

Opublikowano dnia 15 października 1959 r.

CO7d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 42040

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

Paryż, Francja

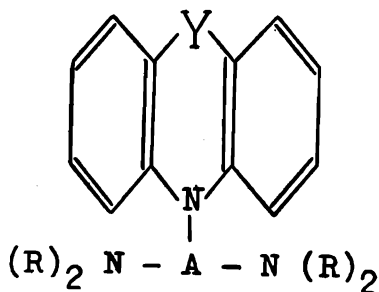
Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent dodatkowy do patentu nr 42038

Patent trwa od dnia 31 lipca 1956 r.

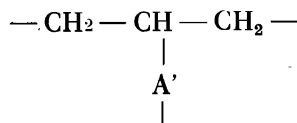
Pierwszeństwo: 22 listopada 1955 r. (Francja).

W patencie nr 42038 opisano sposób otrzymywania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym



ich soli i ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

We wzorze tym Y oznacza atom siarki lub rodnik $-SO-$ lub $-SO_2-$, A oznacza rodnik węglowodorowy trójwartościowy,



przy czym A' oznacza wiązanie pojedyncze lub rodnik węglowodorowy alifatyczny dwuwartościowy zawierający 1—3 atomów węgla. Rozmaite rodniki zawierające azot mogą być dowolnie przyłączone do trzech wolnych wartościowości rodnika A. Rodniki R są identyczne lub różne i oznaczają każdy atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, poza tym rodnik $-N(R)_2$ może oznaczać resztę aminową heterocykliczną pyrrolidynową, piperidynową lub morfolinową.

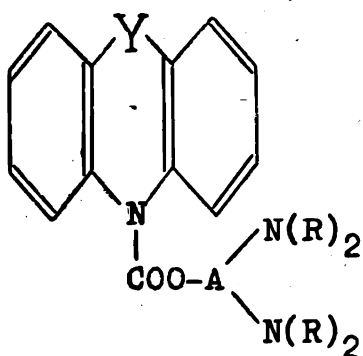
Pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione atomami chlorowca lub niższymi rodnikami alkiłowymi, alkoksyłowymi, arylo-
wymi, aryloksyłowymi, aralkilowymi, aralki-
loksyłowymi lub acylowymi. Jako niższe rod-
niki alkiłowe, oksyalkilowe lub acylowe uwa-
ża się rodniki zawierające 1—4 atomów węgla.

Wynalazek nie obejmuje sposobu otrzymy-
wania produktów, w których równocześnie
 $Y = S$, $A = -CH_2-CH-CH_2-$, a $R = -CH_3$

lub $-C_2H_5$, a A' oznacza pojedyncze wiązanie.

Omawiane produkty posiadają cenne właści-
wości farmakodynamiczne (porażania zwojów
nerwowych, znieczulania miejscowego, a zwi-
szcza spazmolityczne).

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwa-
rzania omawianych związków, polegającego na
tym, że 10-fenotiazynylokarboksylan aminoal-
koholu o wzorze ogólnym



w którym wprowadzone symbole mają znacze-
nie podane wyżej, poddaje się rozkładowi przez
działanie ciepła.

