

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47434

Kl. 12 p. 4
Kl. internat. C 07 d

Rhône Poulenc S. A.

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 22 grudnia 1961 r.

Pierwszeństwo: 24 stycznia 1961 r. (Francja)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, odpowiadających ogólnemu wzorowi 1, w którym A oznacza dwuwartościowy nasycony rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2—6 atomów węgla, taki, w którym co najmniej 2 atomy węgla oddzielają atom azotu fenotiazyny od azotu rodnika Z. Z oznacza rodnik aminowy, monoalkilaminowy, dwualkilaminowy (przy czym rodniki alkilowe zawierają 1—5 atomów węgla) lub rodnik heterocykliczny, zawierający azot, związany poprzez atom azotu z rodnikiem A, taki jak: azetydynowy, piroolidynowy, morfolinowy, piperidynowy, hydroksypiperidynowy, hydroksyalkilopiperidynowy; karbamylpiperidynowy lub karbamylalkilopiperidynowy, których grupy karbamylowe mogą być podstawione lub nie podstawione, piperazynowy, N-acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamylalkilopiperazynowy, których grupa karbamylowa

może być podstawiona lub nie podstawiona, przy czym pierścienie piperazynowe mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi 1—5 atomów węgla.

Według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 można wytworzyć przez działanie siarkowodorem na 3—cyjanofenotiazynę o wzorze ogólnym 2, w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio, w warunkach stowanych do przekształcenia rodnika cyjanowego w rodnik tiokarbamylowy.

Działanie siarkowodorem na grupę cyjanową odbywa się na ogół w obecności katalizatora zasadowego, takiego jak kwaśny siarczek amonowy, lub kwaśny siarczek metali alkalicznych. Operację prowadzi się na przykład w roztworze lub w zawiesinie alkoholowo-amoniakalnej, nasyconej siarkowodorem bądź w temperaturze zwykłej z wprowadzaniem ciągłym siarkowodoru, bądź w temperaturze 50—150°C w zbior-

niku zamkniętym. Amoniak można zastąpić aminą, jak na przykład trójetanoloaminą. Można stosować także roztwór lub zawiesinę nityrylu do przekształcenia w pirydynę w obecności aminy takiej, jak trójetiloamina. Reakcja odbywa się w temperaturze zwykłej lub przy lekkim ogrzewaniu, z wprowadzaniem ciągłym siarkowodoru lub w zbiorniku zamkniętym, przy czym ośrodek zostaje uprzednio nasycony siarkowodorem.

Przekształcenie jednej pochodnej o wzorze 1 w inną pochodną o takim samym wzorze ogólnym 1, przy zastosowaniu metody klasycznej, takie jak przekształcenie pochodnej o wzorze 1, w którym Z oznacza rodnik N-hydroksyalkilopiperazynowy w odpowiednią pochodną o wzorze 1, lecz w której Z oznacza rodnik N-acyloksyalkilopiperazynowy jest także częścią wynalazku.

Nowe pochodne fenotiazyny można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami. Sole te można otrzymywać działaniem nowych pochodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, estry, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane, jako rozpuszczalnik mineralny stosuje się z korzyścią wodę.

Nowe pochodne otrzymane sposobem według wynalazku posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne. Można je stosować, jako środki neuroleptyczne, zwłaszcza jako środki depresyjne i usmierzające. Są one również środkami przeciwwymiotnymi, adrenolitycznymi i środkami przeciw gruźlicy. Ich działaniu neuroleptycznemu sprzyja nieobecność właściwości katalptycznych.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając wynalazku wyjaśniają, jak można stosować go w praktyce.

Przykład I. 32,3 g 3-cyano-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny rozpuszcza się w 50 cm³ bezwodnej pirydyny i 10,1 g trójetiloaminy. Ogrzewa się do temperatury około 50°C i do roztworu tego wprowadza strumień siarkowodoru w ciągu 6 godzin. Następnie dodaje się 100 cm³ wody i 100 cm³ chloformu, po czym dekantuje się, przemywa warstwę chloroformową 5 razy po 50 cm³ wody i otrzymany roztwór ten suszy nad węglanem potasowym i zagęszcza pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 150 cm³ etanolu, roztwór zalewa węglanem odfarbiającym i przesacza. Po oziębieniu otrzymuje się 28,6 g żółtych kryształków 3-tiokarbamilo-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, która po ponownym

przekryształizowaniu w etanolu ma temperaturę topnienia 160°C.

Przykład II. W butli ciśnieniowej ogrzewa się mieszaninę 8,1 g 3-cyano-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny w 40 cm³ roztworu etanolu, zawierającego 50 g amoniaku w litrze. Przepuszcza się strumień siarkowodoru do nasycenia. Zakorkowuje się butelkę i ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 15 godzin, po czym oziębia i produkt zagęszcza i rozpuszcza w wodzie i w eterze. Przekryształizowuje się w 50 cm³ benzenu. Po oziębieniu otrzymuje się 6,5 g żółtych kryształków 3-tiokarbamilo-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, która po przekryształizowaniu w izopropanolu ma temperaturę topnienia 160°C.

Przykład III. Postępując, jak w przykładzie I wychodzi się z 61,8 g 3-cyano-10-(3'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyny i otrzymuje 57 g 3-tiokarbamilo-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny, która po przekryształizowaniu w metanolu ma temperaturę topnienia 162°C.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I, wychodząc z 26,7 g 3-cyano-10-(3'-(4'-β-hydroksyetylo-piperazyno)-propylo)-fenotiazyny i otrzymuje się 24,5 g żółtych kryształków 3-tiokarbamilo-10-(3'-(4'-β-hydroksyetylo-piperazyno)-propylo)-fenotiazyny, która po przekryształizowaniu w acetonie ma temperaturę topnienia 120°C.

Przykład V. 21 g 3-cyano-10-(3'-pirolidyno-2'-metylopropylo)-fenotiazyny miesza się z 30 cm³ bezwodnej pirydyny i 6 g trójetiloaminy. Wprowadza się strumień siarkowodoru w ciągu 7 godzin. Podczas pierwszej pół godziny mieszanina ogrzewa się samoczynnie. Następnie ogrzewa się na łaźni wodnej w ten sposób, aby temperatura wewnętrzna utrzymywała się na poziomie około 55°C. Oziębia się, odsąca kryształki i przemywa je 10 cm³ pirydyny. Otrzymuje się 7,9 g kryształków. Ługi pokryształizacyjne wlewa się do 250 cm³ wody destylowanej, odsąca utworzoną substancję stałą i przemywa ją 3 razy po 50 cm³, a następnie 20 cm³ metanolu, po czym otrzymuje się w ten sposób 14 g produktu w drugim rzucie.

Całość otrzymanego produktu przekryształizowuje się, a więc 21,9 g kryształków w 130 cm³ n-butanolu, a następnie w 40 cm³ monochlorobenzenu. Kryształki przemywa się eterem i suszy pod próżnią w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 17,5 g 3-tiokarbamilo-10-(3'-pirolidyno-2'-metylo-propylo)-fenotiazyny, w postaci

żółtego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 190°C.

Przykład VI. 25 g 3-cyjano-10-/3'-(4"-hydroksypiperydino)-propylo/-fenotiazyny miesza się z 30 cm³ pirydyny i 7 g trójetyloaminy. Wprowadza się strumień siarkowodoru w ciągu 8 godzin, utrzymując temperaturę wewnętrzną około 55°C. Całość wlewa się do 500 cm³ wody i miesza z 200 cm³ chloroformu. Nierozpuszczalne kryształki odsąca się i przekrystalizowuje w 1000 cm³ etanolu. Otrzymuje się pierwszy rzut 20 g 3-tiokarbamylo-10-/3'-(4"-hydroksypiperydino)-propylo/-fenotiazyny, w postaci żółtego, krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 176°C.

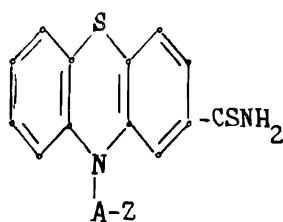
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla, w którym co najmniej 2 atomy węgla oddzielają atom azotu fenotiazyny od azotu rodnika Z, Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy (rodniki alkilowe zawierają 1—5 atomów węgla), lub rodnik heterocykliczny zawierający

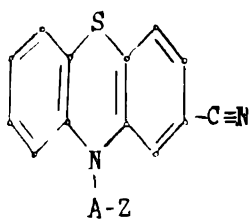
azot, związany poprzez atom azotu z rodnikiem A, taki jak: azetydynowy, pirolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperydynowy, hydroksypiperydynowy, hydroksyalkilopiperydynowy, karbamylopiperydynowy lub karbamyloalkilopiperydynowy, których grupy karbamyłowe mogą być podstawione lub nie podstawione, piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy, N-acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamyloksyalkilopiperazynowy, w którym grupa karbamyłowa może być podstawiona lub nie podstawiona, przy czym pierścienie piperazynowe mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi 1—5 atomów węgla, znamienny tym, że pochodną o ogólnym wzorze 2, w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio traktuje się siarkowodorem, po czym otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza się w sole przez reakcję z odpowiednim kwasem.

Rhône Poulenc S. A.

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



WZOR 1



WZOR 2

