

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51397

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 4

Zgłoszono: 16. VII. 1963 (P 102 170)

Pierwszeństwo: 19. VII. 1962 dla zastrz. 1, 2
23. X. 1962 dla zastrz. 3
Szwajcaria

MKP C 07 d

93/14

Opublikowano: 30. VIII. 1967

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jany Renz, dr Jean-Pierre Bourquin,
dr Hans Winkler, dr Conrad Brüscheiler,
dr Gustav Schwarb

Właściciel patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

1

Stwierdzono, że można uzyskać nowe pochodne fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla przez cyklizację pochodnych siarczku dwufenylu o wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, Hal oznacza chlor, brom lub jod, a R_1 ma wyżej podane znaczenie.

W tym celu według wynalazku ogrzewa się przez dłuższy czas pochodną siarczku dwufenylu o ogólnym wzorze 2 w rozpuszczalniku takim jak dwuchlorobenzen, dekalina, dwumetyloformamid itp. w obecności alkalicznego środka kondensującego, na przykład węglanów lub wodorotlenków metali alkalicznych i ewentualnie małych ilości sproszkowanej miedzi. Po skończonej reakcji mieszaninę reakcyjną sączy się. W przypadku użycia rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą, przesącza ekstrahuje się wprost rozcieńczonym kwasem mineralnym lub organicznym. W przypadku użycia rozpuszczalnika mieszającego się z wodą przesącza odparowuje się wpraw w próżni, po czym pozostałość rozpuszcza w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, dopiero po tym ekstrahuje kwasem. Otrzymane nowe substancje wytrąca się z kwaśnego wyciągu, zwłaszcza wodorotlenkiem, węglanem lub kwaśnym węglanem sodowym albo potasowym, lub amoniakiem i jeśli się wytrącają jako ciała stałe, odsącza się je, w przeciwnym wypadku przeprowadza do benzenu lub do innego nie

2

mieszającego się z wodą rozpuszczalnika, który z kolei usuwa się przez odparowanie.

Otrzymane zasady można oczyścić przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub przez destylację w wysokiej próżni, a następnie ewentualnie przeprowadza w sole za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów lub przy użyciu 8-chloroteofiliny.

Otrzymane sposobem według wynalazku zasadowe pochodne fenotiazyny są w temperaturze pokojowej oleiste lub krystaliczne i tworzą z kwasami oraz z 8-chloroteofiliną krystaliczne, trwałe sole. Posiadają one wartościowe farmakodynamiczne właściwości jak na przykład zdolność potęgowania efektu leków o działaniu narkotycznym, hypnotycznym lub analgetycznym. W związku z tym działają przy schorzeniach psychicznych porażająco na układ nerwowy i uspokajająco, można je także stosować jako środki przygotowujące do narkozy. Związki o ogólnym wzorze 1 mają także właściwości katalaptyczne na podstawie których można je stosować w psychiatrii jako silne środki o właściwościach leczniczych i zmniejszających stany pobudzenia motorycznego. Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2 są również nowe. Można je otrzymać przez kondensację związków o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza wodór lub niższą grupę acylową, Hal oznacza chlor, brom lub jod, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, z pochodnymi piperydyny o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 oz-

nacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a Y — chlor lub brom.

Kondensację korzystnie prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku takim jak toluen, ksylen itp. w obecności alkalicznego środka kondensującego w podwyższonej temperaturze. Po ukończonej reakcji wytrząsa się mieszaninę poreakcyjną z wodą, a następnie organiczny roztwór ekstrahuje rozcieńczonymi kwasami mineralnymi lub organicznymi. Z warstwy wodnej wytrąca się otrzymana zasade działaniem ługów lub amoniaku.

Wytrąconą zasadę przeprowadza się do rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą na przykład do benzenu i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem oczyszcza się otrzymaną zasadę przez krystalizację lub destylację w wysokiej próżni, ewentualnie przeprowadza z odpowiednimi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi w sole. Jeżeli użyje się związku o wzorze 3, w którym R₃ oznacza niższą grupę acylową, wtedy trzeba produkt kondensacji jeszcze przedtem, nim nastąpi dalsza reakcja chemiczna, poddać jeżeli to już w czasie kondensacji nie nastąpiło — odacetylowaniu, co można osiągnąć przez ogrzewanie do wrzenia z wodnym roztworem kwasu mineralnego lub z roztworem wodorotlenku metali alkalicznych w wyższym alkoholu. Siarczki dwufenylowe o ogólnym wzorze 2 także działają spazmolitycznie, niektóre związki działają sparmolitycznie na wyizolowane jelito świnki morskiej kilkakrotnie silniej niż papaweryna.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jednak jego zakresu. Dane temperaturowe wyrażono w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia są skorygowane.

Przykład I 3-metylosulfonylo-10-[2'-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna.

a) siarczek 2-bromo-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-amino-4'-metylosulfonyłodwufenylowy.

