odszczepianie chlorowców, toteż należało oczekiwać, że wytworzone sposobem według wynalazku chlorowcoalkilofenotiazyny będą przechodzić w hydroksyalkilofenotiazyny.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są cennymi półproduktami stosowanymi do wytwarzania leków takich jak chlorpromazyna, butyryloperazyna, trójfluorometyloperazyna i trójfluorometyloperfenazyna.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 10-izoamylofenotiazyna.

100 g fenotiazyny (0,5 mola) i 200 g technicznego wodorotlenku sodowego w łuskach (5 moli) w 750 ml dioksanu ogrzewa się mieszając na łaźni wodnej z 25 g metylosiarczanu 10 - fenotiazyno -

- [2' - (metylo) - etylo - 2' - trójmetyloamoniowego]. Do mieszaniny reakcyjnej o temperaturze 90—95°C dodaje się w ciągu 30 minut 140 g bromku izoamylu i miesza na wrzącej łaźni wodnej. Po upływie około 60 minut powstaje oliwkowo zielona mętna zawiesina, z której po upływie dalszych 3 godzin wydziela się obficie osad i całość nabiera barwy szarobrazowej. Mieszaninę tę wlewa się do 2 litrów wody i ekstrahuje za pomocą 500 ml toluenu. Roztwór toluenowy oddziela się, suszy i poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Główna frakcja destyluje w temperaturze 230—232°C pod ciśnieniem 13 mm Hg, krzepnąc w odbieralniku. Frakcja ta stanowi prawie czystą 10-izoamylofenotiazynę, która po przekrystalizowaniu z 96% alkoholu ma postać bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 66—68°C. Wydajność produktu po destylacji wynosi 126 g, to jest 92% wydajności teoretycznej w odniesieniu do fenotiazyny. Produkt ten zawiera 5,31% azotu, a według drugiej próby 5,15% azotu, podczas gdy zawartość azotu według obliczeń teoretycznych wynosi 5,20%.

Postępując w wyżej opisany sposób, lecz stosując zamiast 200 g wodorotlenku sodowego 30 g tego związku, otrzymuje się inne produkty reakcji. Mianowicie podczas destylacji obficie krystalizuje fenotiazyna i nie otrzymuje się czystej 10-izoamylofenotiazyny.

Przykład II. 10-butylofenotiazyna.

100 g fenotiazyny i 200 g wodorotlenku sodu w obecności 25 g etylosiarczanu 10 - fenotiazyno - [2' - (metylo) - etylo - 2' - dwumetyloetyloamoniowego] w 750 ml acetonu miesza się i ogrzewa do wrzenia na łaźni wodnej. Następnie wkrapla się około 135 g bromku n-butyloвого i mieszając utrzymuje mieszaninę reakcyjną w ciągu 5 godzin w stanie wrzenia.

Mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 3 litrów wody, ekstrahuje za pomocą 500 ml toluenu, oddziela roztwór toluenowy, suszy go i poddaje destylacji pod ciśnieniem zmniejszonym za pomocą strumieniowej pompy wodnej. Produkt w postaci oleju o barwie żółtożółtej oddestylowuje w temperaturze 226—230°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Wydajność procesu wynosi 80% wydajności teoretycznej. Produkt zawiera 74,97% C, 6,58% H i 5,46% N, podczas gdy według obliczeń teoretycznych związek ten zawiera 75,29% C, 6,66% H i 5,50% N.

Postępując w analogiczny sposób, lecz nie stosując dodatku czwartorzędowej soli i wlewając mieszaninę reakcyjną po 5 godzinach reakcji do dużej ilości wody, otrzymuje się duże ilości krystalicznej żółto-zielonej fenotiazyny i silnie ułatwia się bromek n-butylo. Po odsączeniu odzyskuje się około 90% fenotiazyny o temperaturze topnienia 178—181°C.

Przykład III. 3-butyrylo - 10 - n - butylofenotiazyna.

Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz stosując 55 g 3 - butyrylofenotiazyny, 40 g bromku n - butyloвого, 60 g wodorotlenku sodowego i 12 g jodku 10 - fenotiazyno - [2' - (metylo) - etylo - 2' - trójmetyloamoniowego], otrzymuje

się około 45 g (70% wydajności teoretycznej) 3 - butyrylo - 10 - n - butylofenotiazyny w postaci oleju, który wrze w temperaturze 270—275°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Produkt ten zawiera 10,27% S, podczas gdy wzorowi tego związku odpowiada zawartość 9,84% S.

Analogicznie otrzymuje się 3 - butyrylo - 10 - izoamylofenotiazynę w postaci pomarańczowo czerwonego fluoryzującego oleju o temperaturze wrzenia 233—235°C.

Przykład IV. 9,9 - dwuketo - 10 - izoamylofenotiazyna.

116 g 9,9 - dwuketofenotiazyny, 750 ml acetonu, 200 g wodorotlenku sodowego, 25 g jodku 10 - fenotiazyno - [2' - (metylo) - etylo - 2' - dwuetylo - metyloamoniowego] i 150 g bromku izoamylowego miesza się w stanie wrzenia na łaźni wodnej w ciągu 7 godzin. Mieszaninę wlewa się następnie do dużej ilości wody, dodaje toluenu, oddziela warstwę organiczną i poddaje destylacji pod ciśnieniem 12 mm Hg.

W temperaturze 50—100°C otrzymuje się około 100 g przedgonu, który zawiera głównie produkty powstałe z acetonu w wyniku reakcji ubocznych. Pozostały olej krystalizuje po ochłodzeniu. Olej ten miesza się z 600 ml alkoholu denaturowanego i odsącza. Otrzymuje się około 100 g surowych kryształów, które topnieją w temperaturze 130—135°C. Po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 143—144°C. Według obliczeń związek ten zawiera 4,65% N, podczas gdy analiza produktu wykazuje 4,71% N.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV otrzymuje się 9,9 - dwuketo - 10 - n - butylofenotiazynę z wydajnością około 80% wydajności teoretycznej. Produkt ten po przekrystalizowaniu z bezwodnego alkoholu topnieje w temperaturze 149—150°C. Według obliczeń związek ten zawiera 4,88% N, 67,00% C i 5,92% H, podczas gdy w produkcie analiza wykazuje 4,88% N, 67,00% C i 6,15% H.

Przykład VI. 10 - (3' - chloropropilo - 1' - fenotiazyna. 80 g fenotiazyny, 15 g etylosiarczanu 10 - fenotiazyno - [2' - (metyloetylo - 1') - 2' - dwumetyloetyloamoniowego], 250 g 1,3 - bromochloropropanu i 80 g wodorotlenku sodowego miesza się w temperaturze 55—60°C w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się dalsze 80 g wodorotlenku sodowego i miesza w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny. W celu doprowadzenia reakcji do końca dodaje się następnie jeszcze 50 g wodorotlenku sodowego i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C.

Po ochłodzeniu ekstrahuje się zawieszinę dwukrotnie 500 ml toluenu i odsącza otrzymane wyciągi. Z połączonych wyciągów oddestylowuje się toluen na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym równocześnie oddestylowuje nadmiar 1,3 - bromochloropropanu. Otrzymuje się 110 g surowego produktu, co oznacza wydajność wynoszącą 100% wydajności teoretycznej.

Produkt ten, który po ogrzaniu ma postać oleju krzepnącego przy ochłodzeniu, doprowadza się do

wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 500 ml izopropanolu i mieszając pozostawia do ostygnięcia. Po kilku godzinach odsącza się wydzielone kryształy. Otrzymuje się 85 g produktu (77,2% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 60°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 66°C.

Przykład VII. 10 - (3' - chloropropilo - 1') - fenotiazyna.

80 g fenotiazyny, 200 g wodorotlenku sodowego, 25 g katalizatora podanego w przykładzie VI, 100 g, 1,3 - bromochloropropanu, 200 ml toluenu i 100 ml wody miesza się w ciągu 7 godzin na łaźni o temperaturze 50°C. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do 1,5 litra wody i ekstrahuje toluenem. Wyciąg toluenowy suszy się nad siarczanem sodowym i oddestylowuje toluen, a następnie 110 g surowej pozostałości poddaje destylacji pod ciśnieniem 1 mm Hg, zbierając główną frakcję o temperaturze wrzenia 197—210°C. Otrzymuje się 84 g (76% wydajności teoretycznej) produktu, który przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując 55—60 g bezbarwnych kryształów produktu. Z ługu macierzystego można otrzymać dalsze ilości produktu.

Przykład VIII. 9,9 - dwuketo - 10 - n - butylofenotiazyna.

23 g 9,9 - dwuketofenotiazyny, 30 g bromku n - butylowego, 8 g katalizatora podanego w przykładzie V, 50 ml toluenu miesza się na zimno i traktuje 20 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin na wrzącej łaźni wodnej, przy czym stopniowo wytrąca się osad. Osad ten odsącza się, przesącza suszy nad siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostały olej ogrzewa się do wrzenia z bezwodnym alkoholem i pozostawia do krystalizacji. Po odsączeniu otrzymuje się kryształy o barwie kremowej i o temperaturze topnienia 148—149°C. Wydajność procesu wynosi 87% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. 9,9 - dwuketo - 10 - n - butylofenotiazyna.

