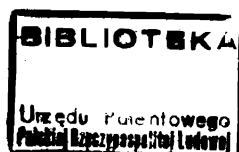




Wzr 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44120

Kl. 12 p. 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 13 grudnia 1957 r.

Pierwszeństwo: 11 lutego 1957 r. dla zastrz. 2, 6, 10;
14 lutego 1957 r. dla zastrz. 3, 7, 11;
15 marca 1957 r. dla zastrz. 4, 8 i 12 (Francja)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, o wzorze ogólnym 1, ich soli oraz czwartorzędowych związków amoniowych, zawierających aniony terapeutycznie dopuszczalne.

W podanym wzorze R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik acylowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, n oznacza liczbę 2 lub 3, a m — liczbę 1, 2 lub 3. W przypadku gdy m oznacza liczbę 2 lub 3, poszczególne rodniki $C_nH_{2n}O$ mogą być takie same lub różne.

Według wynalazku związki te można otrzymać za pomocą następujących sposobów:

1. przez działanie haloalkidami aminoalkoholu o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru taką, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub siłfonowego, albo jedną z ich soli, na 3-acylofenotia-

zynę, której grupa ketonowa może być ewentualnie zabezpieczona w dowolny znany sposób, zwłaszcza przez wytworzenie anilu lub ketalu.

Reakcję można przeprowadzać w rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub w nieobecności czynnika kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (np. w toluenie lub ksylenie), w obecności czynnika kondensującego, najkorzystniej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych takich, jak np. wodoroki, amidki, wodorotlenki, alkohole, a w szczególności w obecności sodu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego, wodoroku litowego. Najkorzystniej jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Dobrze jest stosować haloidek aminoalkoholu pod postacią wolnej zasady, w roztworze np. w benzynie, toluenie lub ksylenie, dodawać go do mieszaniny pozostałych reagentów, w której 3-acylofenotia-

zyna, ewentualnie zabezpieczona, jak podano wyżej może już się znajdować, przynajmniej częściowo pod postacią soli metalu alkalicznego. Reakcję można również przeprowadzać z solą haloalkidu aminoalkoholu, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście użyć większej ilości czynnika kondensującego, w celu zobojętnienia kwasu pochodzącego z użytej soli.

W przypadku gdy $R = H$ korzystnie jest do kondensacji stosować odpowiednią pochodną czterohydropiranylowaną, o wzorze 3 i następnie odpiranologowywać (przez kwaśną hydrolizę) otrzymany produkt reakcji.

W przypadku gdy $R = \text{acyl}$ jest raczej wskazane przeprowadzenie kondensacji w obecności czynnika takiego, jak metal alkaliczny, amidęk lub wodorek, aniżeli w obecności wodorotlenku lub alkoholu.

O ile grupa ketonowa 3-acylofenotiazyny była zabezpieczona, uwalnia się ją, po zakończeniu reakcji w znany sposób.

2. przez działanie piperazyną, o wzorze ogólnym 4 na zdelny do reakcji ester, o wzorze 5. Znaczenie poszczególnych rodników zostało podane wyżej.

3. przez ogrzewanie do temperatury wyższej niż 100°C , najkorzystniej do temperatury $150^{\circ} - 220^{\circ}\text{C}$ 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu, o wzorze ogólnym 6, aż do chwili ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany węglowodór aromatyczny, albo też w klasycznym rozpuszczalniku do odkarboksylowywania, np. w chinolinie lub w słabej zasadzie.

4. przez kondensację fenotiazyny, o wzorze ogólnym 7, ze zdolnym do reakcji estrem, o wzorze ogólnym: $X-(C_n H_{2n} O)_m R$ lub w przypadku, gdy R oznacza atom wodoru, $C_n H_{2n} =$ etylen lub propylen, a $m = 1$ — z tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu.