50 g siarczku 2-bromo-2'-acetamino-4'-metylosulfonyłodwufenylu (temperatura topnienia 151—153°, sporządzonego drogą acetylacji siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-metylosulfonyłodwufenylowego, o temperaturze topnienia 125—127°) i 5,85 g drobno sproszkowanego amidku sodowego w 200 cm³ ksylenu absolutnego ogrzewa się, mieszając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 1 godzinę na łaźni olejowej o temperaturze 180°. Nie przerywając ogrzewania wkrapla się następnie w ciągu 1 1/2 godziny roztwór 22,1 g 2-(1'-metylopiperydylo-2'')-1-chloroetanu w 25 cm³ absolutnego ksylenu. Po dalszych 5 godzinach ogrzewania mieszaninę reakcyjną oziębia się i po dodaniu 10 g chlorku amonu wytrząsa trzykrotnie z 25 ml wody.

Roztwór ksylenowy ekstrahuje się 450 ml 15% wodnego roztworu kwasu winowego, otrzymany ekstrakt przemywa 150 ml benzenu, po czym dodaje 110 ml stężonego roztworu ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny. Wydzieloną w postaci oleju zasadę przeprowadza się do benzenu użytego w ilości nie przekraczającej 300 ml, ekstrakt benzenowy wymywa 75 mililitrami wody, suszy węglanem potasu, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. 12,6 g su-

chej pozostałości rozpuszcza się w 65 ml absolutnego alkoholu, po czym dodaje alkoholowego roztworu kwasu chlorowodorowego do reakcji kwaśnej wobec wskaźnika kongo.

Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu otrzymuje się czysty chlorowoderek siarczku 2-bromo-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-acetamino-4'-metylosulfonyłodwufenylu o stałej temperaturze topnienia 188—190°. Roztwór 51,3 g chlorowodoru siarczku 2-bromo-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-acetamino-4'-metylosulfonyłodwufenylu w 480 ml 18% wodnego kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia 6 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze topnienia 160°.

Po oziębieniu dodaje się około 250 ml stężonego roztworu ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny, a wydzieloną zasadę ekstrahuje 300 ml benzenu. Roztwór benzenowy wymywa się 100 ml wody, suszy potażem, sączy i odparowuje do sucha. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu suchej pozostałości z acetonu otrzymuje się czysty siarczek 2-bromo-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-amino-4'-metylosulfonyłodwufenylu o stałej temperaturze topnienia 123—125°.

b) 3-metylosulfonylo-10-[2'-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna.

Mieszaninę 20,0 g siarczku 2-bromo-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-amino-4'-metylosulfonyłodwufenylu (temperatura topnienia 123—125°), 11,4 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 0,75 g sproszkowanej miedzi i 200 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się, mieszając pod chłodnicą zwrotną do wrzenia na łaźni olejowej o temperaturze 210° w ciągu 48 godzin.

Po oziębieniu sączy się, a przesącz odparowuje w próżni do sucha. Suchą pozostałość rozpuszcza się w 200 ml benzenu, po czym wytrząsa z 100 ml 15% wodnego roztworu kwasu winowego. Po wymyciu kwaśnego wyciągu 75 ml benzenu alkalizuje się kwaśny wyciąg 25 ml stężonego roztworu ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny, wydzieloną zasadę przeprowadza do 150 ml benzenu, wyciąg benzenowy wymywa 75 ml wody, suszy węglanem potasu, sączy i odparowuje do sucha. Po 3-krotnej krystalizacji suchej pozostałości z acetonu i po dodaniu eteru naftowego otrzymuje się czystą 3-metylosulfonylo-10-[2'-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazynę o temperaturze topnienia 121—123°.

Przykład II 3-etylosulfonylo-10-[2'-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna.

a) siarczek 2-chloro-2'-[2"-(1"-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-amino-4'-etylosulfonyłodwufenylu.

Roztwór 328 g siarczku 2-chloro-2'-amino-4'-etylosulfonyłodwufenylu i 186 g 2-(1'-metylopiperydylo-2'')-1-chloroetanu w 2000 ml toluenu ogrzewa się, mieszając pod chłodnicą zwrotną z odwadniaczem do wrzenia na łaźni olejowej o temperaturze 150° i do wrzącego roztworu dodaje się porcjami w ciągu 1 1/2 godziny 168 g drobno sproszkowanego wodorotlenku potasu. Po dalszych 5 godzinach ogrzewania do wrzenia mieszaninę reakcyjną oziębia się, przemywa 750 ml wody i ekstrahuje

substancje zasadowe 1400 ml 15% wodnego roztworu kwasu winowego.

Po przemyciu otrzymanego ekstraktu 500 ml benzenu, alkalizuje się około 350 ml stężonego roztworu ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny, a wydzieloną zasadę przeprowadza do 1500 ml benzenu, warstwę benzenową przemyciwa 500 ml wody, po czym odparowuje do sucha, a suchą pozostałość przekrystalizowuje z 750 ml acetonu. Po ponownym przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty do analizy siarczek 2-chloro-2'-[2''-(1'''-metylopiperydylo-2''')-etylo-1'']-amino-4'-etylosulfonyłodwufenyloowy o stałej temperaturze topnienia 110—112°.

Stosowany jako substancja wyjściowa siarczek 2-chloro-2'-amino-4'-etylosulfonyłodwufenyloowy otrzymuje się w następujący sposób: z dwusiarczku p, p'-dwuchlorofenyłu rozłożonego działaniem siarczku sodowego otrzymuje się p-chlorotiofenol, który z kolei przez alkilowanie siarczanem dwuetylu przeprowadza się w p-etylomerkaptochlorobenzen (temperatura wrzenia 109—112°/12 mm).

Otrzymany p-etylomerkaptochlorobenzen utlenia się nadtlaniem wodoru w lodowatym kwasie octowym do p-etylosulfonylochlorobenzenu (temperatura topnienia 37—39°), a następnie nitruje. Utworzony 2-chloro-5-etylosulfonylonitrobenzen (temperatura topnienia 98—100°) kondensuje się z solą sodową o-chlorotiofenolu do siarczku 2-chloro-2'-nitro-4'-etylosulfonyłodwufenyloowego (temperatura topnienia 144—146°), który redukuje się z pomocą żelaza i kasu solnego do siarczku 2-chloro-2'-amino-4'-etylosulfonyłodwufenyloowego.

b) 3-etylosulfonylo-10-[2'-(1''-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna.

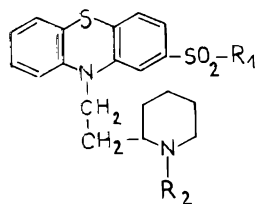
Mieszaninę 100 g siarczku 2-chloro-2'-[2''-(1'''-metylopiperydylo-2''')-etylo-1'']-amino-4'-etylosulfonyłodwufenyloowego (temperatura topnienia 110—112°), 30,5 g mało sproszkowanego węgla potasu, 4 g sproszkowanej miedzi i 1000 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się do wrzenia mieszając pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 210° w ciągu 15 godzin. Po oziębieniu sączy i przesącza odparowuje w próżni do suchości. Suchą pozostałość rozpuszcza się w 400 ml benzenu, po czym roztwór benzenowy wytrząsa z 400 ml 15% wodnego roztworu kwasu winowego.

Otrzymany ekstrakt przemyciwa się 200 ml benzenu, alkalizuje za pomocą 100 ml stężonego roztworu ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny, a wydzieloną zasadę przeprowadza się do 500 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy przemyciwa się 200 ml wody, suszy węglanem potasowym, sączy i odparowuje do sucha. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu suchej pozostałości z acetonu otrzymuje się czystą 3-etylosulfonylo-10-[2'-(1''-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazynę o temperaturze topnienia 105—107°.

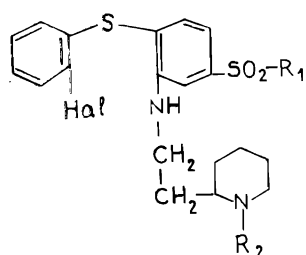
Benzenosulfonian: 14,0 g zasady i 5,85 g kwasu benzenosulfonowego rozpuszcza się w 60 ml wrzącego etanolu absolutnego, a następnie roztwór studzi się. Wykryształizowaną sól przekrystalizowuje się z 60 ml etanolu absolutnego. Otrzymuje się czysty benzenosulfonian 3-etylosulfonylo-10-[2'-(1''-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 147—149°.

Zastrzeżenia patentowe

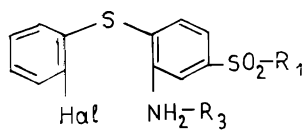
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają grupy alkilowe, o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że poddaje się cyklizacji pochodne siarczków dwufenyłu o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, Hal oznacza chlor, brom lub jod, przez ogrzewanie w organicznym rozpuszczalniku w obecności alkalicznego środka kondensującego i ewentualnie małych ilości sproszkowanej miedzi, po czym utworzony produkt wyosabia się w znany sposób i ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że siarczek 2-bromo-2''-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1'']-amino-4'-metylosulfonyłodwufenyloowy cyklizuje się do 3-metylosulfonylo-10-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyny.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że siarczek 2-chloro-2'-[2''-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1'']-amino-4'-etylosulfonyłodwufenyloowy cyklizuje się do 3-etylosulfonylo-10-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyny.



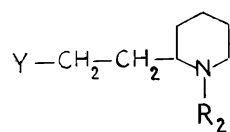
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4