



Cofo 83/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr. 44121

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rh  ne - Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 13 grudnia 1957 r.

Pierwszenstwo: 31 stycznia 1957 r. dla zastrz. 2, 6, 10;

14 lutego 1957 r. dla zastrz. 3, 7, 11;

15 marca 1957 r. dla zastrz. 4, 8 i 12 (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, ich soli i czwartorzędowych soli amoniowych, posiadających anion terapeutycznie dopuszczalny.

We wzorze tym R oznacza atom wodoru lub niższą resztę acylową, zawierającą do 4 atomów węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub resztę metylową, n odpowiada 2 lub 3, a m odpowiada 1, 2 lub 3. Jeżeli m równa się 2 lub 3 rodniki ($C_n H_{2n} O$) mog   być takie same lub różne.

Związki te otrzymuje się wedlug wynalazku następującymi sposobami:

1. przez działanie na 3-metylotiofenotiazyn   zdolnym do reakcji estrem, o wzorze ogólnym 2, lub jego solą, przy czym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub s  lfonowego.

Reakcj   można prowadzi   w rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika w obecności czynnika kondensującego lub bez czynnika kondensującego. Korzystnie jest prowadzi   reakcj   w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (np. w toluenie lub ksylene) w obecności czynnika kondensującego, najlepiej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takich jak np. wodorki, amidki, wodorotlenki, alkoholany, alkilo- lub arylometale), a szczególnie sodu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanych wodorotlenków sodowego lub potasowego, wodorotlenku litowego, tr  jbutylanu sodowego, butylolitu i fenyloolitu. Najkorzystniej jest prowadzi   reakcj   w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Korzystne jest stosowanie haloidu aminalkoholu pod postacią wolnej zasady w roztworze np. benzenu, toluenu

albo ksylenu i dodawanie go do mieszaniny innych reagentów, w której 3-metylotiofenotiazyna występuje co najmniej częściowo pod postacią soli alkalicznej. Można również prowadzić reakcję z solą haloidku aminoalkoholu, lecz w tym przypadku należy stosować większą ilość czynnika kondensującego dla zobojętnienia kwasu pochodzącego ze stosowanej soli.

W przypadku gdy $R = H$ najlepiej prowadzić kondensację z pochodną czterohydropiranylową odpowiadającą wzorowi 3, po czym otrzymany produkt reakcji odpiranylowuje się przez hydrolizę kwasem. Gdy $R =$ acyl jest wskazane prowadzenie kondensacji w obecności czynnika kondensującego, takiego jak metal alkaliczny, amidek lub wodorek, najlepiej wodorotlenek lub alkohol.

- Przez działanie na piperazynę, o wzorze ogólnym 4, zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 5, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie.
- Przez ogrzewanie w temperaturze wyższej od $100^{\circ}C$ najkorzystniej w temperaturze $150 - 220^{\circ}C$, 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu, o wzorze ogólnym 6, aż do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika lub w rozcieńczalniku obojętnym, na przykład w dwufenylu, tlenku dwufenylu, chlorowanym węglowodorze aromatycznym lub w klasycznym dla procesu odkarboksylowania rozcieńczalniku, np. w chinolinie lub w słabych zasadach.
- Przez kondensację fenotiazyny, o wzorze ogólnym 7, ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym: $X-C_nH_{2n}O_m$ albo w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, a C_nH_{2n} = etylenowi lub propylenowi $m = 1$, z tlenkiem etylenu lub z tlenkiem propylenu.
- Dla związków w których $R =$ acyl, przez acylację znanymi metodami alkoholi, odpowiadających wzorowi ogólnemu, w którym R oznacza wodór.
- W celu otrzymywania związków, w których $m = 2$ lub 3 przeprowadza się kondensację alkoholi o wzorze ogólnym $X-(C_nH_{2n}O)_{m_2}R$ przy czym m_1 i m_2 są takimi całkowitymi liczbami, że $(m_1 + m_2) = 2$ lub 3 . Jeżeli $m_2 = 1$, a R oznacza atom wodoru można ester zastąpić przez odpowiedni tlenek ety-

lenu lub propylenu. Można również stosować do kondensacji zdolne do reakcji estry odpowiednich alkoholi i alkohole wyżej wymienionych odpowiednich zdolnych do reakcji estrów.