5. w przypadku wytwarzania produktów, w których m oznacza liczbę 2 lub 3, przez kondensację alkoholi o wzorze ogólnym 8, w którym m_1 oznacza liczbę 1 lub 2, ze zdolnymi do reakcji estrami alkoholi, o wzorze $X-(C_n H_{2n} O)_{m_1} R_1$, przy czym m_1 i m_2 są takimi liczbami całkowitymi, aby suma $m_1 + m_2$ była równa liczbie 2 lub 3. Jeśli $m_2 = 1$, a R oznacza atom wodoru można ester zastąpić odpowiednio tlenkiem etylenu lub propylenu. Do kondensacji można też stosować odwrotnie — zdolne do reakcji estry odpowiednich alkoholi i alkohole

odpowiednich wyżej wspomnianych zdolnych do reakcji estrów.

6. w przypadku wytwarzania produktów, w których R oznacza acyl, przez acylowanie znanymi sposobami alkoholi odpowiadających wzorowi ogólnemu, w którym R oznacza atom wodoru.

7. przez cyklizację — najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, takich jak formamidy lub acetamidy, albo dwumetyloanilinie, w obecności czynnika kondensującego (wodorotlenek lub węgiel metalu alkalicznego) i ewentualnie katalizatora takiego jak sproszkowana miedź — pochodnej odpowiadającej wzorowi 9, w którym Hal oznacza atom chlorowca, zaś jeden ze symboli R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi rodnik acylowy.

Opisane produkty wykazują wybitne działanie na centralny układ nerwowy, a także na układ nerwowy wegetatywny. Są one bardzo dobrymi środkami uspakajającymi, jak też środkami przeciwwymiotnymi. Z klasycznych prób czynności na centralny układ (wzmaganie narkozy, próba odruchu warunkowego, próba Wintera i Flataker'a), a zwłaszcza z prób czynności przeciwwymiotnej i kateleptycznej wynika, że wykazują one działanie znacznie silniejsze, aniżeli najbardziej czynne produkty znane w tej dziedzinie. Szereg z nich, a zwłaszcza te, w których $R = CH_3$ i $m = 2$ lub 3, wykazuje też wybitne działanie antyhistaminowe.

Opisane pochodne najkorzystniej stosuje się pod postacią zasady lub soli addycyjnych, zawierających aniony farmaceutycznie dopuszczalne, na przykład chlorowodoroków, fosforanów, siarczanów, maleinianów, fumaranów, cytrynianów, jednakże można je również stosować pod postacią czwartorzędowych pochodnych amoniowych, takich jak jodometylany, chlorometylany itd.

Podane niżej przykłady, nie ograniczając wynalazku obrazują, jak można go przeprowadzać w praktyce. Podane w nich temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. Roztwór 15 g 3-acetylo-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny i 8,7 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny w 150 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu półtoręj godziny. Po oziębieniu otrzymaną krystaliczną zawiesinę przemycia się trzykrotnie 250 cm³ wody, po czym warstwą toluenową ekstrahuje się 150 cm³ 2-n

kwasu solnego. Kwaśny wyciąg wodny prze-
mywa się dwukrotnie 100 cm³ benzenu i alkali-
zuje 210 cm³ 2-n roztworu wodorotlenku so-
dowego. Po ekstrakcji wytrąconej zasady dwu-
krotnie za pomocą 100 cm³ benzenu, przemy-
ciu roztworu benzenowego wodą, osuszeniu
nad bezwodnym siarczanem sodowym i odpa-
rowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 11,8 g
3-acetylo-10-[3'-(4"-hydroksyetylo-1"-piperazy-
nylo)-propylo]-fenotiazyny. Jej kwaśny dwuma-
leinian otrzymany w etanolu, po przekrystalizo-
waniu w 95%-owym etanolu wykazuje tempera-
turę topnienia 193–200°C.

