



CO4d 93/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43636

Kl. 12 p. 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 18 marca 1959 r.

Pierwszeństwo: 24 kwietnia 1958 r. (Francja).

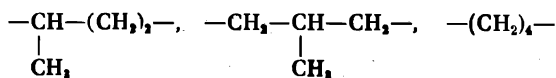
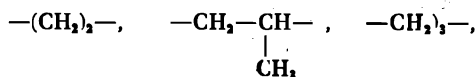
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, ich soli i ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Nowe pochodne fenotiazyny odpowiadają ogólnemu wzorowi I, w którym X oznacza rodnik alkilowy, alkilooksylový lub niższy acylový, cyjanowy, alkitioalkanosulfonylový, dwu-alkilosulfamylowy lub trójfluorometylový, A oznacza dwuwartościowy rodnik węglowodorowy, n równa się 0 lub 1, R_1 i R_2 oznaczają bądź atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe, bądź wraz z sąsiadującym atomem azotu rodniki heterocykliczne, monocykliczne nasycone takie, jak pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub piperazynowy, ewentualnie podstawione.

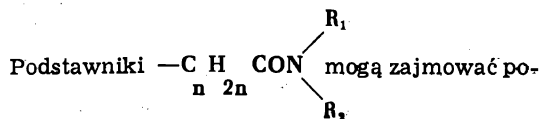
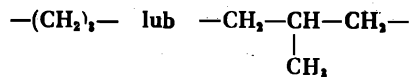
W przypadku X, jak i dla innych symboli przez niższy rodnik rozumie się rodnik zawierający maksymalnie 4 atomy węgla.

Rodnik węglowodorowy dwuwartościowy A może zawierać 2—4 atomów węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, przy czym atom azotu

z rdzenia fenotiazyny i atom azotu z rdzenia piperidyny muszą być oddzielone co najmniej dwoma atomami węgla. Na przykład A może oznaczać jeden z następujących łańcuchów:



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



zycję 2, 3 lub 4 rdzenia piperidyny, przy czym pozycja 4 stanowi najkorzystniejszą pozycję.

Produkty te można według wynalazku otrzymywać jednym z następujących sposobów:

1. przez kondensację fenotiazyny, o wzorze ogólnym II z podstawioną piperydyną o wzorze III. W wzorach tych X, A, n R₁ i R₂ mają znaczenie podane powyżej, a Y oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego. Sposób ten według wynalazku najkorzystniejszy polega na ogrzewaniu reagentów w temperaturze 50—150°C, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim, jak alkohol lub węglowodór aromatyczny, na przykład w benzenie lub ksylenie, ewentualnie w obecności czynnika kondensującego, odgrywającego rolę akceptora kwasu takiego, jak węgiel metalu alkalicznego. Jako czynnik kondensujący można stosować również po prostu nadmiar związku piperydynowego.

2. przez uwodornianie katalityczne soli pirydynowej, o wzorze IV, w którym An oznacza anion, a inne rodniki mają znaczenie, jak wyżej. Jako katalizator stosuje się korzystnie katalizator stanowiący metal szlachetny taki jak platyna, szczególnie platyna Adams'a. Korzystne jest prowadzenie reakcji w środowisku alkoholowym lub wodnoalkoholowym, pod ciśnieniem normalnym i w normalnej temperaturze.

3. przez kondensację fenotiazyny, o wzorze ogólnym V, w którym Z oznacza atom chlorowca, na przykład chlor lub brom albo rodnik alkoksylowy, taki jak metoksylowy lub etoksylowy z amoniakiem lub aminą alifatyczną lub heterocykliczną.

Nowe pochodne fenotiazyny można przekształcać w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Sole addycyjne otrzymuje się działaniem nowych pochodnych fenotiazyny 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 ze swego roztworu po ewentualnym stężeniu. Wyosabia się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe otrzymuje się przez działanie nowymi pochodnymi na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym w zwykłej temperaturze albo szybciej przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe pochodne fenotiazyny, o wzorze I można oczyszczać ewentualnie metodami fizyczny-

mi, takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia lub chemicznymi, takimi jak przez tworzenie soli i ich krystalizację, a następnie rozkład w środowisku alkalicznym. W tych procesach rodzaj anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest, żeby sól była dobrze oznaczona i łatwo krystalizowała.

Nowe pochodne fenotiazyny posiadają interesujące pod względem farmakodynamicznym właściwości, szczególnie działają one uspokajająco na system nerwowy, doskonale wzmacniają narkozę, są silnymi środkami przeciwwymiotnymi i bardzo dobrymi środkami znieczulającymi.

Do stosowania terapeutycznego używa się nowe związki w postaci zasad, soli addycyjnych lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych, to znaczy nietoksycznych w stosowanych dawkach. Zasady i sole addycyjne powyżej omówione stanowią najkorzystniejszą postać stosowania, to znaczy taką, w której niepożądane działania uboczne są najsłabsze, a działanie główne najsilniejsze.

Jako przykład soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych można przytoczyć sole kwasów mineralnych (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) lub organicznych (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, szczawiany, winiany, metanosulfoniany, etanodwusulfoniany, chloroteofiliniany, teofilinianoctany, salicylany, fenoloftalainiany, metylenobis-β -oksynaftoesany) lub pochodne podstawienia tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych pochodnych amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych można przytoczyć pochodne kwasów mineralnych lub organicznych, takie jak chloro-bromo- lub jodometylany, -etylany, -alilany lub benzoesany, metylo- lub etylosiarczany, benzenosulfoniany lub pochodne podstawienia tych związków.

Te nowe związki można stosować w stanie czystym lub z rozcieńczalnikiem lub zaopatrzone w powłokę. Zwykle postaci farmaceutyczne mogą mieć zastosowanie, szczególnie takie, które nadają się do stosowania doustnego, do-odbytniczego lub pozajelitowego. Dawki zależą od pożądanego skutku terapeutycznego, od sposobu stosowania, od długości okresu stosowania i gatunku zwierzęcia. Na ogół wynoszą 0,1—10 mg na kilogram ciężaru zwierzęcia. W terapii ludzkiej można przyjąć jako dawkę dzien-

na dawki 20—600 mg czynnego produktu przy stosowaniu doustnym oraz 10—500 mg przy stosowaniu drogą pozajelitową.

Niżej przytoczone przykłady nie ograniczają wynalazku, wyjaśniają jak można wynaleźć przeprowadzić w praktyce.

Przykład I. Ogrzewa się w ciągu 7 godzin w temperaturze 200° C w autoklawie roztwór 26 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-karboetoksypiperydino)-propylo]-fenotiazyny w 100 cm³ etanolu z 200 cm³ ciekłego amoniaku.

Po oziębieniu, odparowuje się amoniak, lekko ogrzewając i następnie steża się do sucha pod ciśnieniem około 15 mm Hg.

Pozostałość rozpuszcza się w 200 cm³ octanu etylu i ekstrahuje się roztwór 100 cm³ 0,7 n roztworu kwasu metano-sulfonowego. Kwaśną warstwę wodną sączy się przez 1 g węgla i alkalizuje 20 cm³ 4 n ługu sodowego. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się octanem etylu, suszy roztwór za pomocą bezwodnego węglanu potasowego i odparowuje do sucha pod ciśnieniem około 15 mm Hg.

Tak otrzymaną stałą pozostałość przekształtówuje się na koniec w acetonitrylu. Otrzymuje się 12,5 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-karbamylpiperydino)-propylo]-fenotiazyny, białe kremowego proszku krystalicznego, topniejącego w temperaturze 132—134°C.

3-metoksy-10-[3'-(4"-karboetoksypiperydino)-propylo]-fenotiazynę wyjściową (której kwaśny szczawian topnieje w temperaturze 130—132°C) otrzymuje się przez kondensowanie 3-metoksy-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny z izonipekotypianem etylu w ksylenie, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 15 godzin.

Przykład II. Ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną roztwór 10 g 3-cyano-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny i 4,6 g izonipekotamidu w 100 cm³ etanolu, w obecności 3,5 g bezwodnego węglanu sodowego. Następnie dodaje się 1,75 g węglanu sodowego i ogrzewa na nowo w ciągu 8 godzin. Po ponownym dodaniu 1,75 g węglanu sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu 16 godzin.

Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Pozostałość przeprowadza się w 50 cm³ wody i 150 cm³ octanu etylu. Po wymieszaniu oddziela się warstwę organiczną i ekstrahuje 200 cm³ 1 n kwasu solnego. Warstwę wodną alkalizuje się 60 cm³ 4 n ługu sodowego i uwolnioną zasadę ekstrahuje się octanem etylu. Roztwór organiczny suszy

się siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Zółtą krystaliczną pozostałość, ważącą 10,5 g przekształtówuje się kolejno w benzenie i w alkoholu. Otrzymuje się 4,3 g 3-cyano-10-[3'-(4"-karbamylpiperydino)-propylo]-fenotiazyny, żółtego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 148—150°C.

