



CO4d 93/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42316

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône – Poulenc

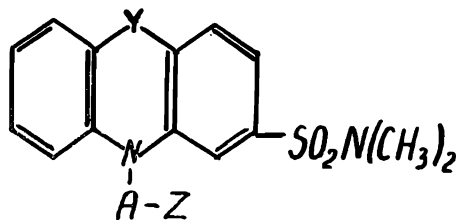
Paryż Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 28 czerwca 1957 r.

Pierwszeństwo: 1 sierpnia 1956 r. dla zastrz. 1-8 i 10; 18 grudnia 1956 r. dla zastrz. 9. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym:



ich soli z kwasami nieszkodliwymi dla zdrowia i ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych. Jako kwasy nieszkodliwe dla zdrowia można wymienić kwasy: solny, fosforowy, azotowy, siarkowy, maleinowy, fumarowy, winowy, szczawiowy, metanosulfonowy, etanodwusulfo-

nowy. Czwartorzędowymi solami aminowymi są np. chloro-, bromo- lub jodometylany i -etylany, chloro- i bromobenzylany i -allilany.

W powyższym wzorze Y oznacza atom siarki lub rodnik SO albo SO₂. Z oznacza bądź rodnik jedno- bądź dwualkiloaminowy, w którym reszty alkilowe zawierają 1–5 atomów węgla, jak np. rodniki dwuetyloamino-, dwumetyloamino-, dwupropylamino-, metyloetyloamino-, etylopropylamino- albo resztę aminy pierścieniowej niearomatycznej, takiej jak rodnik piperolidynowy, piperidynowy, morfolinowy, piperazynowy, 4-alkilopiperazynowy, 4-hydroksyal- kilopiperazynowy, albo podobne reszty heterocykliczne. A oznacza rodnik węglowodorowy alifatyczny o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2–5 atomów węgla, podstawiony lub niepodstawiony przez rodnik -B-Z', B oznacza wiązanie pojedyncze albo resztę metylenową, a Z' oznacza jeden z rodników z tej samej

grupy co Z, przy czym atomy azotu pierścienia fenotiazynowego i reszty Z są oddzielone od siebie przez co najmniej 2 atomy węgla.

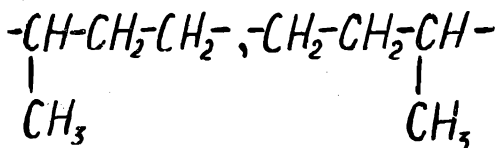
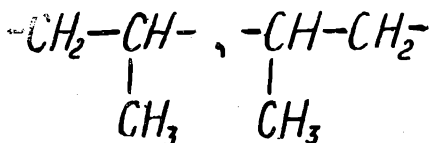
Te produkty można otrzymywać według wynalazku następującymi metodami:

1. Działanie zdolnego do reakcji estru aminoalkoholu o wzorze $X-A-Z$ (X = atom chlorowca albo reszta estru siarkowego lub sulfonowego) lub jego soli, na 3-dwumetylosulfamidofenotiazynę.

Reakcję można przeprowadzać w rozpuszczalniku albo bez rozpuszczalnika w obecności czynnika kondensującego lub bez tego czynnika.

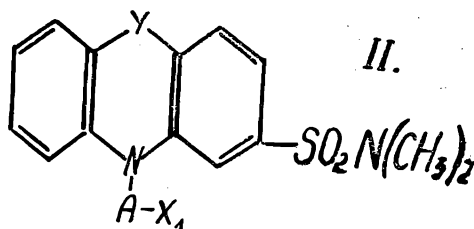
Korzystnym jest stosowanie rozpuszczalnika z grupy węglowodorów aromatycznych (np. toluen lub ksylen) w obecności czynnika kondensującego, najlepiej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takich jak np. chlorki, amidki, tlenki, alkoholany, alkilo- lub arylometale), zwłaszcza sodu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego wodoru litowego, trzeciorzędowego butylanu sodowego, butylolitu i fenylo-litu. Najlepiej jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Korzystnie jest stosować haloidek aminoalkoholu w postaci wolnej zasady w roztworze, np. w benzenie, w toluenie lub w ksylenie i dodawać go do mieszaniny, w której fenotiazyna może występować co najmniej częściowo w postaci soli alkalicznej. Reakcja może również zajść przy zastosowaniu soli haloideku aminoalkoholu, lecz w tym przypadku trzeba naturalnie wziąć większą ilość czynnika kondensującego do zobojętniania kwasu zastosowanej soli.