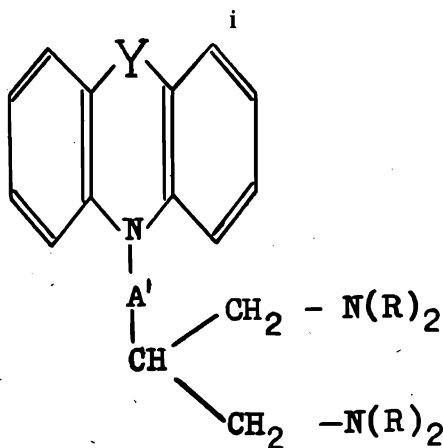
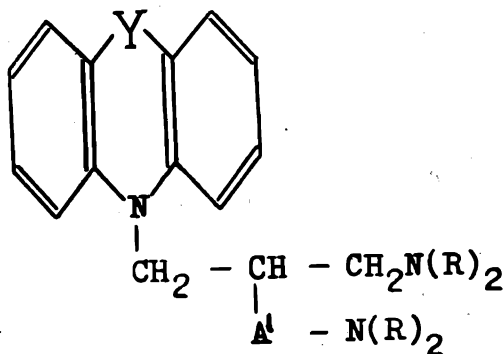
Rozkład 10-fenotiazynylokarboksylanu ami-
noalkoholu wywołuje się przez ogrzewanie go
w temperaturze wyższej od $100^\circ C$, najlepiej
między $150^\circ C$ a $220^\circ C$. Stosowanie wyższych
temperatur jest niekorzystne, ponieważ produ-
kty reakcji otrzymuje się wówczas na ogół
więcej zabarwione. Reakcję można przeprowa-
dzić przy stosowaniu samego produktu bez roz-
puszczalnika lub w środowisku obojętnym jak
olej wazelinowy, dwufenyl, tlenek dwufenylu,
rozpuszczalniki chlorowane lub klasyczne roz-
puszczalniki dekarboksylujące, np. jak chinoli-
nę lub inne słabe zasady.

10-fenotiazynylokarboksylany aminoalkoholi
otrzymać można znanymi sposobami, np. dzia-
łaniem halogenku lub estru kwasu 10-fenotia-
zynylokarboksylowego na odpowiedni aminoal-

kohol, albo działaniem 10-fenotiazynylokarbo-
ksylanu chlorowcoalkylu na aminę, albo też
działaniem odpowiedniej fenotiazyny na chlo-
rowęglan aminoalkoholu.

Szczególnie korzystny sposób, nie wymagają-
cy pośredniego wydzielania w stanie czystym
10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu
polega na ogrzewaniu 10-fenotiazynylokarbo-
ksylanu etylu z aminoalkoholem. Reakcja za-
chodzi wówczas w dwóch fazach, które mogą
ewentualnie przebiegać równocześnie i które
polegają na eliminowaniu alkoholu z utworze-
niem 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalko-
holu i następnym wydzielaniu bezwodnika
kwasu węglowego, prowadzącym do pożądane-
go produktu.

Podczas reakcji zachodzi izomeryzacja
i otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów
w rozmaitych ilościach



Izomery te można rozdzielić np. za pomocą
krystalizacji z alkoholu soli takiej jak dwu-
chlorowodorek, jednakże rozdzielanie takie nie
jest na ogół konieczne, ponieważ obydwa izo-
mery posiadają bardzo zbliżone właściwości
farmakodynamiczne.

Podane niżej przykłady nie ograniczają wynalazku, obrazują jak wynalazek ten można praktycznie przeprowadzić. Podane w nich temperatury topnienia zostały oznaczone w bloku Koflera.

Przykład I. 13,6 g 10-fenotiazynylokarboksylanu 1', 3'-dwupiperydino-2'-propyłu o temperaturze topnienia 90° C ogrzewa się przez 30 minut w temperaturze 160° — 230° C, po czym destyluje się w próżni. Otrzymuje się 6,5 g słabożółtego oleju o temperaturze wrzenia 217° — 222° C pod ciśnieniem 0,2 mm słupa rtęci, z którego przez krystalizację z metanolu wydziela się 3 g 10-(2', 3'-dwupiperydino-1'-propylo) -fenotiazyny o temperaturze topnienia 115° C. Odpowiadający dwupikrynian posiada temperaturę topnienia 150 — 155° C (z rozkładem).

Ester wyjściowy można otrzymać działaniem chlorku kwasu 10-fenotiazynylokarboksylowego na 1,3-dwupiperydino-2-propanol. Jego dwujodometylan wykazuje temperaturę topnienia 277° C.

Przykład II. 18 g 3-acetylo-10-fenotiazynylokarboksylanu 1', 3'-dwupiperydino-2'-propyłu rozpuszczonego w 30 ml ortodwuchlorobenzenu ogrzewa się przez godzinę do temperatury wrzenia, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po przeróbce jak w przykładzie I otrzymuje się 12,5 g oleistej zasady w stanie surowym.