- Przez cyklizację, najlepiej w rozpuszczalniku z grupy amidów podstawionych niższych kwasów alifatycznych, takich jak formamidy lub acetamidy lub w dwumetyloanilinie w obecności czynnika kondensującego (alkalicznego wodorotlenku lub węgla) i ewentualnie katalizatora, takiego jak miedź, pochodnej o wzorze ogólnym 9, w którym Hal oznacza atom chlorowca podczas gdy jedna z reszt R_2 i R_3 oznacza atom wodoru, a druga resztę metylio.

Te związki oznaczają się szczególnym działaniem na centralny układ nerwowy i wegetatywny układ nerwowy. W szczególności są one bardzo dobrymi środkami uspokajającymi oraz doskonałymi środkami przeciwwymiotnymi. Z klasycznych prób oddziaływania na układ centralny (pogłębienie narkozy, próba odruchu warunkowego, próba Winter'a i Flataker'a), zwłaszcza z prób działania przeciwwymiotnego i kataleptycznego wynika, że wykazują one aktywność przewyższającą najbardziej aktywne związki, znane w tej dziedzinie.

Najkorzystniej jest stosować te związki w postaci zasady lub soli addycyjnych, zawierających aminy formakopealnie dopuszczalne, takie jak chlorowodorki, fosforany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany. Można je stosować również w postaci czwartorzędowych soli amoniowych, takich jak jodometylany, chlorometylany itd.

Następujące przykłady, nieograniczające wynalazku wyjaśniają, jak wynalazek może być stosowany w praktyce. Temperatury topnienia oznaczono w bloku Kofler'a.

Przykład I. 10,2 g 3-metylotio-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny w roztworze 80 cm^3 bezwodnego toluenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin z 6 g hydroksyetylopiperazyny. Po oziębieniu traktuje się krystaliczną zawiesinę 50 cm^3 eteru i przemywa kilkakrotnie wodą.

Oddziela się warstwę organiczną i dodaje 10%-owego kwasu siarkowego, kwaśny wyciąg alkalizuje się ługiem sodowym ($d = 1,33$). Po ekstrakcji chloroformem roztwór chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje rozpusz-

czalnik. Otrzymuje się 7,3 g 3-metylotio-10-[3'-(4"-hydroksyetylo-1"-piperazyńlo)-propylo]-fenotiazyny, której bismetanosulfonian, przekryształizowany w acetonie, topnieje w temperaturze 165°C.

Przykład II. 2,0 g 3-metylotio-10-(3')-4"-hydroksyetylo-1"-piperazyńlo(-propylo)-fenotiazyny, rozpuszczonej w 21 cm³ bezwodnej pirydyny, ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny 30 minut z 3 cm³ bezwodnika octowego. Następnie odpędza się nadmiar rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość alkaliczuje się 20 cm³ 5%-owego roztworu wodnego węglanu potasowego. Po ekstrakcji chloroformem, wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad bezwodnym węglanem potasowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1,9 g 3-metylotio-10-(3')-4"acetoksyetylo-1"-piperazyńlo(-propylo)-fenotiazyny, której kwaśny dwumaleinian przekryształizowany w etanolu topnieje w temperaturze 180—181°C.

Przykład III. 15 g 3-metylotio-10-(3')-1"-piperazyńlo(-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 105°C w roztworze 15 cm³ toluenu ogrzewa się z 7 g suchego węglanu potasowego i 6,35 g bromoetanolu w ciągu 5 godzin w temperaturze 115°C. Po oziębieniu masy reakcyjnej, dodaje się do niej 50 cm³ chloroformu i 30 cm³ wody. Warstwę wodną dekantuje się, a roztwór chloroformowy ekstrahuje kilkakrotnie rozcieńczonym kwasem solnym. Po zebraniu kwaśnych roztworów razem, alkaliczuje się je za pomocą węglanu potasowego, wydziela się krystaliczna zasada, odsącza, przemycwa kilka razy wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 18,7 g zanieczyszczonej krystalicznej zasady. Po kolejnym oczyszczeniu przez przekryształizowanie w izopropanolu, a następnie w octanie etylowym otrzymuje się 7,75 g 3-metylotio-10-[3'-(4"-hydroksyetylo-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 132°C.