W przypadku gdy dwuwartościowy rod-nik alifatyczny $-A-$ oznacza łańcuch rozgałęziony, niesymetryczny, np.:



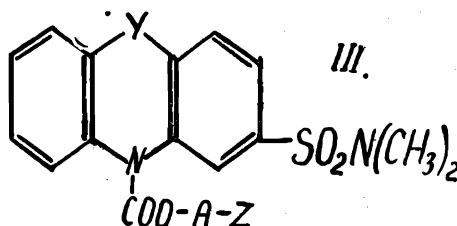
może zachodzić przegrupowanie w trakcie reakcji. To przegrupowanie jest analogiczne do tego, które ma miejsce przy otrzymywaniu prometazyny przez kondensację dwumetyloaminochlorowcopropanu z fenotiazyną. [Charpentier. C. R. Ac. des. Sc. 225, 306 (1947)]. Niezależnie czy wychodzi się z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu, czy z 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu, otrzymuje się zawsze tę samą mieszaninę końcową, w której prometazyna znajduje się w ilości przeważającej.

2. Działanie aminy o wzorze ogólnym $H-Z$ na ester zdolny do reakcji, o wzorze ogólnym:



w którym X_1 oznacza resztę zdolnego do reakcji estru taką, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego.

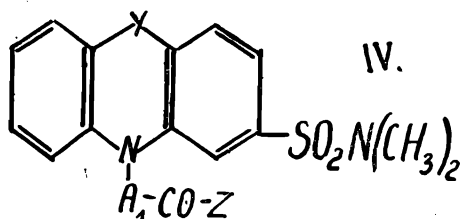
3. Ogrzewanie w temperaturze wyższej od 100°C , najkorzystniej w temperaturze $150\text{--}220^\circ\text{C}$, 10-fenotiazynylokarboskylanu aminoalkoholu o wzorze ogólnym:



aż do zaprzestania wydzielania się dwutlen-jak np. chinolina lub słabe zasady.

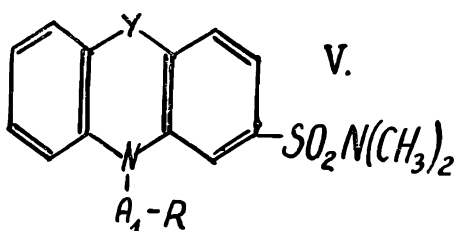
rozpuszczalnika albo w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak dwufenyl, tlenek dwu-fenyli, chlorowany węglowódz aromatyczny albo w klasycznym rozpuszczalniku stosowanym do odkarboksyłowywania takim, jak np. chinolina lub słabe zasady.

4. Alkilowanie znanymi metodami odpowied-nich amin pierwszo- lub drugorzędowych.
5. Redukcja, np. za pomocą wodoru litowego i glinowego, amidów o wzorze ogólnym:



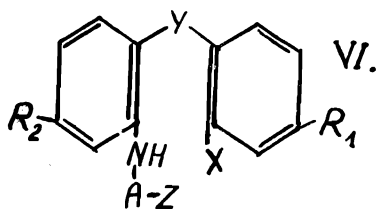
w którym A_1 oznacza taką resztę, że $-A_1-CH_2- = A$.

6. Redukcja w obecności aminy o wzorze ogólnym $H-Z$ pochodnej o wzorze ogólnym:



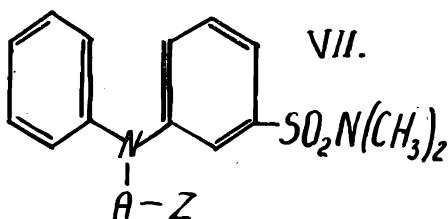
w którym R_1 oznacza rodnik formylo- lub cyjano-, a A , posiada znaczenie jak wyżej.

7. Cyklizacja — najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, takich jak formamidy lub acetoamidy, albo w dwumetyloanilinie, w obecności czynnika kondensującego (wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego) i ewentualnie katalizatora takiego, jak sproszkowana miedź — pochodnej o wzorze ogólnym:



w którym symbole R_1 i R_2 oznaczają jeden — atom wodoru, a drugi — rodnik dwumetylosulfamidowy, a inne symbole mają znaczenie jak wyżej:

8. Cyklizacja za pomocą siarki lub jednej z jej pochodnych dwufenyloaminy o wzorze ogólnym:

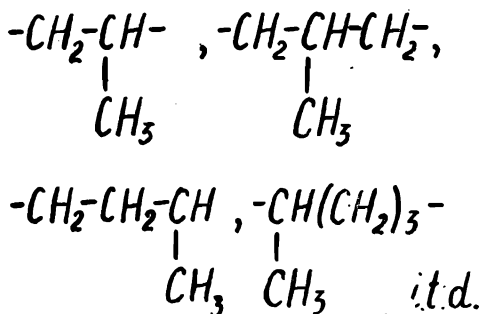


Siarka może być stosowana w stanie wolnym (np. kwiat siarkowy) albo w chwili powstawania (np. tiosiarczan). Jako pochodne siarki można stosować chlorowcopochodne. Jako katalizator może być użyty np. jod w małej ilości.