W celu oczyszczenia produkt rozpuszcza się w 125 ml hexanu z nafty i przepuszcza roztwór przez kolumnę zawierającą 250 g glinki zasadowej. Po kolejnych eluacjach za pomocą hexanu zawierającego 10%, 20%, i 50% czystego benzenu, a następnie za pomocą benzenu czystego, a dalej benzenu zawierającego 5% i 10% octanu etylowego i odparowaniu eluatu otrzymuje się 9,2 g oleistej zasady.

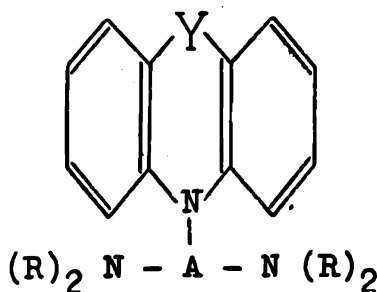
Zasadę tę można łączyć z różnymi kwasami organicznymi, między innymi z kwasem winowym, w octanie etylu, przy czym po rekrystalizacji otrzymanej soli w propanolu otrzymuje się kwaśny winian 3-acetylo-10-(2', 3'-dwupiperydino-1'-propylo) — fenotiazyny o temperaturze topnienia (Kofler) około 140° C (z rozkładem).

Ester wyjściowy otrzymuje się przez kondensowanie w toluenie 1, 3-dwupiperydino-2-propanolu z chlorkiem kwasu 3-acetylo-10-fenotiazynylokarboksylowego o temperaturze topnienia 123° C (Kofler), który otrzymuje się działaniem fosgenu na 3-acetylofenotiazynę rozpuszczoną w toluenie, w obecności pirydyny.

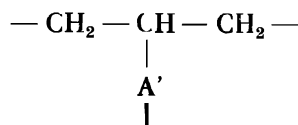
laniem fosgenu na 3-acetylofenotiazynę rozpuszczoną w toluenie, w obecności pirydyny.

Zastrzeżenie patentowe

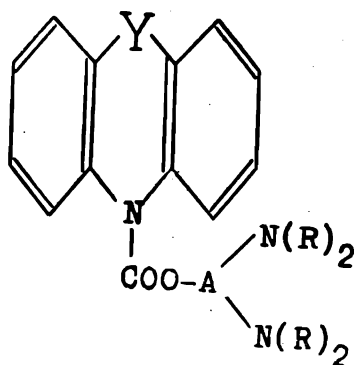
Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny według patentu nr 42038, odpowiadających ogólnemu wzorowi



w którym Y oznacza atom siarki lub rodnik -SO- lub -SO₂-, A oznacza rodnik węglowodorowy trójwartościowy,



przy czym A¹ oznacza wiązanie pojedyncze lub rodnik węglowodorowy alifatyczny dwuwartościowy, zawierający 1—3 atomy węgla i rozmaite rodniki zawierające azot mogą być dowolnie przyłączone do trzech wolnych wartościowości rodnika A, rodniki R są identyczne lub różne i oznaczają każdy atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, poza tym rodnik N(R)₂ może oznaczać resztę aminową heterocykliczną pyrrolidynową, piperydynową lub morfolinową, a pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione atomami chlorowca lub niższymi rodnikami alkilowymi, alkoksylowymi, aryłowymi, arylooksyłowymi, aralkilowymi, aralkiloksylowymi lub acylowymi, znamienny tym, że 10-fenotiazynylokarboksylan aminoalkoholu o wzorze ogólnym



w którym poszczególne symbole posiadają znaczenie podane wyżej z wyłączeniem produktów, w których równocześnie $Y = S$, $R = CH_3$ lub C_2H_5 a A^1 oznacza pojedyncze wiązanie, ogrzewa się w temperaturze wyższej od $100^\circ C$, naj-

lepiej w temperaturach między $150^\circ C$ a $200^\circ C$, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla.

Société des Usines
Chimiques Rhône-Poulenc
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych