



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIIS PATENTOWY

Kl. 12 p, 4

Paryż, Francja

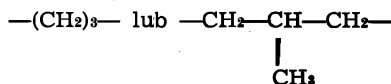
Patent trwa od dnia 18 marca 1959 r.

Pierwszeństwo: 22 kwietnia 1958 r. (Francja).

Dwuwartościowy rodnik węglowodorowy *A* może posiadać 2—4 atomów węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, tak aby atom azotu rdzenia fenotiazyny i azot rdzenia piperidydy rozdzielone były co najmniej dwoma atomami węgla. Na przykład *A* może oznaczać jeden z następujących łańcuchów:

$$\begin{array}{ccccc}-(\text{CH}_2)_2-, & -\text{CH}_2-\text{CH}-, & -(\text{CH}_2)_3-, \\ & | & \\ & \text{CH}_3 & \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-, & -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-, & -(\text{CH}_2)_4- \\ | & | & \\ \text{CH}_3 & \text{CH}_3 & \end{array}$$

lub analogiczne łańcuchy. Najkorzystniejsze produkty otrzymane według wynalazku posiadają łańcuchy:



R
|
Podstawniki —CH N—Z mogą występować
n 2n

w pozycji 2, 3 lub 4 rdzenia piperidydy, przy czym pozycja 4 stanowi najkorzystniejszą pozycję.

Te związki można otrzymać według wynalazku jednym ze sposobów klasycznych wytwarzania pochodnych aminoalkilowych fenotiazyny, a w szczególności jednym z następujących sposobów:

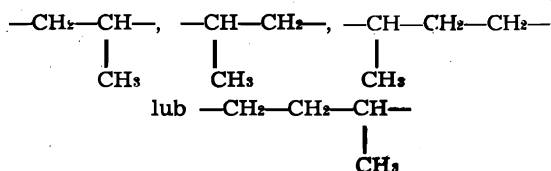
1°) Przez działanie fenotiazyny o wzorze ogólnym II na piperydynę o wzorze ogólnym III. W tych wzorach jedna z reszt P i Q przedstawia atom wodoru, a druga rodnik —A—Y, przy czym Y oznacza resztę kwasową, taką jak atom chlorowca, na przykład atom chloru lub bromu, rodnik siarczanowy, na przykład metylosiarczan lub sulfonian, na przykład p-toluenosulfonian lub metanosulfonian, inne symbole mają znaczenie podane wyżej. Pomiedzy resztkami Y atomy chloru i bromu stanowią najkorzystniejsze reszty.

Reakcję można przeprowadzać w rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub nieobecności czynnika kondensującego.

Jeśli P oznacza atom wodoru, a Q oznacza rodnik —A—Y, którego znaczenie podano wyżej, korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych, (na przykład w toluenie lub ksylenie), eterów (na przykład w eterze etylowym) lub trzeciorzędowych amidów (na przykład w dwumetyloformamidzie), w obecności czynnika kondensującego. Korzystnie z grupy metali alkalicznych lub ich pochodnych (takich jak na przykład wodoroki, amidki, wodorotlenki, alkoholany, alkilo- lub arylo metale, a szczególnie sodu i potasu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego, wodoroku litowego lub sodowego, trzeciorzędowego butylanu sodowego, butylolitu, fenylolitu lub fenylu sodu. Reakcje przeprowadza się korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Szczególnie korzystne jest stosowanie haloidków piperydynoalkilowych pod postacią wolnej zasady w roztworze na przykład benzyny, toluenu lub ksylenu i dodawanie ich do mieszaniny innych reagentów, w których zastosowana może już występować co najmniej częściowo pod postacią soli alkalicznej. Reakcję można również przeprowadzić ze solą haloidku piperydynoalkilowego lecz w tym przypadku, należy oczywiście

zastosować większą ilość czynnika kondensującego, w celu zobojętnienia kwasu użytej soli,

Jeśli rodnik A jest asymetryczny i oznacza na przykład jeden z rodników:



może w czasie reakcji nastąpić przegrupowanie i doprowadzić do wytworzenia mieszaniny izomerów.