9. W przypadku związków, w których Z oznacza resztę 4-acylohydroksyalkilopiperazynową, acylowanie znanymi metodami odpowiednich pochodnych 4-hydroksyalkilopiperazynowych.

10. W przypadku pochodnych, w których Y oznacza resztę SO lub SO_2 , utlenianie znanymi sposobami odpowiednich pochodnych, w których $Y = S$.

Niektóre z pochodnych fenotiazyny, które stanowią przedmiot wynalazku (np. te w których A oznacza rozgałęziony łańcuch:



posiadają asymetryczny atom węgla i mogą występować w postaci racemicznej albo optycznie czynnej. Pochodne optycznie czynne można otrzymać metodami opisanymi wyżej, wychodząc z substancji wyjściowych optycznie czynnych. Można je również otrzymać wychodząc z produktów racemicznych odpowiadających wzorowi ogólnemu (I) przez rozdzielanie na izomery optycznie czynne.

Te nowe pochodne posiadają właściwości farmakodynamiczne bardzo cenne, w szczególności silnie działają na centralny system nerwowy, wskutek czego można je stosować jako środki neuroleptyczne, jako środki zwiększające dzia-

lanie środków stosowanych do narkozy (np. ha-kso-barbitalu i eteru) i do znieczuleń (np. mor-finy), jako środki przeciw torsjom. Pewne z nich wykazują również działanie spasmoli-tyczne, hypotoniczne albo antyhistaminowe.

Przytoczone niżej przykłady, nieograniczające wynalazku, wyjaśniają jak można go stosować w praktyce. Temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. Ogrzewa się w ciągu jednej godziny pod chłodnicą zwrotną roztwór 8 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny w 150 cm³ bezwodnego ksyleny z 1,2 g amidku sodowego, po czym dodaje się roztwór 3,52 g 3-dwumetylo-amino-2-metylo-1-chloropropanu w 10 cm³ bez-wodnego ksyleny i ogrzewa dalej pod chłodnicą zwrotną przez 21 godzin. Po oziębieniu otrzy-maną zawiesinę wytrząsa się ze 150 cm³ wody i 75 cm³ eteru, następnie produkty zasadowe wyciąga się kilkakrotnie rozcieńczonym kwa-sem siarkowym.

Po zalkalizowaniu zebranych razem kwaśnych roztworów za pomocą ługu sodowego ($d = 1,33$), zasadę ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Ze-brane razem roztwory eterowe przemywa się wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po od-parowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 10 g surowej oleistej zasady. Po chromatografii tej zasady na tlenku glinowym i dodaniu roztworu eterowego chloro-wodoru do roztworu zasady w acetonie, otrzymu-je się w końcu, po przekrystalizowaniu produk-tu w etanolu 2,5 g chlorowodoru 3-dwumetylo-sulfamido-10- (3-dwumetyloamino-2-metylopro-pylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 236°C.

3-dwumetylosulfamidofenotiazynę (o tempera-turze topnienia 174°C) można otrzymać przez cyklizację siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-dwume-tylosulfamido-dwufenylu (temperatura topnie-nia 140°C), otrzymanego przez redukcję żelazem i kwasem octowym siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-dwumetylosulfamido-dwufenylu. Ten ostatni można otrzymać za pomocą reakcji Sandmeyera z siarczku 2-amino-2'-nitro-4'-dwumetylosulfa-mido-dwufenylu (temperatura topnienia 163°C) jako produktu wyjściowego.

Przykład II. Ogrzewa się w ciągu 1 go-dziny pod chłodnicą zwrotną roztwór 5 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny w 100 cm³ bezwodnego ksyleny z 0,67 g amidku sodowego, następnie dodaje się roztwór 1,98 g 3-dwumety-loamino-1-chloropropanu w 20 cm³ bezwodnego ksyleny i ogrzewa się dalej w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Po przeprowadzeniu operacji takich jak po-dano w przykładzie I, otrzymuje się 3,4 g suro-wej, oleistej zasady.

Przez dodanie roztworu etanolowego bezwod-nego kwasu szczawowego do roztworu etanolo-wego tej zasady otrzymuje się po przekrystalizowa-niu w etanolu, 2,4 g kwaśnego szczawianu 3-dwumetylosulfamido-10- (3'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyny, o temperaturze topnie-nia = 195°C.

Przykład III. Wychodząc z 5 g 3-dwu-metylosulfamidofenotiazyny, lecz stosując 3,2 g 3-4'-metylopiperazynylo-1-chloropropanu i prze-prowadzając wszystkie operacje, jak w przykła-dzie II, otrzymuje się 2,5 g surowej oleistej zasa-dy. Przez dodanie etanolowego roztworu kwasu fumarowego do etanolowego roztworu tej zasady, otrzymuje się 2,6 g kwaśnego fumaranu 3-dwu-metylosulfamido-10- [3'-(4"-metylopiperazynylo)-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnie-nia 182°C. Zasada przekrystalizowana w octa-nie etylowym topnieje w temperaturę około 140°C.

Przykład IV. Ogrzewa się w ciągu 3 go-dzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 15,3 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny w 200 cm³ bez-wodnego ksyleny z 4 g amidku sodowego, na-stępnie dodaje się roztwór 10,9 g 3-(4'-etylopi-perazynylo)-chloropropanu w 75 cm³ bezwodne-go ksyleny i ogrzewa dalej w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu otrzymaną zawiesinę wytrząsa się ze 100 cm³ wody i 50 cm³ chloroformu. Oddziela się warstwę wod-ną i produkty zasadowe ekstrahuje się z war-stwy cieczy organicznej za pomocą rozcieńczo-nego kwasu siarkowego. Warstwę chloroformo-wą usuwa się. Po zalkalizowaniu zebranych kwaśnych roztworów za pomocą ługu sodowego ($d = 1,33$) zasadę ekstrahuje się chloroformem, następnie przemywa roztwór chloroformowy wodą i suszy nad odwodnionym węglanem po-tasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 14,8 g surowej, żywicowatej zasady, którą traktuje się 10 cm³ wrzącego eteru. Otrzymane kryształy przekrystalizowuje się w izopropanolu, otrzy-mując 6,7 g 3-dwumetylosulfamido-10-[3'-4"-etylopiperazynylo)-propylo]-fenotiazyny, o tem-peraturze topnienia 112°C.

Przykład V. Ogrzewa się przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną roztwór 10 g 3-dwume-tylosulfamidofenotiazyny w 100 cm³ ksyleny z 1,5 g amidku sodowego, następnie dodaje się roztwór 4,4 g 1-dwumetylo-2-chloropropanu w 30 cm³ bezwodnego ksyleny. Ogrzewanie pod

chłodnicą zwrotną prowadzi się dalej przez cztery godziny. Po oziębieniu otrzymaną zawieszinę wytrząsa się z 50 cm³ wody i 30 cm³ eteru. Oddziela się warstwę wodną, a produkty zasadowe ekstrahuje się 10% kwasem solnym z warstwy organicznej. Warstwę ksylenową usuwa się. Po zalkalizowaniu zebranych razem kwaśnych roztworów za pomocą węgla sodowego, zasadę ekstrahuje się chloroformem, następnie roztwór chloroformowy przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 9,7 g surowej, żywcowatej zasady.

Przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego do zasady rozpuszczonej w izopropanolu i przekrystalizowanie otrzymanej soli w bezwodnym etanolu, otrzymuje się 2,1 g chlorowodoru 3-dwumetylosulfamido-10- (2'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 214°C z rozkładem.

Przykład VI. Wychodząc z 10,7 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny i 5,65 g 3-pirolidyno-1-chloropropanu i przeprowadzając operację tak, jak w przykładzie V, otrzymuje się 7,8 g surowej, oleistej zasady. Przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru do acetonowego roztworu tej zasady i przekrystalizowanie otrzymanej soli w acetonie, otrzymuje się 3,3 g chlorowodoru 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-pirolidynopropyl)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 140°C (z rozkładem).

Przykład VII. Wychodząc z 12,25 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny i 7,2 g 3-morfolino-1-chloropropanu i przeprowadzając wszystkie operacje tak, jak w przykładzie VI, otrzymuje się 9,8 g surowej, oleistej zasady. Przez dodanie etanolowego roztworu kwasu szczawiowego do etanolowego roztworu tej zasady i przekrystalizowanie otrzymanej soli z wodnego metanolu, otrzymuje się 5,3 g obojętnego szczawianu 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-morfolinopropyl)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 215°C (z rozkładem).

Przykład VIII. Ogrzewa się przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną roztwór 15 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny w 200 cm³ bezwodnego ksylenu z 2,46 g amidku sodowego, następnie dodaje się roztwór 10,3 g 3-(4'-metylopiperazylo)-2-metylo-1-chloropropanu w 50 cm³ bezwodnego ksylenu i ogrzewa dalej pod chłodnicą zwrotną przez 19 godzin. Po oziębieniu otrzymaną zawieszinę wytrząsa się ze 150 cm³ wody i 50 cm³ chloroformu. Oddziela się warstwę wodną, a produkty zasadowe, znajdujące

się w warstwie cieczy organicznej, ekstrahuje się rozcieńczonym kwasem siarkowym. Warstwę chloroformową usuwa się, a zebrane razem wodne roztwory kwaśne alkaliczuje się za pomocą ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę ekstrahuje się chloroformem, następnie roztwór chloroformowy przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 12,2 g surowej, krystalicznej zasady, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie w izopropanolu. Otrzymuje się w rezultacie 6,6 g 3-dwumetylosulfamido-10-[3'-(4'-metylopiperazylo)-2'-metylopropyl]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 150°C.