Produkt wyjściowy można otrzymać przez odacetylowanie za pomocą wodorotlenku potasowego w roztworze alkoholowym, 3-metylotio-10-[3'-(4"-acetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 148°C, którą otrzymuje się przez kondensację 3-(4"-acetylo-1"-piperazyńlo)-2-metylo-1-chloropropanu z 3-metylotio-fenotiazyną w ksylene, pod chłodnicą zwrotną, w obecności amidku sodowego.

Przykład IV. 2 g 3-metylotio-10-[3'-(4"-hydroksyetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny w roztworze 20 cm³ bezwodnej pirydyny ogrzewa się do wrzenia z 2,8 cm³ bezwodnika octowego w ciągu 90 minut. Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się chloroformu. Roztwór chloroformowy przemycwa się kilkakrotnie 10%-owym roztworem dwuwęglanu sodowego i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu chloroformu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 2,25 g surowej, oleistej zasady.

Działając na tę zasadę kwasem maleinowym w etanolu otrzymuje się 2,85 g kwaśnego dwumaleinianu 3-metylotio-10-[3'-(4"acetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 186°C.

Przykład V. 6 g 3-metylotio-10-[3'-(1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny w roztworze 6 cm³ toluenu ogrzewa się z 2,8 g bezwodnego węglanu potasowego i 2,5 g hydroksyetyloksychloroetanu w ciągu 8 godzin, w temperaturze 115°C.

Po oziębieniu dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 30 cm³ chloroformu i 30 cm³ wody. Warstwę wodną dekantuje się, a warstwę chloroformową ekstrahuje kilkakrotnie rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne roztwory zbiera się razem i alkaliczuje za pomocą 10%-owego roztworu węglanu sodowego. Otrzymane produkty zasadowe ekstrahuje się chloroformem. Zebrane razem wyciągi chloroformowe przemycwa się wodą i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu chloroformu pod zmniejszonym ciśnieniem wydziela się 6 g zanieczyszczonej zasady, którą się przekryształizuje w mieszaninie izopropanolu i heptanu. Otrzymuje się 4 g 3-metylotio-10-[3'-(4"-hydroksyetyloksyetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 84—85°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R₁ oznacza wodór albo rodnik metylowy, n oznacza liczbę 2 lub 3, a m — liczbę 1, 2 lub 3, jak również ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych, zawierających anion dopuszczalny terapeutycznie, znamienny tym, że na 3-metylotiofenotiazynie

nę działa się estrem zdolnym do reakcji, o ogólnym wzorze 2, albo jedną z jego soli, przy czym X oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, np. atom chlorowca, albo resztę kwasu siarkowego lub siłfonowego, a pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej, albo też na piperazyne, o wzorze ogólnym 4 działa się estrem zdolnym do reakcji, o ogólnym wzorze 5, przy czym symbole podane mają znaczenie, jak wyżej, albo też na fenotiazynie o wzorze ogólnym 7 działa się estrem zdolnym do reakcji, o wzorze ogólnym: $X \cdot C_n H_{2n} O_m R$ albo w razie gdy R oznacza atom wodoru, a $C_n H_{2n}$ oznacza etylen lub propylen, a $m = 1$ działa się tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu, przy czym symbole podane mają znaczenie jak wyżej, albo też w celu otrzymania związków, w których wzorze m oznacza 2 lub 3, działa się alkoholem, o wzorze ogólnym 8, w którym m_1 oznacza 1 lub 2, na zdolny do reakcji ester alkoholi o wzorze $X \cdot C_n H_{2n} O_{m_1 m_2} R$ przy czym m_1 i m_2 są takimi liczbami całkowitymi, że suma ich ($m_1 + m_2$) = 2 lub 3, albo w razie gdy $m_1 = 1$, a R oznacza atom wodoru, działa się tlenkiem etylenu lub propylenu, przy czym podane symbole mają znaczenie, jak wyżej albo też na zdolny do reakcji ester, o wzorze ogólnym 10, działa się alkoholem o wzorze ogólnym: $HO - (C_n H_{2n} O)_m R$ i ewentualnie w celu otrzymania związków, w których R oznacza resztę acylową, acyluje się alkohol o wzorze ogólnym wyżej podany, w którym R oznacza atom wodoru albo też ewentualnie otrzymane pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, przeprowadza się pod działaniem kwasów w ich sole, lub pod działaniem estrów zdolnych do reakcji w czwartorzędowe pochodne amoniowe.

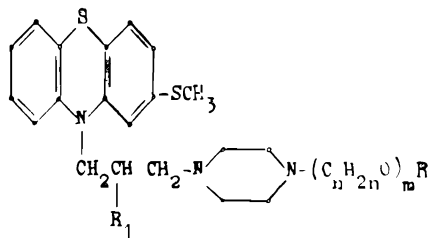
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że

jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 1$ i $m = 2$.

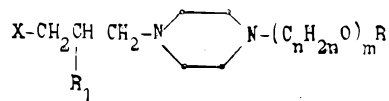
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
5. Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, znamienna tym, że fenotiazynę, o wzorze ogólnym 6, w którym symbole mają znaczenie, jak wyżej, ogrzewa się aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla.
6. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 1$ i $m = 2$.
7. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
8. Sposób według zastrz. 5, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
9. Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, znamienna tym, że cyklizuje się pochodną o wzorze 9, w którym H_2 oznacza atom chlorowca, jedna z reszt R_1 i R_2 oznacza wodór, a druga resztę metylotio, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.
10. Sposób według zastrz. 9, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 1$ i $m = 2$.
11. Sposób według zastrz. 9, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
12. Sposób według zastrz. 9, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.

Société des Usines Chimiques
Rhône - Poulenc

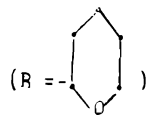
Zastępca: inż. Józef Fellner
rzecznik patentowy



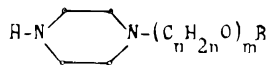
WZOR 1



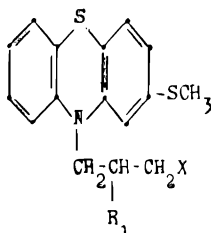
WZOR 2



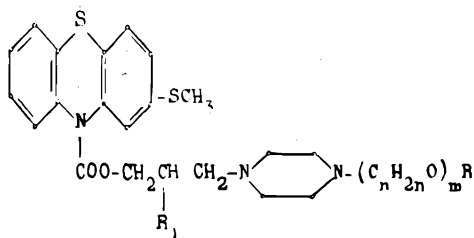
WZOR 3



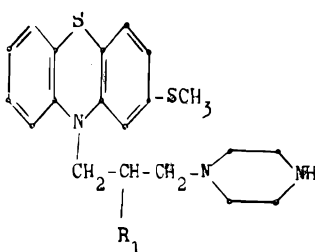
WZOR 4



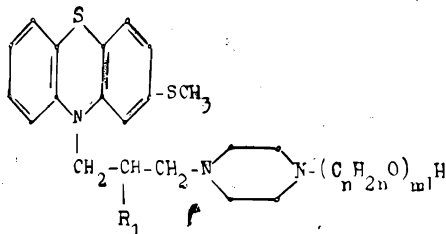
WZOR 5



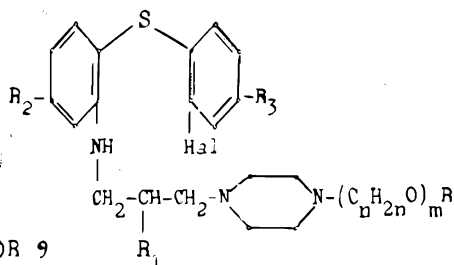
WZOR 6



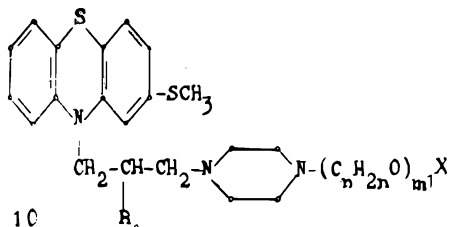
WZOR 7



WZOR 8



WZOR 9



WZOR 10