Jeśli Q oznacza atom wodoru, a P oznacza rodnik —A—Y, korzystne jest prowadzenie reakcji w węglowodrze aromatycznym lub alkoholu, jak powyżej i stosowanie jako czynnika kondensującego nadmiaru związku piperydynowego.

2°) Rozkład na gorąco, aż do zaprzestania wydzielania się bezwodnika węglowego, estru o wzorze IV, w którym wszystkie symbole mają znaczenie jak wyżej, lub jednej z jego soli addycyjnych, takiej jak chlorowodorek.

Rozkład tego estru osiąga się przez ogrzewanie w temperaturze wyższej od 100°C, korzystnie w temperaturze między 150° i 220°C. Nie przynosi korzyści przeprowadzania reakcji w temperaturach wyższych, ponieważ otrzymuje się produkty reakcji na ogół bardziej zabarwione. Można przeprowadzać reakcję z samym produktem, bez rozpuszczalnika lub w środowisku obojętnym, takim jak olej wazelinowy, tlenek dwufenylu, dwuchlorobenzen lub w rozcieńczalnikach klasycznych do odkarboksylowywania, jak na przykład w chinolinie lub w słabych zasadach, o dostatecznie wysokiej temperaturze wrzenia.

W trakcie reakcji obserwuje się takie same przegrupowanie, jak w metodzie według 1°) w przypadku rozgałęzionych łańcuchów asymetrycznych.

Estry stosowane jako produkty wyjściowe można otrzymywać znanymi sposobami, na przykład przez działanie haloidku (lub estru) kwasu o wzorze V na odpowiedni piperydynoalkohol lub działaniem na odpowiednią piperydynę fenotiazynylokarboksylanem chlorowcoalkilu.

3°) Katalityczne uwodornienie soli piperydyniowej o wzorze VI, w którym An oznacza anion, a pozostałe rodniki mają znaczenie, jak wyżej. Jako katalizator stosuje się korzystnie katalizator zawierający metal szlachetny, taki jak platyna, a w szczególności platyna Adams'a. Reakcję

przeprowadza się korzystnie w środowisku alkoholowym lub wodnoalkoholowym, pod normalnym ciśnieniem i w normalnej temperaturze. 4°) Kondensacja zdolnej do reakcji pochodnej kwasu z pochodną fenotiazyny, o wzorze ogólnym VII, w którym wszystkie rodniki mają znaczenie jak wyżej. Tytułem przykładu następujące zdolne do reakcji pochodne mogą być korzystnie zastosowane:

- w celu otrzymania związków, w których Z oznacza resztę acylową: bezwodniki, chlorki i estry kwasów karboksylowych.
- w celu otrzymania związków, w których Z oznacza resztę alkiloksykarbonylową: chlorowęglań alkilów.
- w celu otrzymania związków, w których Z oznacza resztę karbamylową: haloidki karbamylowe lub izocyjaniany alkilów.
- w celu otrzymania związków, w których Z oznacza resztę alkanosulfonylową: haloidki alkanosulfonowe.

Nowe pochodne fenotiazyny mogą być przekształcane w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe. Sole addycyjne można otrzymywać przez działanie nowych pochodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, etery, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane; jako rozpuszczalnik mineralny stosuje się korzystnie wodę. Utworzona sól wytrąca się z roztworu po ewentualnym stężeniu i zostaje oddzielona przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe otrzymuje się przez działanie nowych pochodnych na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze zwykłej lub szybciej przez lekkie ogrzewanie.

Nowe pochodne fenotiazyny o wzorze I można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi, takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia lub chemicznymi takimi jak tworzenie soli, ich krystalizacja i następnie rozkład w środowisku alkalicznym. W tych operacjach właściwości anionu soli są objęte jedynym warunkiem jest, żeby sól była ściśle określona i łatwo krystalizująca.

Nowe pochodne fenotiazyny posiadają interesujące właściwości farmakodynamiczne, w szczególności obniżają nadmierną aktywność systemu nerwowego, są dobrymi wzmacniaczami narkozy, stanowią środki uspakajające, działają silnie przeciwwymiotnie i analgetycznie.

Do użytku terapeutycznego stosuje się nowe związki, bądź w postaci zasad, bądź jako sole

addycyjne lub czwartorzędowe sole amoniowe, farmaceutycznie dopuszczalne, to znaczy nie toksyczne w stosowanych dawkach. Zasady i sole addycyjne, omówione powyżej stanowią najkorzystniejszą postać do stosowania, to znaczy taką, w której niepożądane działania uboczne są najsłabsze, a działanie zasadnicze występuje najsilniej.

Jako przykłady soli addycyjnych, farmaceutycznie dopuszczalnych można przytoczyć sole kwasów mineralnych (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) lub organicznych (takie jak octany, propioniany, burztyniany, benzoesy, fumarany, maleiniany, szczawiany, winiany, metancsulfoniany, etanodwusulfoniany, chloroteofiliniany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany, metyleno-bis- β -oksynaftalany) lub pochodne podstawienia tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych pochodnych amoniowych dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym, można przytoczyć pochodne kwasów mineralnych lub organicznych, takie jak chloro-, bromo-, lub jodometylany, -etylany, -allilany lub -benzylany, metylo- lub etylosiarczany, benzenosulfoniany lub pochodne podstawienia tych związków.

Nowe związki można zażywać w stanie czystym lub w rozcieńczalniku albo zaopatrzone w powłokę. Można używać przyjętych w farmacji postaci, w szczególności tych, które nadają się do stosowania do ustnego, do odbytnicy lub pozajelitowo. Dawki zależą od pożądanego skutku terapeutycznego, sposobu stosowania, długości traktowania i rodzaju zwierzęcia. Na ogół mieszczą się one w granicach 0,1—10 mg na kilogram ciężaru zwierzęcia. W medycynie ludzkiej można przyjmować, jako dawkę dzienną 20—600 mg czynnego produktu, przy stosowaniu do ustnym, a 10—500 mg przy stosowaniu pozajelitowym.

Następujące przykłady, nieograniczając wykładu wyjaśniają, jak go można zrealizować w praktyce.

Przykład I. Ogrzewa się w ciągu 21 godzin chłodnicą zwrotną roztwór 15,5 g. 3-chloro-10- (3'-chloropropilo) -fenotiazyny i 7,8 g 4-acetamidopiperidyny w 100 cm³ bezwodnego etanolu z 5,3 g bezwodnego węglanu sodowego sproszkowanego. Następnie dodaje się jeszcze 2,7 g węglanu sodowego i ogrzewa dalej w ciągu 9 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Etanol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg). Pozostałość rozpuszcza się w 150 cm³ wody i 300 cm³ octanu etylu, wytrząsa z 60 cm³ 4n roztworu kwasu

siarkowego, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje znowu 15 cm³ 4n roztworu kwasu siarkowego. Łączy się razem kwaśne warstwy wodne, alkalizuje je 60 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje uwolnioną zasadę dwukrotnie 500 cm³ octanu etylu. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

W ten sposób wyosobniona zasada waży 17,9 g jest gęstym, jasno-żółtym olejem, z czasem krystalizującym; przeprowadza się tę zasadę w chlorowodorek przez rozpuszczenie w acetonie i dodanie eterowego roztworu chlorowodoru. Otrzymuje się w ten sposób 15,6 g chlorowodoru 3-chloro-10-[3'-(4"-acetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 204—210°C.

4-acetamidopiperydynę (temperatura topnienia = 134—136°C) otrzymuje się przez odbenzylowanie katalityczne palladem na węglu w metanolu, 1-benzyl-4-acetamidopiperydyny (temperatura topnienia 140—142°C), otrzymanej przez acetylowanie 1-benzyl-4-aminopiperydyny; 1-benzyl-4-aminopiperydynę wytwarza się metodą Brookes'a i innych J. Chem. Soc. (London) 3165 (1957), wychodząc z 1-benzyl-4-piperydonu.