Przykład IX. Ogrzewa się w temperaturze 110°C przez 2 godziny 14,7 g 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-tosylooksypropyl)-fenotiazyny w roztworze 210 cm³ bezwodnego toluenu z 8 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazylo. Po oziębieniu otrzymaną krystaliczną zawieszinę rozcieńcza się 100 cm³ eteru i przemywa kilkakrotnie wodą.

Po oddzieleniu warstwy wodnej ekstrahuje się produkty zasadowe, znajdujące się w warstwie organicznej, 10%-owym kwasem siarkowym. Warstwę organicznej cieczy usuwa się, a kwaśne roztwory wodne zebrane razem alkaliczuje się ługiem sodowym ($d = 1,33$). Otrzymaną zasadę ekstrahuje się parokrotnie chloroformem. Następnie roztwór chloroformowy przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 8,3 g surowej żywcowatej zasady, którą oczyszcza się po rozpuszczeniu w mieszaninie benzenu z cykloheksanem, przeprowadzając ją przez kolumnę z tlenkiem glinowym. Eluując mieszaninę benzenu z octanem etylowym i odparowując eluaty uzyskuje się 5,17 g żywicy żółto-pomarańczowej. Po rozpuszczeniu w bezwodnym etanolu i dodaniu kwasu metanosulfonowego otrzymuje się 13,8 g bismetanosulfonianu 3-dwumetylosulfamido-10-[3'-(4'-hydroksyetylopiperazylo)-propyl]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 218–219°C.

3-dwumetylosulfamido-10-(3'-tosylooksypropyl)-fenotiazynę, służącą jako produkt wyjściowy, można otrzymać przez kondensację w pirydynie, w temperaturze 0°C chlorku tosylu z 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-hydroksypropyl)-fenotiazyną, którą otrzymuje się przez hydrolizę kwaśną 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-ceterohydropiranylooksypropyl)-fenotiazyny. Tę ostatnią wreszcie otrzymuje się przez kon-

densację we wrzącym ksylenie, w obecności amidku sodowego, 3-czterohydropiranyloksy-1-chloropropanu z 3-dwumetylosulfamidofenotiazyną.

Przykład X. Ogrzewa się w autoklawie, w temperaturze 110°C, przez 4 godziny, 5,2 g 3-dwumetylosulfamido-10- (3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny w 100 cm³ bezwodnego toluenu z 3,1 g bezwodnej metyloaminy. Po oziębieniu, otrzymaną krystaliczną zawieszinę rozcieńcza się w 25 cm³ eteru i przemywa kilkakrotnie wodą. Po oddzieleniu warstwy wodnej, ekstrahuje się produkty zasadowe, znajdujące się w warstwie cieczy organicznej, 10%-owym kwasem solnym. Oddziela się warstwę organiczną, a zebrane razem kwaśne roztwory wodne alkalizuje się węglanem sodowym. Otrzymaną zasadę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem.

Następnie roztwór chloroformowy przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3,2 g surowej, oleistej zasady.

Przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze do acetonowego roztworu zasady otrzymuje się 2,3 g chlorowodoru 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-metyloaminopropylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 151°C (z rozkładem).

Przykład XI. Przeprowadzając operację jak w przykładzie X, lecz stosując jako produkt wyjściowy 5,2 g 3-dwumetylosulfamidofenotiazyny i 3 g 1-(γ-hydroksypropylo)-piperazyny, otrzymuje się 3,4 g surowej, żywcowatej zasady, którą krystalizuje się w mieszaninie etanolu z eterem. Otrzymuje się 2,4 g 3-dwumetylosulfamido-10- [3'- (4"-γ-hydroksylopropylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia w 139°C.

Przykład XII. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez półtorej godziny, 1,6 g 3-dwumetylosulfamido-10- [3'- (4"-hydroksyetylo-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny z 2 cm³ bezwodnego octowego i 15 cm³ pirydyny.

Po odparowaniu w próżni rozpuszczalnika otrzymaną żywicę rozpuszcza się w 20 cm³ chloroformu i otrzymany roztwór przemywa 20 cm³ wody, zawierającymi 1 g węglanu potasowego. Po dwukrotnej ekstrakcji chloroformem wodnej alkalicznej cieczy, zbiera się razem roztwory chloroformowe i przemywa je kilkakrotnie wodą. Następnie suszy się ten roztwór nad odwodnionym węglanem potasowym i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1,85 g surowej, żywcowatej zasady. Przez dodanie kwasu maleinowego do

etanolowego roztworu tej zasady otrzymuje się 2 g kwaśnego maleinianu 3-dwumetylosulfamido-10-[3'- (4"-acetoksyetylo-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 180—182°C.