Wyjściową 3-acetylo-10-(3'-tosylooksypropylo)-
fenotiazynę (temperatura topnienia 112–113°C)
otrzymuje się działając chlorkiem tosyłu w pi-
rydyinie na 3-acetylo-10-(3'-hydroksypropylo)-fe-
notiazynę (temperatura topnienia 80°C).

Tę ostatnią otrzymuje się przez hydrolizę za
pomocą kwasu solnego produktu kondensacji
2-(3'-chloropropylooksy)-czterohidropiranu z 3-
(1'fenyloaminoetylo)-fenotiazyną, w obecności
amidku sodowego.

Przykład II. 6,9 g 3-acetylo-10-[3'-(4"-hy-
droksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny
i 13 cm³ bezwodnika kwasu octowego w 75
cm³ pirydyiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną
w ciągu półtorej godziny. Pod koniec ogrze-
wania odpędza się nadmiar rozpuszczalnika pod
ciśnieniem 1 mm słupa rtęci. Pozostałość roz-
puszcza się w 250 cm³ chloroformu i roztwór
przemywa dwukrotnie 50 cm³ normalnego roz-
tworu wodorotlenku sodowego, a następnie wo-
dą aż do odczynu obojętnego. Po osuszeniu
wyciągów chloroformowych nad bezwodnym
siarczanem sodowym i odparowaniu rozpusz-
czalnika (pod koniec w temperaturze 80°C pod
ciśnieniem 15 mm Hg) otrzymuje się 6,1 g 3-acety-
lo-10-[3'-(4"-acetylooksyetylo-1"-piperazylo)-
propylo]-fenotiazyny. Jej kwaśny dwuma-
leinian, otrzymany w etanolu, po przekrystalizo-
waniu w metanolu wykazuje temperaturę top-
nienia 180–182°C.

Przykład III. Roztwór 10,85 g 3-propionylo-
10-(3'-tosylooksypropylo)-fenotiazyny i 10 g
1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny w 125 cm³ bez-
wodnego toluenu ogrzewa się pod chłodnicą
zwrotną w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu pro-
dukt zadaje się 100 cm³ wody destylowanej, de-
kantuje i przemywa warstwę toluenową 100 cm³
wody destylowanej. Roztwór toluenowy ekstra-
huje się 100 cm³ normalnego kwasu solnego.
Zasadę uwalnia się z roztworu w kwasie sol-
nym przez dodanie ługu sodowego (d = 1,33)

i ekstrahuje ją dwukrotnie 25 cm³ chloroformu.
Roztwór chloroformowy osusza się nad siarcza-
nem sodowym, przesącza i odpędza rozpuszczal-
nik przez destylację pod próżnią. Otrzymuje się
5,1 g 3-propionylo-10-[3'-(4"-hydroksyetylo-1"-
piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, której kwaś-
ny dwumaleinian, po przekrystalizowaniu w eta-
nolu, wykazuje temperaturę topnienia 192°C.

Przykład IV. Postępując tak jak w przy-
kładzie III i wychodząc z 4,8 g 3-butyrylo-
10-(3'-tosylooksypropylo)-fenotiazyny, 3,9 g 1-(2'-
hydroksyetylo)-piperazyny i 40 cm³ bezwodne-
go toluenu otrzymuje się 3,45 g 3-butyrylo-10-
[3'-(4"-hydroksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-
fenotiazyny, której kwaśny dwumaleinian wy-
kazuje temperaturę topnienia 172–174°C.

Przykład V. Postępując tak, jak w przykła-
dzie III i wychodząc z 5,55 g 3-butyrylo-10-(3'-
tosylooksypropylo)-fenotiazyny, 4,75 g 1-(3'-hy-
droksypropylo)-piperazyny i 25 cm³ bezwodne-
go toluenu otrzymuje się 4,4 g 3-butyrylo-10-[3'-
(4"-γ-hydroksypropylo-1"-piperazylo)-propylo]-
fenotiazyny, której dwuchlorowodorek wykazu-
je temperaturę topnienia około 160°C.

Przykład VI. Mieszaninę 7,9 g 3-acetylo-10-
(3'-chloropropylo)-fenotiazyny, 3,8 g 1-(2'-hy-
droksypropylo)-piperazyny, 3,9 g bezwodnego
węglanu potasowego i 10 cm³ toluenu ogrzewa
się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin.
Po oziębieniu produkt zadaje się 40 cm³ wody
i 60 cm³ benzenu. Wodę oddziela się i warstwę
organiczną ekstrahuje się 100 cm³ normalnego
kwasu solnego.

Z roztworu w kwasie solnym uwalnia się za-
sadę przez dodanie ługu sodowego (d = 1,33),
po czym ekstrahuje się ją trzykrotnie 60 cm³
chloroformu. Roztwór chloroformowy osusza
się nad siarczanem sodowym, przesącza i od-
pędza rozpuszczalnik przez destylację pod próż-
nią. Otrzymuje się 4,8 g 3-acetylo-10-[3'-(4"-β
hydroksypropylo-1"-piperazylo)-propylo]-fe-
notiazyny, której kwaśny dwumaleinian, po
przekrystalizowaniu w etanolu wykazuje tem-
peraturę topnienia 152°C.

Przykład VII. Postępując tak, jak w przy-
kładzie V i wychodząc z 9,06 g 3-acetylo-10-(3'-
tosylooksypropylo)-fenotiazyny, 8,64 g 1-(3'-hy-
droksypropylo)-piperazyny i 40 cm³ bezwodne-
go toluenu otrzymuje się 8,45 g 3-acetylo-10-[3'-
(4"-γ-hydroksypropylo-1"-piperazylo)-propylo]-
fenotiazyny, której dwuchlorowodorek, po
przekrystalizowaniu w etanolu wykazuje tem-
peraturę topnienia 195°C.

Przykład VIII. Roztwór 4,53 g 3-acetylo-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny i 3,48 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyny w 70 cm³ bezwodnego toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu roztwór toluenowy przemywa się trzykrotnie 50 cm³ wody i ekstrahuje za pomocą 70 cm³ 0,5 n kwasu solnego. Warstwę wodną dekantuje się, przemywa dwukrotnie 50 cm³ eteru i uwalnia zasadę przez dodanie 5 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Zasadę ekstrahuje się 40 cm³ chloroformu, osusza warstwę chloroformową nad siarczanem sodowym, przesącza i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Po wysuszeniu w temperaturze 75°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg otrzymuje się 3,48 g 3-acetylo-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w 50 cm³ wrzącego etanolu i dodaje wrzący roztwór 1,85 g kwasu maleinowego w 75 cm³ etanolu. Po oziębieniu wytrąca się kwaśny dwumaleinian, który odsącza się, przemywa trzykrotnie 15 cm³ etanolu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 4,75 g kwaśnego dwumaleinianu 3-acetylo-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 154—155°C.

Przykład IX. Postępując tak, jak w przykładzie VIII i wychodząc z 4,7 g 3-propionylo-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny i 3,5 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 2,4 g 3-propionylo-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, której kwaśny dwumaleinian wykazuje temperaturę topnienia 164—166°C.

Przykład X. Postępując tak, jak w przykładzie VIII i wychodząc z 4,53 g 3-acetylo-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny i 4,36 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 1 g 3-acetylo-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, której kwaśny dwumaleinian wykazuje temperaturę topnienia 150°C.

Przykład XI. Postępując tak, jak w przykładzie VIII i wychodząc z 4,8 g 3-butyrylo-10-(3'-tosyloksypropylo)-fenotiazyny i 3,5 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyny otrzymuje się 3,35 g 3-butyrylo-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, której dwumaleinian wykazuje temperaturę topnienia 146°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, n oznacza liczbę 2 lub 3, a m — liczbę 1, 2 lub 3 oraz ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych, zawierających anion terapeutycznie dopuszczalny, znamieny tym, że 3-acylofenotiazynę, której grupa ketonowa ewentualnie jest zabezpieczona, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem, o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, po czym uwalnia się grupę ketonową, jeżeli była ona zabezpieczona, albo też piperazynę o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem, o wzorze ogólnym 5, albo też fenotiazynę o wzorze 7 poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym



albo w przypadku związków, w których wzorze R oznacza atom wodoru, C_n H_{2n} oznacza grupę etylenową lub propylenową, a m = 1 stosuje się tlenek etylenu lub tlenek propylenu, albo w przypadku związków, w których wzorze m oznacza liczbę 2 lub 3, kondensuje się alkohol o wzorze ogólnym 8, w którym m₁ oznacza liczbę 1 lub 2, ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o wzorze



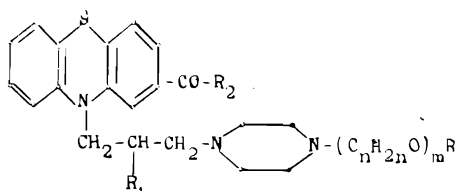
przy czym m₁ i m₂ są takimi liczbami, aby suma (m + m₂) była równa liczbie 2 lub 3, albo w przypadku związków, w których wzorze m₂ = 1, a R oznacza atom wodoru kondensuje się z tlenkiem etylenu lub z tlenkiem propylenu, albo też kondensuje się zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym 10 z alkoholem o wzorze ogólnym OH-(C_n H_{2n} O)_{m₂} R i ewentualnie acyluje się alkohole o wyżej podanym wzorze, w którym R oznacza atom wodoru, albo też ewentualnie otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze n = 2 i m = 1.

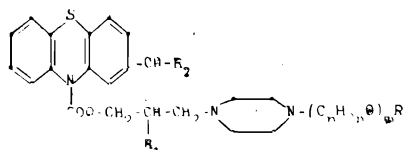
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze ogólnym $n = 2$ i $m = 2$.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że fenotiazynę o wzorze ogólnym 6 ogrzewa się, aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla, otrzymany w ten sposób związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w jego sól lub w czwartorzędową pochodną amoniową.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 1$.
7. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
8. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że cyklizuje się pochodną o wzorze ogólnym 9, w którym H_{a1} oznacza atom chlorowca, jeden z symboli R_3 i R_4 oznacza wodór, a drugi resztę acylową i otrzymane w ten sposób związki o wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.
10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 1$ i $m = 2$.
11. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
12. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

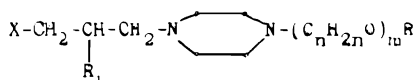
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



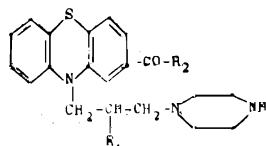
WZOR 1



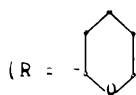
WZOR 6



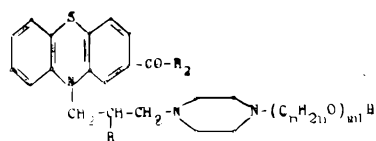
WZOR 2



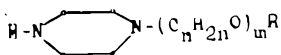
WZOR 7



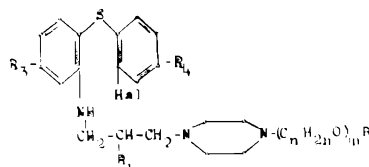
WZOR 3



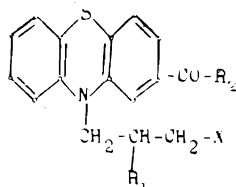
WZOR 8



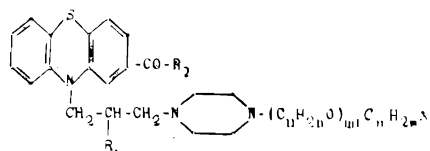
WZOR 4



WZOR 9



WZOR 5



WZOR 10