Przez rozpuszczanie, jak opisano powyżej, wyosobnionej zasady w acetonie i dodawanie innych kwasów, otrzymuje się inne sole: kwaśny maleinian, wychodząc z kwasu maleinowego; obojętny winian, wychodząc z kwasu winowego; 8-chloroteofilinian, wychodząc z 8-chloroteofiliny; metanosulfonian, wychodząc z kwasu metanosulfonowego.

Przykład II. Ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 22 g 3-chloro-10-[3'-p-toluenosulfonyloksypropylo]-fenotiazyny i 9,5 g chlorowodoru 4-acetamidopiperydyny w 150 cm³ bezwodnego etanolu z 10,5 g bezwodnego węgla sodowego w proszku.

Odpędza się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg). Pozostałość rozpuszcza się w 250 cm³ wody i 100 cm³ octanu etylu; wytrząsa się z 40 cm³ 4n roztworu kwasu solnego, oddziela się warstwę wodną i ekstrahuje ją ponownie 50 cm³ octanu etylu.

Warstwę wodną alkalizuje się 30 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje uwolnioną zasadę 150 cm³, a następnie 100 cm³ octanu etylu. Roztwór ograniczony osusza się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje

do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 15 mm Hg).

Po przekrystalizowaniu pozostałości w acetonitrylu, otrzymuje się 13,9 g 3-chloro-10-[3'-(4"-acetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, w postaci białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 106—107°C.

Chlorowodorek 4-acetamidopiperydyny topniejący w temperaturze 184°C) otrzymuje się przez katalityczne uwodornianie pod zwykłym ciśnieniem chlorowodoru 4-acetamidopiperydyny (zasada topnieje w temperaturze 89—90°C) w wodnym etanolu, w obecności platyny Adams'a.

Przykład III. Do roztworu 7,5 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w 44 cm³ normalnego kwasu solnego, dodaje się o temperaturze 20°C roztwór 1,98 g cyjanianu potasowego w 10 cm³ wody i pozostawia w spokoju przez 16 godzin.

Roztwór reakcyjny alkalizuje się w 5 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i uwolnioną zasadę ekstrahuje dwa razy 100 cm³ bezwodnego octanu etylu. Roztwór organiczny osusza się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Stałą pozostałość rozkrusza się w obecności 20 cm³ octanu etylu, sączy, przemywa tym rozpuszczalnikiem i suszy w eksykatorze pod ciśnieniem około 15 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 7,1 g 3-chloro-10-[3'-(4"-karbamiloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 120—124°C.

3-chloro-10-[3'-(4"-aminopiperydino)-propylo]-fenotiazynę będącą gęstym olejem, otrzymuje się przez odacetylowanie 3-chloro-10-[3'-(4"-acetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny za pomocą 3n kwasu solnego w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną i stosuje się w stanie surowym.

Przykład IV. Ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 7,5 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 2,3 g metanosulfochloru i 1,6 g piperydyny w 75 cm³ bezwodnego toluenu.

Roztwór reakcyjny rozcieńcza się 100 cm³ eteru i wytrząsa z roztworem 4,5 cm³ kwasu metanosulfonowego w 150 cm³ wody. Kwaśną warstwę wodną oddziela się, alkalizuje 40 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje uwolnioną zasadę octanem etylu. Roztwór organiczny osusza się nad bezwodnym węglanem potaso-

wym i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg.

Pozostałość rozpuszcza się ponownie w 100 cm³ benzenu, przesącza roztwór przez kolumnę 100 g tlenku glinowego do chromatografii; eluuje się kolejno benzenem, mieszaniną benzenu i octanu etylu o wzrastającym stężeniu estru i w końcu czystym octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymuje się 5,9 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metanosulfonamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny oczyszczonej, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie benzenu i cykloheksanu (3:2) posiada postać białokremowego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 129—131°C.

Przykład V. Ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 27,8 g 3-chloro-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny i 15,1 g 4-(N-metyloacetamido)-piperydyny w 270 cm³ bezwodnego etanolu z 9,6 g. sproszkowanego węgla sodowego, dodaje się ponownie 4,8 g węgla sodowego i ogrzewa jeszcze 8 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym po ponownym dodaniu 4,8 g węgla sodowego, zakończy się przez ostatnie ogrzewanie w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Odpędza się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg). Pozostałość rozpuszcza się w 200 cm³ wody i ekstrahuje dwukrotnie 400 cm³ octanu etylu. Warstwę organiczną wytrząsa się z 250 cm³ 2,5n kwasu solnego, alkalizuje kwaśną warstwę wodną 80 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę octanem etylu. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Pozostałość rozpuszcza się ponownie w 400 cm³ benzenu, roztwór filtruje przez kolumnę z 350 g tlenku glinowego do chromatografii i eluuje tymi samymi rozpuszczalnikami, jak w przykładzie IV. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 26,6 g oleistej zasady, którą przekształca się w chlorowodorek przez przeprowadzenie do roztworu w etanolu i dodanie roztworu eterowego chlorowodoru. Otrzymuje się w ten sposób 25,9 g chlorowodoru 3-chloro-10-[3'-(4"-N-metyloacetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci krystalicznego proszku białokremowego, topniejącego w temperaturze 210—213°C.

Wyjściową 4-(N-metyloacetamido)-piperydynę, topniejącą w temperaturze 73—75°C, otrzymuje się odbenzylowując katalitycznie za pomocą palladu na węglu w metanolu, 1-benzyl-4-(N-

metyloacetamido)-piperydynę topniejącą w temperaturze 57—58°C otrzymaną przez acetylowanie 1-benzyl-4-monometyloaminopiperydyny. 1-benzyl-4-monometyloaminopiperydynę (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 1,6 mm Hg = 140—143°C) otrzymuje się wychodząc z 1-benzyl-4-piperydonu przez redukujące aminowanie za pomocą monometyloaminy w obecności platyny Adams'a.

Przykład VI. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 7,75 g 3-chloro-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny i 1,98 g cyjanianu potasowego.

Otrzymuje się w ten sposób 6,6 g 3-chloro-10-[3'-(4"-N-karbamyl-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w octanie etylu ma postać białego proszku krystalicznego, topniejącego w temperaturze 150—152°C.

Wyjściową 3-chloro-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazynę będącą gęstym olejem, wytwarza się przez odacetylowanie 3-chloro-10-[3'-(4"-N-metyloacetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny za pomocą 6 n kwasu solnego w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną i stosuje w stanie surowym.

Przykład VII. Postępuje się, jak w przykładzie IV wychodząc z 8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 2,47 g metanosulfochloru i 1,63 g pirydyny.

Surową zasadę, w roztworze 160 cm³ benzenu chromatografuje się na 80 g tlenku glinowego i eluuje kolejno benzenem i mieszaniną benzenu z octanem etylu (9:1).

Otrzymuje się 5,3 g 3-chloro-10-[3'-(4"-N-metylometanosulfonamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny oczyszczonej, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie benzenu i cykloheksanu (3:5) ma postać białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 134—136°C.

Przykład VIII. Ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 10,8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 4,5 g chloru morfolino-karbonylu i 2,5 g pirydyny w 60 cm³ chloroformu.

Środowisko reakcyjne rozcieńcza się 100 cm³ chloroformu, przemywa trzykrotnie 250 cm³ wody, csusza warstwę organiczną nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Oleistą pozostałość rozpuszcza się ponownie w 160 cm³ benzenu i przesącza roztwór przez kolumnę zawierającą 150 g tlenku glinowego

do chromatografii; eluuje się kolejno benzenu, mieszaniną benzenu i octanu etylu o wzrastającym stężeniu estru i na końcu czystym octanem etylu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika i przekryształizowaniu stałej pozostałości w etanolu, otrzymuje się 5,85 g 3-chloro-10-[3'-(4"-N-morfolinokarbonylo-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci krystalicznego proszku biało-kremowego, topniejącego w temperaturze 115—177°C.

Przykład IX. Ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 11,5 g 3-chloro-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 3 g trójetyloaminy i 5,6 g morfolinosulfochloru w 100 cm³ chloroformu.

Chloroform odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg). Pozostałość wylugowuje 100 cm³ n-butanolu i przemywa roztwór 100 cm³ wody i 2,67 g węglału potasowego. Warstwę organiczną osusza się nad węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 20 mm Hg).

Stałą pozostałość przemywa się, rozgniatając w octanie etylu i przekryształizowuje w n-propanolu. W ten sposób otrzymuje się 6,3 g 3-chloro-10-[3'-(4"-N-morfolinosulfonylo-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci krystalicznego proszku jasno-żółtego, topniejącego w temperaturze 137°C.

Przykład X. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 12,4 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 80 cm³ n-kwasu solnego i 3,8 g cyjanianu potasowego.

Surową zasadę o wadze 14 g rozpuszcza się w 300 cm³ mieszaniny benzenu i octanu etylu (9:1) i roztwór przesącza przez kolumnę z 120 g tlenku glinowego do chromatografii, eluuje się kolejno za pomocą mieszanin benzenu i octanu etylu o wzrastającym stężeniu estru, a następnie czystym octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika, otrzymuje się 4,6 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-N-karbamylo-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny która po przekryształizowaniu w acetonitrylu ma postać białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 116—118°C.

3-metoksy-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazynę będącą gęstym olejem, otrzymuje się przez odacetylowanie 3-metoksy-10-[3'-(N-metyloacetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny za pomocą 6n kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną; ten ostatni zwią-

zek otrzymuje się przez kondensację 3-metoksy-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny z 4-(N-metyloacetamido)-piperydyny w etanolu pod chłodnicą zwrotną w obecności węglału sodowego.

Przykład XI. Postępuje się, jak w przykładzie V, wychodząc z 5,55 g 3-metoksy-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny, 4,1 g 4-(N-morfolino-N-metyloamino)-piperydyny i w sumie 3,8 g węglału sodowego i 150 cm³ etanolu.

Surową zasadę rozpuszcza się w 75 cm³ benzenu, przesącza roztwór przez kolumnę z 75 g tlenku glinowego do chromatografii i eluuje kolejno tymi samymi rozpuszczalnikami, jak w przykładzie III. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 4 g oleistej oczyszczonej zasady, którą przekształca się w kwaśny maleinian. Po przekryształizowaniu w etanolu, otrzymuje się 3,66 g kwaśnego maleinianu 3-metoksy-10-[3'-(N-morfolino-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 174—176°C.

Wyściową 4-(N-morfolinokarbonylo-N-metyloamino)-piperydynę otrzymuje się odbenzylowując katalitycznie za pomocą palladu na węglu w metanolu 1-benzyl-4-(N-morfolinokarbamylo-N-metyloamino)-piperydynę topniejącą w temperaturze 101—103°C. Tę ostatnią wytwarza się przez kondensację chloru morfolinokarbonylu z 1-benzyl-4-monometyloaminopiperydyną (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 1,6 mm Hg = 140—143°C).

Przykład XII. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 7 g 3-cyjano-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 1,75 g cyjanianu potasowego i 40,5 cm³ normalnego kwasu solnego.

Po przekryształizowaniu surowej zasady w octanie etylu, otrzymuje się 4,15 g 3-cyjano-10-[3'-(N-karbamylo-N-metyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci żółtego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 146—148°C.

3-cyjano-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperydino)-propylo]-fenotiazyna ma postać żółtego, gęstego oleju. Wytwarza się ją przez odacetylowanie 3-cyjano-10-[3'-(4"-N-metyloacetamidopiperydino)-propylo]-fenotiazyny za pomocą 3 n kwasu solnego w roztworze etanolowym w ciągu 18 godzin, pod chłodnicą zwrotną. Ostatni produkt otrzymuje się przez kondensację 3-cyjano-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny z 4-(N-metyloacetamido)-piperydyny w etanolu pod chłodnicą zwrotną w obecności węglału sodowego.

Przykład XIII. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 10,2 g 3-dwumetylosulfamilo-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, 1,83 g cyjanianu potasowego i 47,5 cm³ n kwasu solnego.

Ciecz reakcyjną rozcieńcza się 300 cm³ wody, alkaliczuje dodając węglanu potasowego i ekstrahuje uwolnioną zasadę octanem etylu. Warstwę organiczną osusza się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Pozostałość rozpuszcza się w 150 cm³ benzenu i przesącza roztwór przez kolumnę z 150 g tlenku glinowego do chromatografii, eluuje się mieszaninami octanu etylu i metanolu o zawartości 5%, 10% i 50% alkoholu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu w acetonitrylu, otrzymuje się 4,5 g 3-dwumetylosulfamilo-10-[3'-(4"-karbamilo-N-metyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny w postaci żółtego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 106—112°C.

Wyjściową 3-dwumetylosulfamilo-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazynę, będącą żółtym, gęstym olejem, wytwarza się tym samym sposobem, jak odpowiedni związek 3-cyano-.

Przykład XIV. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 9 g 3-trójfluorometylo-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, 1,95 g cyjanianu potasowego i 45 cm³ n kwasu solnego.

Surową zasadę o wadze 10 g rozpuszcza się w 200 cm³ benzenu i roztwór przesącza przez kolumnę ze 150 g tlenku glinowego do chromatografii, eluuje się kolejno mieszaninami octanu etylu i metanolu o 5% i 10% alkoholu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 6,5 g 3-trójfluorometylo-10-[3'-(4"-N-karbamilo-N-metyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie benzenu i cykloheksanu (2:5) ma postać jasno-żółtego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 137—139°C.

Wyjściową 3-trójfluorometylo-10-[3'-(4"-jednometyloaminopiperidyno)-propylo]-fenotiazynę będącą gęstym olejem, wytwarza się według tej samej zasady, jak odpowiedni związek 3-cyano-.

Przykład XV. Ogrzewa się w temperaturze 130—140°C w ciągu 2½ godziny 38,8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny i 25 cm³ formamidu.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody i wstrząsa z 300 cm³ benzenu; oddziela się warstwę

organiczną, przemywa wodą, osusza nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w acetonitrylu i otrzymuje w ten sposób 37,9 g 3-chloro-10-[3'-(4"-formamidometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny w postaci krystalicznego proszku kremowego, topniejącego w temperaturze 105—106°C.

Wyjściową 3-chloro-10-[3'-(4"-aminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazynę w postaci żółtego oleju, stosuje się surową, a wytwarza przez odacetylowanie 3-chloro-10-[3'-(4"-acetamidometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny za pomocą 4 n kwasu solnego, w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Przykład XVI. Do roztworu 8,3 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny i 2,6 g trójetyloaminy w 80 cm³ toluenu, wlewa się w ciągu 20 minut roztwór 2,43 g chloromrówczanu metylu w 10 cm³ toluenu; następnie miesza się w zwykłej temperaturze w ciągu 15 godzin.

Następnie dodaje się 50 cm³ wody i 8 cm³ 4 n kwasu solnego, oddziela warstwę wodną, alkaliczuje 5 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę 150 cm³ octanu etylu. Warstwę organiczną osusza się nad węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Pozostałość oleistą rozpuszcza się w 200 cm³ benzenu, przesącza roztwór przez kolumnę do chromatografii z 30 g tlenku glinowego i eluuje mieszaniną benzenu i octanu etylu (9:1). Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 6,5 g oczyszczonej zasady, którą przekształca się w chlorowoderek, rozpuszczając w izopropanolu i dodając eterowego roztworu chlorowodoru. Otrzymuje się w ten sposób 5,4 g chlorowodoru 3-chloro-10-[3'-(4"-karbometyksyaminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, w postaci białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 189—190°C.

Przykład XVII. Postępuje się, jak w przykładzie III, wychodząc z 8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, 2,01 g cyjanianu potasowego i 45,5 cm³ n kwasu solnego.

Po przekrystalizowaniu surowej zasady w octanie etylu, otrzymuje się 6,5 g 3-chloro-10-[3'-(4"-karbamilo-aminometylopiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, w postaci białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 136°C.

Przykład XVIII. Ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-aminometylopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, 2,36 g metanosulfochloru i 1,63 g pirydyny w 75 cm³ bezwodnego toluenu.