Przykład XIII. Ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 12,4 g 10 — /3-dwumetylosulfamidofenotiazynylo/-karboksylanu 3—/4'-metylo-piperazylo/-propylo w 125 cm³ ortodwuchlorobenzenu. Pod koniec trzeciej godziny ustaje wydzielanie się dwutlenku węgla. Po oziębieniu, rozcieńcza się 100 cm³ eteru i przemywa kilkakrotnie wodą. Produkty zasadowe ekstrahuje się z warstwy cieczy organicznej za pomocą 10%-owego kwasu siarkowego. Zebrane razem otrzymane przez ekstrakcję kwaśne roztwory wodne alkalizuje się ługiem sodowym (d = 1,33) i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Roztwory chloroformowe przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się surową, żywcowatą zasadę, którą ponownie rozpuszcza się w benzenie. Ten benzenowy roztwór przepuszcza się przez kolumnę z tlenkiem glinowym. Po elucji mieszaniną benzenu z octanem etylowym i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 0,8 g 3-dwumetylosulfamido — 10-[3'-/4"-metylo-piperazylo/-propylo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 140°C.

Ester wyjściowy, którego kwaśny dwumaleinian topnieje w temperaturze 188—189°C, można otrzymać przez kondensację w toluenie, pod chłodnicą zwrotną, 3—/4'-metylo-piperazylo/-propylo z chlorkiem kwasu 10—/3-dwumetylosulfamidofenotiazynylo/-karboksylowego w temperaturze topnienia 145°C, otrzymanym przez reakcję fosgeny z 3-dwumetylosulfamidofenotiazyną w toluenie, w obecności pirydyny.

Przykład XIV. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez półtorej godziny 10 g (3-dwumetylosulfamido-10-fenotiazynylo) — karboksylanu 1,3 bis — dwumetyloamino-2-propylo, w roztworze 100 cm³ ortodwuchlorobenzenu. Pod koniec tego okresu czasu, gdy ustanie wydzielanie się dwutlenku węgla, oziębia się roztwór i rozcieńcza 200 cm³ eteru, po czym przemywa się go kilka razy wodą. Następnie ekstrahuje się produkty zasadowe z warstwy cieczy organicznej 10%-owym kwasem solnym. Zebrane razem kwaśne roztwory wodne alkalizuje się za pomocą węglanu sodowego i ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Zebrane roztwory eterowe przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym wę-

lanem potasowym. Przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika otrzymuje się surową zasadę, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie w izopropanolu. Otrzymuje się w ten sposób 4,85 g 3-dwumetylosulfamido-10-2'3'-bis — dwumetyloaminopropylu-fenotiazyny o temperaturze topnienia 133°C.

Ester wyjściowy (dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 213—214°C, z rozkładem) można otrzymać przez kondensację w toluenie, pod chłodnią zwrotną, 1,3-bis — dwumetyloamino-2-propanolu z chlorkiem kwasu (3-dwumetylosulfamido-10-fenotiazynylo)-karboksylowego.

Przykład XV. 3,3 g 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-aminopropylu)-fenotiazyny w roztworze 30 cm³ dioksanu zobojętnia się 9,1 cm³ 1 — normalnego kwasu solnego. Do tego roztworu dodaje się 22 cm³ wodnego 30%-owego roztworu formaldehydu i 0,2 g tlenku platyny. Następnie miesza się pod stałym ciśnieniem wodoru w pokojowej temperaturze, przez 48 godzin. Po usunięciu platyny przez odsączenie i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnika, na pozostałość działa się 50 cm³ 1 — normalnego kwasu solnego.

Części nierozpuszczalne odfiltrowuje się, a przesącz alkalinizuje węglanem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Następnie wyciąg chloroformowy suszy się nad odwodnionym siarczanem sodowym i odpedza chloroform pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 0,4 g 3-dwumetylosulfamido-10 — (3'-dwumetyloaminopropylu)-fenotiazyny, której metanosulfonian topnieje w temperaturze 172°C.

Przykład XVI. Rozpuszcza się 7,2 g 3-dwumetylosulfamido-10 — (2'-cyjanoetylo)-fenotiazyny (o temperaturze topnienia 143°C) w 100 cm³ etanolu, następnie dodaje się 10 g dwumetyloaminy i 15 g katalizatora (zawierającego 10% palladu na siarczanie barowym).

Mieszaninę miesza się pod ciśnieniem wodoru 2—3 kg/cm²; aż do zakończenia absorpcji wodoru. Następnie odfiltrowuje się katalizator, odparowuje etanol i przeprowadza pozostałość do eteru. Z roztworu eterowego ekstrahuje się produkt rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę wodną alkalinizuje się węglanem sodowym i wydzielony olej ekstrahuje chloroformem. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 3 g 3-dwumetylosulfamido — (3'-dwumetyloaminopropylu) — fenotiazyny, której metanosulfonian topnieje w temperaturze 172°C.

Przykład XVII. 10 g 3-dwumetylosulfamido-10-(2'-cyjanoetylo)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 143°C w roztworze 90 cm³

etanolu, redukuje się w ciągu 24 godzin pod ciśnieniem 30 atmosfer wodoru, w temperaturze 50°C, w obecności 1 g niklu Raney'a i 3,5 g amoniaku. Po skończonej absorpcji przesącza się roztwór alkoholowy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany żywcowaty produkt rozpuszcza się w mieszaninie benzenu z cykloheksanem, a następnie przepuszcza przez kolumnę z zasadowym tlenkiem glinowym. Po kolejnych eluacjach mieszaniną benzenu z cykloheksanem, czystym benzenem i mieszaniną benzenu z octanem etylowym, eluaty otrzymane przy użyciu ostatniej mieszaniny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 4,8 g surowej, żywcowatej zasady.

Przez dodanie kwasu szczawiowego w roztworze etanolowym do etanolowego roztworu zasady i przekrystalizowanie otrzymanej soli w wodnym etanolu, otrzymuje się 1,94 g szczawianu 3-dwumetylosulfamido-10-(3'-aminopropylu)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 205°C.

3-dwumetylosulfamido-10-(2'-cyjanoetylo)-fenotiazynę można otrzymać sposobem podanym przez Smith'a. J. Org. Chem. 15,1129 (1950), przez przyłączenie nitrylu akrylowego do 3-dwumetylosulfamido-fenotiazyny.

Przykład XVIII. 8,1 g siarczku 2-bromo-2'-(3"-dwumetyloamino - 2"-metylopropylu)-amino-4'- dwumetylosulfamido- dwufenylu w roztworze 50 cm³ dwumetylo-formamidu, ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin z 2,5 g suchego węglanu potasowego i 0,2 g sproszkowanej miedzi. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się całkowicie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 180 cm³ wody i 120 cm³ chloroformu. Oddziela się warstwę wodną, a produkty zasadowe ekstrahuje z warstwy organicznej 10%-owym kwasem solnym. Warstwę chloroformową odrzuca się. Zebrane razem kwaśne roztwory alkalinizuje się węglanem potasowym i wydzieloną zasadę ekstrahuje parokrotnie eterem. Wyciągi eterowe przemycza się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1,05 g surowej, żywcowatej zasady, którą oczyszcza się przez rozpuszczenie w mieszaninie równych części benzenu i cykloheksanu i przepuszczenie przez kolumnę z tlenkiem glinowym. Po eluacji mieszaniną o tym samym składzie i odparowaniu eluatów otrzymuje się 0,53 g żywcowatej zasady. Przez rozpuszczenie w octanie etylowym i wytrącenia za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego,

otrzymuje się chlorowoderek 3-dwumetylosulfamido-10- (3'-dwumetylo-amino-2'metylopropylo)-fenotiazyny, który można przekrystalizować w etanolu (temperatura topnienia 235—235°C).

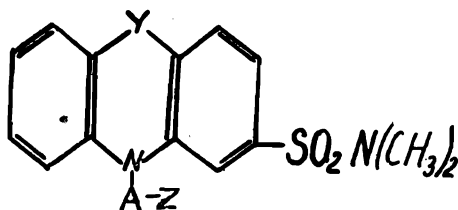
Odpowiedni pikrynian topnieje w temperaturze 187—188°C.

Siarczek 2-bromo-2'-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-amino-4'-dwumetylosulfamido-dwufenylu można otrzymać przez kondensację 3-dwumetyloamino-2-metylo-1-chloropropanu z siarczkiem 2-bromo-2'-amino-4'-dwumetylosulfamido-dwufenylu w ksylenie, pod chłodnicą zwrotną w obecności amidku sodowego.

Przykład XIX. Na 20 g 3-dwumetylosulfamido-10- [3'- (4"-metylo-1"-piperazylo-propylo)-fenotiazyny w roztworze 150 cm³ kwasu octowego, działa się w temperaturze 10°C 4,5 g 34%-owego perhydrolu i 2,48 cm³ kwasu siarkowego w 44 cm³ kwasu octowego. Roztwór pozostawia się przez 48 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wlewa się go do 1 litra wody, alkalizuje węglanem sodowym i wydzieloną za pomocą ekstrakcji kilkakrotnie chloroformem. Zebrane razem chloroformowe roztwory przemywa się wodą i suszy nad odwodnionym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymany krystaliczny produkt oczyszcza się przez kolejną krystalizację w octanie etylowym i acetonie. Otrzymuje się 9,7 g 3-dwumetylosulfamido-9-okso-10-[3'- (4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, występującej w dwóch postaciach z których jedna topnieje w temperaturze 153°C, a druga w temperaturze 161—162°C.

Zastrzeżenia patentowe

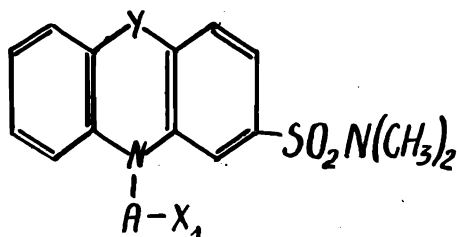
1. Sposób otrzymywania pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze:



w którym Y oznacza siarkę lub rodnik SO albo SO₂ Z — oznacza rodnik jedno- lub dwuaminoaminowy, w którym reszty alkilowe posiadają 1—5 atomów węgla, albo resztę aminy pierścieniowej, niearomatycznej, a A oznacza rodnik węglowodorowy alifa-

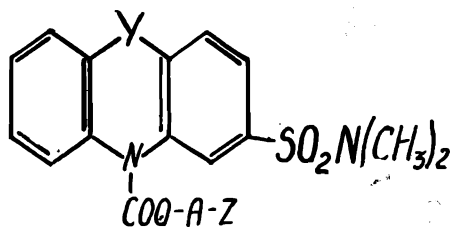
tyczny o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—5 atomów węgla, przy czym A może być ewentualnie podstawiony przez rodnik -B-Z', w którym B oznacza wiązanie pojedyncze albo resztę metylenową, a Z' oznacza jeden z rodników z tej samej grupy co Z, a atomy azotu pierścienia fenotiazynowego i Z są oddzielone od siebie przez co najmniej 2 atomy węgla, jak i ich soli oraz czwartorzędowych pochodnych amoniowych, znamieny tym, że na 3-dwumetylosulfamido-fenotiazynę działa się zdolnym do reakcji estrem amino-alkoholu o ogólnym wzorze X-A-Z, w którym X oznacza atom chlorowca, lub resztę estru siarkowego albo sulfonowego.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że działa się aminą, o wzorze ogólnym H-Z, na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym:



w którym X₁ oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, a inne symbole posiadają znaczenie jak wyżej.

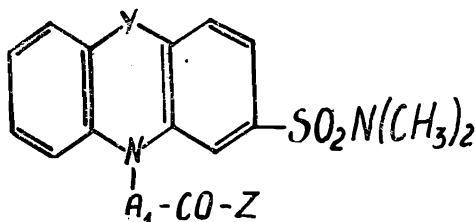
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:



w którym podane symbole posiadają znaczenie jak wyżej, ogrzewa się aż do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla.

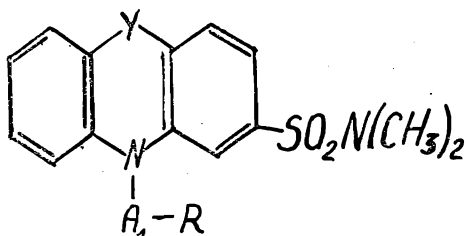
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że odpowiednie pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy alkiluje się znanymi metodami.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że redukuje się aminy o ogólnym wzorze:



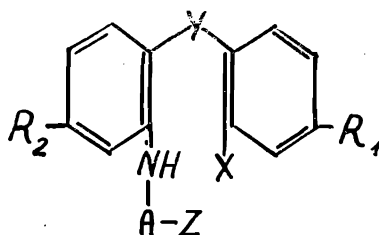
w którym A_1 oznacza taką resztę, że $-A_1-CH_2- = A$ a pozostałe symbole posiadają znaczenie jak wyżej.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:



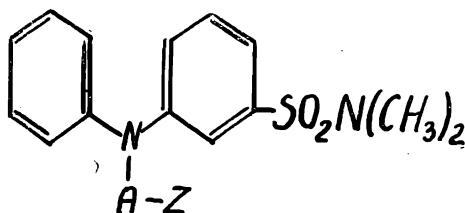
przy czym R — oznacza rodnik formylo- lub cyjano-, redukuje się w obecności aminy o wzorze ogólnym $H-Z$, a pozostałe symbole mają znaczenie jak wyżej.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że cyklizuje się pochodną o wzorze ogólnym:



w którym R_1 i R_2 oznaczają: jeden atom wodoru, a drugi — rodnik dwumetylosulfamidowy, a inne symbole mają znaczenie jak wyżej:

8. Odmiana sposobu, według zastrz. 1, znamienna tym, że cyklizuje się za pomocą siarki lub jednej z jej pochodnych dwufenyloaminę o wzorze ogólnym:



9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w celu otrzymania pochodnych, w których ogólnym wzorze Z oznacza resztę 4-acylohydroksyalkilopiperazynową, acyluje się odpowiednie pochodne 4-hydroksyalkilopiperazynowe.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w celu otrzymania pochodnych, w których ogólnym wzorze Y oznacza resztę SO lub SO_2 , utlenia się odpowiednie pochodne, w których Y oznacza siarkę.

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych