



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.X.1965 (P 111 110)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.III.1969

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d 93/1h

UKD

Twórca wynalazku: mgr inż. Leszek Halski

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych fenotiazyn o wzorze 1, w którym R oznacza jednowartościową grupę —SCH₃ lub —CF₃, A oznacza rodnik alifatyczny węglowodorowy dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający 2—5 atomów węgla jak etylen, propylen, izobutylen, Y oznacza rodnik jedno- lub dwualkiloaminowy o rodnikach alkilowych zawierających 1—5 atomów węgla lub resztę aminy cyklicznej niearomatycznej jak piperydynowa lub piperazynowa.

Związki o tej budowie są znane, otrzymuje się je przez kondensację fenotiazyn o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane z chlorkami o wzorze 3, w którym Y i A mają wyżej wymienione znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca.

W znany sposób reakcję prowadzi się stosując środki kondensujące takie jak amidek sodowy, sól metaliczny, alkohol sodu w środowisku ściśle bezwodnym. Praca z takimi środkami kondensującymi przy utrzymaniu bezwodnego środowiska reakcji przedstawia znaczne trudności.

Znany jest także sposób prowadzenia kondensacji w środowisku rozpuszczalników organicznych w obecności wody za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego jako środka kondensującego. Sposób ten jest również niedogodny, ponieważ przy użyciu do reakcji technicznej fenotiazyny po zakończeniu procesu kondensacji tworzy się

2

bardzo trudna do rozdzielenia emulsja. Poza tym w czasie ewentualnych awarii szczególnie powstałych w momentach braku dostawy prądu dochodzi do rozwarstwienia się dwóch faz o różnych temperaturach wrzenia, przez co następuje wyrzucenie przez chłodnicę zwrotną zawartości reaktora na zewnątrz.

Stwierdzono, że kondensację tę można również prowadzić w środowisku wodnym bez rozpuszczalników organicznych, używając jako środka kondensującego wodorotlenku metalu alkalicznego.

Sposób ten umożliwia prowadzenie procesu bez wyżej podanych mankamentów, upraszcza metodę oraz poprawia warunki bezpieczeństwa pracy przez wyeliminowanie z reakcji rozpuszczalnika organicznego.

Według wynalazku pochodną fenotiazyny o wzorze 2 miesza się ze stężonym ługiem sodowym lub wodnym stężonym roztworem innego wodorotlenku metalu alkalicznego i w podwyższonej temperaturze podczas mieszania wkrapla się roztwór wodny chlorku o wzorze 3, po czym pozostawia się przy dalszym mieszaniu na łaźni wodnej na parę godzin. Można również oba substraty zmieszać ze sobą i w czasie mieszania w podwyższonej temperaturze wkraplać stężony wodny roztwór wodorotlenku metalu alkalicznego. Następnie mieszaninę poreakcyjną po oziębieniu rozcieńcza się parokrotnie większą ilością wody

3

i produkt reakcji ekstrahuje rozpuszczalnikiem organicznym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika organicznego, produkt poddaje się destylacji pod bardzo niskim ciśnieniem.

Przykład I. 24,5 g 3-metylmerkaptofenotiazyny zmieszano z roztworem 50 g wodorotlenku sodowego w 50 ml wody i mieszając ogrzano do temperatury 80°. Podczas dalszego mieszania wkroplono roztwór 19,8 g chlorowodoru metylopiperydylochloroetanu w 40 ml wody i ogrzewano dalej na wrzącej łaźni wodnej przez 4 godziny. Po oziębieniu dodano 300 ml wody i wyekstrahowano za pomocą 100 ml toluenu. Warstwę toluenową oddzielono, toluen oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddano destylacji zbierając frakcję, która przechodziła w temperaturze 233—237° przy ciśnieniu 0,3 mm Hg. Otrzymano 24 g tioridazyny. Wolną zasadę rozpuszczono w suchym acetonie i zadano gazowym chlorowodorem. Wytrącony chlorowodorek po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu miał temperaturę topnienia 159—162°.

Przykład II. 26,7 g 3-trójfliuorometylofenotiazyny zmieszano z 23 g 1-(β -hydroksyetylo)-4-(γ -chloropropylo)-piperazyny i mieszając ogrzano do temperatury 80°. Następnie wkroplono roztwór 40 g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody. Po wkropleniu całości ogrzewano dalej na wrzącej łaźni wodnej przez 3 godziny w czasie mieszania. Po oziębieniu dodano 300 ml wody i wy-

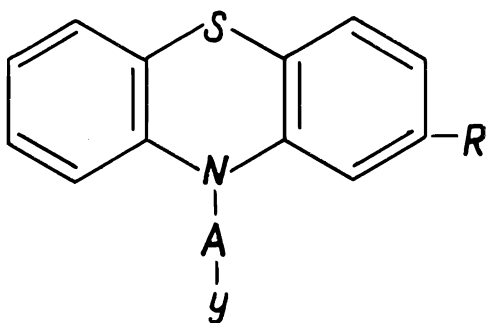
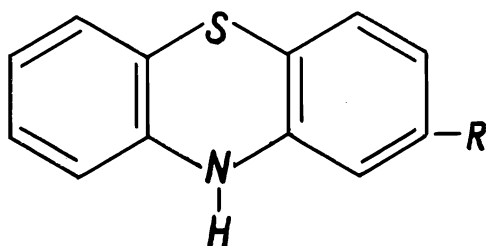
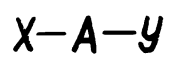
4

ekstrahowano toluenem. Toluenu oddestylowano przy użyciu pompy wodnej, a pozostałość prze-destylowano, zbierając frakcję przechodzącą w temperaturze 249—253° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Otrzymano 15,3 g 10-{ γ -[4-(β -hydroksyetylo)-piperazynylo-1]-propylo}-3-trójfliuorometylofenotiazyny, którą przeprowadzono jak w przykładzie I w dwuchlorowoderek. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu temperatura topnienia wynosiła 224—226°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza jedno-wartościową grupę —SCH₃ lub —CF₃, A oznacza rodnik alifatyczny węglowodorowy dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający 2—5 atomów węgla jak etylen, propylen, izobutylen, Y oznacza rodnik jedno- lub dwualkiloaminowy o rodnikach alkilowych zawierających 1—5 atomów węgla lub resztę aminy cyklicznej niearomatycznej jak piperydynowa lub piperazynowa, przez reakcję pochodnej fenotiazyny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z chlorkiem o wzorze 3, w którym A i Y mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, wobec wodorotlenku metalu alkalicznego jako środka kondensującego **znamięny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wody.

*Wzór 1**Wzór 2**Wzór 3*