3-cyano-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazynę (temperatura topnienia 139—140°C) wytwarza się przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-cyjanofenotiazyną w ciekłym amoniaku, w obecności amidku sodowego wytworzonego „in situ”.

Izonipekotamid (temperatura topnienia 150—152°C) wytwarza się według Grob'a i innych Helv. 37, 1672 (1954).

Przykład III. Przeprowadza się operacje podane w przykładzie II, wychodząc z 10 g 3-metoksylsulfonylo-10-(3'-chloropropano)-fenotiazyny, 4 g izonipekotamidu, 200 cm³ etanolu i 6 g (łącznie) bezwodnego węglanu sodowego.

Po przekształtowaniu surowej, krystalicznej zasady w octanie etylu otrzymuje się 6 g 3-metanosulfonylo-10-[3'-(4"-karbamylpiperydino)-propylo]-fenotiazyny jasno-żółtego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 170—171°C.

3-metanosulfonylo-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazynę (temperatura topnienia 132—134°C) otrzymuje się przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-metanosulfonylofenotiazyną w ciekłym amoniaku, w obecności amidku sodowego wytworzonego „in situ”.

Przykład IV. Przeprowadza się operacje podane w przykładzie II, wychodząc z 10 g 3-acetylo-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny, 4,45 g izonipekotamidu, 200 cm³ etanolu i 7,4 g (łącznie) bezwodnego węglanu sodowego.

Po dwóch kolejnych krystalizacjach surowej zasady w etanolu otrzymuje się 4,55 g 3-acetylo-10-[3'-(4"-karbamylpiperydino)-propylo]-fenotiazyny żółto-pomarańczowego proszku krystalicznego, topniejącego w temperaturze 176—177°C.

3-acetylo-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyna jest gęstym olejem żółto-pomarańczowym, otrzymywanym przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-acetylofenotiazyną w ciekłym amoniaku, w obecności amidku sodowego utworzonego „in situ”. Stosuje się ją w stanie surowym.

Przykład V. Przeprowadza się operacje podane w przykładzie II, wychodząc z 10,3 g 3-trójlfluorometylo-10-(3'-chloropropylo)-feno-

tiazyny, 4,22 g nipekotamidu, 200 cm³ etanolu i 6,4 g (łącznie) bezwodnego węgla sodowego.

Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), rozprowadza pozostałość w 50 cm³ wody i 150 cm³ octanu etylu, po wymieszaniu oddziela warstwę organiczną, suszy ją nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Po przemyciu surowej krystalicznej zasady wrzącym eterem otrzymuje się 5,4 g 3-trójfluorometylo-10-[3'-(3"-karbamylpiperidyno)-propylo]-fenotiazyny białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 129—130°C.

3-trójfluorometylo-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazynę (temperatura topnienia 74—76°C) otrzymuje się przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-trójfluorometylofenotiazyną w cieplem amoniaku, w obecności amidku sodowego utworzonego „in situ”.

Nipekotamid (temperatura topnienia 111—112°C) otrzymuje się według FOX'a, J. Org. Chem. 17, 542 (1952).

Przykład VI. Przeprowadza się operacje podane w przykładzie II, wychodząc z 9,5 g 3-metylotio-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny, 3,6 g nipekotamidu, 200 cm³ etanolu i 5,3 g (łącznie) bezwodnego węgla sodowego.

Surową oleistą zasadę, ważącą 6,9 g rozpuszcza się w 100 cm³ mieszaniny benzenu i octanu etylu (1:1), roztwór przesącza się przez kolumnę ze 100 g tlenku glinowego do chromatografii i eluuje tym samym rozpuszczalnikiem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 3 g oczyszczonej zasady, którą przekrystalizowuje się w octanie etylu. Otrzymuje się 3-metylotio-10-[3'-(3"-karbamylpiperidyno)-propylo]-fenotiazynę w postaci białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 120—122°C.

3-metylotio-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazynę otrzymuje się w postaci żółtego, gęstego oleju przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-metylotiofenotiazyną w cieplem amoniaku, w obecności amidku sodowego, wytworzonego „in situ” i stosuje się ją w stanie surowym.

Przykład VII. Przeprowadza się operacje podane w przykładzie II, wychodząc z 15,3 g 3-metoksy-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazyny, 11 g chlorowodoru 4-(N, N-dwuetylokarbamyl)-piperidyny, 200 cm³ etanolu i 21,2 g (łącznie) bezwodnego węgla sodowego.

Surową oleistą zasadę oczyszcza się poprzez

kwaśny szczawian, wytworzony w metanolu. Z kwaśnego szczawianu (biały proszek topniejący w temperaturze 214—215°C) powraca się do zasady przez wytwarzanie zawiesiny w wodzie, alkalizowanie nadmiarem ługu sodowego i ekstrakcję octanem etylu.

Tak oczyszczoną zasadę przekształca się w chlorowodorek w acetonie przez dodawanie eterowego roztworu chlorowodoru. Otrzymuje się 6,6 g chlorowodoru 3-metoksy-10-[3'-(4"-N, N-dwuetylokarbamylpiperidyno)-propylo]-fenotiazyny, białego krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 150—154°C.

3-metoksy-10-(3'-chloropropylo)-fenotiazynę wyjściową (temperatura topnienia 79—80°C) otrzymuje się przez kondensację 1-chloro-3-bromopropanu z 3-metoksyfenotiazyną w cieplem amoniaku, w obecności amidku sodowego wytworzonego „in situ”.

4-(N, N-dwuetylokarbamyl)-piperidynę (chlorowodorek topnieje w temperaturze 270—272°C) otrzymuje się przez uwodornienie 4-(N, N-dwuetylokarbamyl)-piperidyny, w dioksanie, w obecności niklu Raney'a, w temperaturze 170°C wodorem pod ciśnieniem 100 kg.

Przykład VIII. Przeprowadza się operacje podobne, jak w przykładzie II, wychodząc z 16 g 3-metoksy-10-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, 11,8 g chlorowodoru 4-morfolinokarbonylpiperidyny, 200 cm³ etanolu i 21,2 g (łącznie) bezwodnego węgla sodowego.

Surową zasadę przekrystalizowuje się kolejno w acetonitrylu i etanolu. Otrzymuje się 5,6 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-morfolinokarbonylpiperidyno)-2-metylopropylo]-fenotiazyny białego, krystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 168—172°C.

3-metoksy-10-(3'-chloro-2'-metylopropylo)-fenotiazynę otrzymuje się w postaci gęstego, jasno-żółtego oleju kondensując 3-metoksyfenotiazynę z 1-chloro-2-metylo-3-bromopropanem w cieplem amoniaku, w obecności amidku sodowego wytworzonego „in situ” i stosuje się ją w stanie surowym.

4-morfolinokarbonylpiperidynę (chlorowodorek topnieje w temperaturze około 305°C) otrzymuje się przez uwodornienie w dioksanie, w obecności niklu Raney'a, w temperaturze 170°C i pod ciśnieniem 100 kg wodoru 4-morfolinokarbonylpiperidyny. Ten ostatni związek (temperatura topnienia 75—76°C) otrzymuje się przez działanie morfoliny na chlorowodorek

chlorku izonikotynyliu, w chloroformie pod chłodnicą zwrotną.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazy-ny, o wzorze ogólnym I, w którym X ozna-cza resztę alkilową, alkoksylową lub nisko-cząsteczkową resztę acylową, resztę cyjano-wą, alkilotio-, alkanosulfonylową, dwualki-losulfamylową lub trójfluorometylową; A oznacza dwuwartościową resztę węglowodo-rową; n oznacza 0 lub 1, a R_1 i R_2 ozna-czą bądź atomy wodoru lub niskocząsteczko-we reszty alkilowe, bądź razem z atomem azotu z którym są połączone, tworzą nasy-coną monocykliczną heterocykliczną resztę oraz ich soli i czwartorzędowych pochod-nych amoniowych, znamienny tym, że fenotiazynę o wzorze ogólnym II (Y = reszta zdolnego do reakcji estru (kondensuje się z piperydyną, o wzorze ogólnym III i otrzy-mane związki ewentualnie przeprowadza

znanymi sposobami w ich sole lub czwarto-rzędowe związki amoniowe.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-na tym, że sole pirydyniowe, o wzorze ogólnym IV, w którym An oznacza anion, uwo-darnia się katalitycznie i otrzymane w ten sposób związki ewentualnie przeprowadza znanymi sposobami w ich sole lub czwarto-rzędowe związki amoniowe.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-na tym, że fenotiazynę o wzorze ogólnym V, w którym Z oznacza atom chlorowca, jak chlor lub brom albo resztę alkoksylową, taką jak metoksy- lub etoksylową kondensuje się z amoniakiem lub z alifatyczną lub hetero-cykliczną aminą, a otrzymane związki ewen-tualnie przeprowadza się znanymi sposobami w ich sole lub czwartorzędowe związki amoniowe.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