Postępując jak w przykładzie VIII, z 23 g 9,9 - dwuketofenotiazyny, 30 g bromku butylu i 8 g katalizatora z przykładu VIII, w obecności 20 ml toluenu i 20 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 20 ml wody, otrzymuje się 27 g krystalicznego produktu (wydajność 94% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 147—149°C.

Przykład X. 9,9 - dwuketo - 10 - (3' - chloropropilo - 1') - fenotiazyna.

12 g 9,9 - dwuketofenotiazyny, 32 g 1,3 - bromochloropropanu, 12 g wodorotlenku sodowego i 8 g katalizatora z przykładu IX miesza się w 100 ml dioksanu w ciągu 8 godzin w temperaturze 50—55°C, a następnie wlewa mieszaninę do 4 litrów wody i sączy. Otrzymuje się 30 g prawie bezbarwnego osadu o temperaturze topnienia 165—180°C. Surowy produkt rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu i klarowny roztwór traktuje obficie metanolem aż do wystąpienia krystalizacji. Stosuje się około 3 części metanolu i 1 część

dwumetyloformamidu. Po odstaniu w ciągu 1 godziny odsącza się otrzymane kryształy. Otrzymuje się 24—25 g kryształów o barwie kremowej i o temperaturze topnienia 179—182°C. Po ponownym przekrystalizowaniu otrzymuje się prawie bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 183—185°C.

Przykład XI. 9,9 - dwuketo - 10 - (3' - chloropropyl-1') - fenotiazyna.

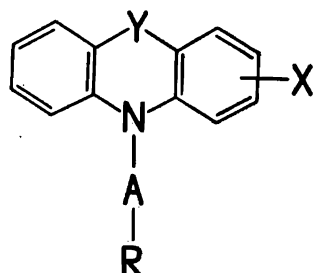
Postępując jak w przykładzie X, lecz stosując 20 g wodorotlenku sodowego, 60 ml wody oraz 10 ml toluenu zamiast dioksanu, otrzymuje się 30 g surowego produktu, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu z metanolem otrzymuje się 23 g czystej 9,9 - dwuketo - 10 - (3' - chloropropyl-1') - fenotiazyny.

Zastrzeżenia patentowe

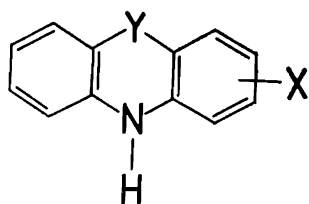
1. Sposób wytwarzania N - alkilowanych fenotiazyn o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza atom siarki lub grupę SO albo SO₂, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, grupę acylową lub trójfluorometylową, A oznacza łańcuch alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 1—5 atomach węgla, zawierający ewentualnie podwójne wiązanie, a R oznacza atom wodoru lub chlo-

rowca, przez alkilowanie fenotiazyny o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane, za pomocą związku o wzorze 3, w którym A i R mają znaczenie wyżej podane, a Z oznacza resztę alkilosiarczanową lub atom chlorowca różnego od R, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego i czwartorzędowego związku amoniowego o ogólnym wzorze 4, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ oznaczają jednakowe lub różne grupy alkilowe, aralkilowe lub heterocykliczne, a „anion” oznacza chlor, brom, jod, resztę metylosiarczanową, etylosiarczanową lub toluenosulfonylową, albo grupę wodorotlenową, w środowisku rozpuszczalników organicznych, takich jak dioksan, aceton, czterowodorofuran, keton, metyloetylowy, anizol, benzen lub toluen, w temperaturze 40—100°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol fenotiazyny o ogólnym wzorze 2 stosuje się 1—20 moli wodorotlenku metalu alkalicznego.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że na 1 mol fenotiazyny o ogólnym wzorze 2 stosuje się 0,05—0,35 mola czwartorzędowego związku amoniowego o ogólnym wzorze 4.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że alkilowanie prowadzi się w obecności wody.



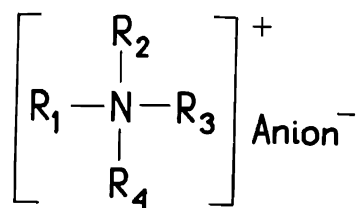
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4