Po oziębieniu, alkalizuje się 10 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 200 cm³ chloroformu. Wyciągi organiczne osusza się nad węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg).

Tak otrzymaną surową zasadę przekształca się w chlorowodorek, rozpuszczając w metanolu i dodając eterowego roztworu chlorowodoru. Po przekrystalizowaniu w metanolu otrzymuje się 6,2 g chlorowodoru 3-chloro-10-[3'-(4"-metanosulfonamidometylopiperydino)-propylo]-fenotiazyny, w postaci krystalicznego, biało-kremowego proszku, topniejącego w temperaturze 222—225°C.

Przykład XIX. Postępuje się jak w przykładzie V, wychodząc z 15,5 g 3-chloro-10-[3'-chloropropylo]-fenotiazyny, 8,5 g 4-(N-metyloacetamidometylo)-piperdyny, 10,6 g węglanu sodowego, 90 cm³ etanolu.

Surową zasadę przekształca się w kwaśny szczawian rozpuszczając w acetonie i dodając bezwodnego kwasu szczawiowego. Po przekrystalizowaniu w etanolu, otrzymuje się 14,5 g kwaśnego szczawianu 3-chloro-10-[3'-(4"-N-metyloacetamidometylopiperydino)-propylo]-fenotiazyny w postaci jasno żółtego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 150—155°C.

Wyjściową 4-(N-metyloacetamidometylo)-piperdynam (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 19 mm Hg = 170—173°C), otrzymuje się przez uwodornienie 4-(N-metyloacetamidometylo)-piperdyny w postaci chlorowodoru w wodzie, w obecności platyny Adams'a w temperaturze zwykłej i pod normalnym ciśnieniem. Ostatni związek topnieje w temperaturze 49—50°C i otrzymuje się go przez acetylowanie za pomocą bezwodnika octowego 4-jednometyloaminometylopiperydyny. Tę ostatnią (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 19 mm Hg = 105—106°C) wytwarza się przez aminowanie redukujące aldehydu izonikotynowego za pomocą jednometyloaminy w etanolu, w obecności platyny Adams'a.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, o wzorze ogólnym I, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo

rodnik alkilowy, alkoksylowy lub niskocząsteczkowy rodnik acylowy lub cyjanowy, metylotio-, metanosulfonylowy, dwumetylosulfamylowy lub trójfluorometylowy, A oznacza rodnik alkilenowy o najwyżej 4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0 lub 1, R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a Z oznacza niskocząsteczkowy rodnik acylowy, alkoksykarbonylowy, niskocząsteczkowy rodnik alkanosulfonylowy, karbamylowy lub sulfamylowy, przy czym te rodniki są ewentualnie podstawione oraz ich soli lub czwartorzędowych pochodnych aminowych, znamienno tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym II poddaje się reakcji z piperdynam, o wzorze ogólnym III, przy czym we wzorach tych jedna z reszt P i Q oznacza atom wodoru, a druga oznacza resztę -A-Y, w której Y oznacza resztę kwasową i otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie znanymi metodami w ich sole lub czwartorzędowe pochodne aminowe.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienno tym, że ester o wzorze ogólnym IV, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane powyżej, rozkłada się za pomocą ciepła i w ten sposób otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie znanymi metodami w ich sole lub czwartorzędowe pochodne aminowe.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienno tym, że sól piperdynamową, o wzorze ogólnym VI, w którym An oznacza anion, a pozostałe symbole mają znaczenie, jak powyżej, uwodornia się katalitycznie i w ten sposób otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienno tym, że pochodna fenotiazyny, o ogólnym wzorze VII, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane wyżej, poddaje się reakcji z bezwodnikiem, chlorkiem lub estrem kwasu karboksylowego, z estrem alkilowym kwasu chlorowęglowego z haloalkidkiem kwasu karbaminowego, z izocyjanidem alkilu z haloalkidkiem kwasu sulfaminowego lub alkanosulfonylohaloalkidkiem i w ten sposób otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner,
rzecznik patentowy

