



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 31.VII.1964 (P 105 365)

Pierwszeństwo: 01.VIII.1963 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 10.VII.1967

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d 93/18

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Helmut Wunderlicht, Andreas Stark, dr
Ernst Carstens, prof. dr Hans Fürst

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania nowych 10-dwualkiloaminoalkilo-3, 4-dwuazafenotiazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 10-dwualkiloaminoalkilo-3,4-dwuazafenotiazyn o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza łańcuch alkilowy ewentualnie rozgałęziony, a T oznacza grupę dwualkilaminową o takich samych lub różnych, niższych rodnikach alkilowych zawierających 1—3 atomy węgla, które mogą także tworzyć ewentualnie przez połączenie pośrednie z dal-
szym heteroatomem takim jak atom O lub N, pierścień zamknięty.

Dotychczas tego rodzaju związki nie były znane. Związki te są cennymi środkami leczniczymi, które znajdują zastosowanie w neurologii. Znane są jedynie aminoalkilowane jednoazafenotiazyny, a także aminoalkilowane 2,7-lub 4-5-dwuazafenotiazyny, w których w przeciwieństwie do związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, atomy azotu występują w obydwóch pierścieniach fenylowych. Wreszcie znane są liczne zasady 10-dwualkiloaminoalkilofenotiazynowe które jednak z powodu braku zasadowych atomów azotu w pierścieniach benzenowych różnią się znacznie właściwościami chemicznymi od związków otrzymywanych sposobem według wynalazku.

Sposób według wynalazku różni się od znanych metod zarówno wyjściowymi związkami stosowanymi od syntezy jak i otrzymywanymi produktami.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się przez kondensację dotychczas nie-

2

znanych 3,4-dwuazafenotiazyn o wzorze 2, z chlor-
kami aminoalkilowymi o wzorze Cl-B-T, w któ-
rym B i T mają znaczenie podane poprzednio,
albo z ich solami w obecności wodorotlenków po-
tasowców.

Do kondensacji stosuje się korzystnie nadmiar wodorotlenków. Na ogół optymalną wydajność uzyskuje się stosując 2-7 moli wodorotlenków po-
tasowców na mol produktu kondensacji. Jako śro-
dowisko reakcyjne stosuje się organiczne roz-
puszczalniki, takie jak toluen, benzen, dioksan,
aceton itp. Temperaturę reakcji utrzymuje się ce-
lowo między 50° a 150°.

Jako składnik reakcji można wprowadzać także sole zasadowych chlorków, co oczywiście trzeba
uwzględnić dodając większą ilość wodorotlenku.

Należy podkreślić interesujący fakt, że w spo-
sobie według wynalazku nie przeszkadza woda
powstająca w trakcie kondensacji, ani też woda
powstająca podczas wydzielania się chlorków z ich
soli, w przypadku stosowania soli zasadowych
chlorków.

Nawet dodatkowa woda, którą wprowadza się
w czasie kondensacji, na przykład w celu roz-
puszczenia soli zasadowych chlorków, nieoczeki-
wanie nie wywiera wpływu hamującego na reak-
cję kondensacji w procesie według wynalazku.
Sposób według wynalazku różni się zatem zasad-
niczo od wszystkich sposobów jakie dotychczas
opisano dla wytwarzania znanych już aza- lub

dwuazafenotiazyn. Nadto w literaturze (niemieckie opisy patentowe nr 1,001,684, 1,095,284 i 1,666,786; opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2,789,778) podano we wszystkich przypadkach stosowanie jako środka kondensującego NaNH_2 , wskutek czego następuje metalizacja azalu lub dwuazafenotiazyn.

Związek 3,4-dwuazafenotiazynowy stosowany jako produkt wyjściowy w kondensacji sposobem według wynalazku, można wytwarzać przez katalityczne siarkowanie 3-anilinopirydazyny.

Przykład I. a) 8,5 g (0,05 mola) 3-anilinopirydazyny, 3,2 g (0,1 mola) siarki i 0,5 g jodu miesza się w 100 ml kolbie kolistej i ogrzewa na łaźni metalowej. Przy temperaturze wewnątrz kolby, wynoszącej 150°C rozpoczyna się wywiązywanie H_2S , które całkowicie ustaje w temperaturze 170°C . Po zakończeniu głównej reakcji, mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury $190\text{--}215^\circ\text{C}$, następnie odgazowuje przez 30 minut za pomocą wodnej pompy próżniowej i po podłączeniu do próżniowej pompy olejowej destyluje na łaźni metalowej w temperaturze $315\text{--}320^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem $0,5\text{--}2,0$ torrów. Początkowo destyluje żółty, a następnie ciemnoczerwony produkt, natychmiast krzepnący w chłodnicy powietrznej, który zawiesza się w metanolu i odsysa.

Żółta pozostałość po przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu lub dioksanu topnieje w temperaturze $269\text{--}271^\circ\text{C}$.

Wydajność: $1,3\text{ g} = 13\%$ (w przeliczeniu na 3-anilinopirydazynę).

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$, Ciężar cząsteczkowy: 201,25

Analiza:

Pierwiastek	Obliczono%	Znaleziono%
C	59,68	59,50/59,67
H	3,51	3,62/ 3,78
N	20,88	20,90/21,08
S	15,93	15,78/15,88

b) 20 g (około 0,1 mola) 3,4-dwuazafenotiazyny, 20 g (około 0,35 mola) wodorotlenku potasowego w pastylkach i 500 ml toluenu umieszcza się w temperaturze pokojowej w 1-litrowej trójściennej kolbie i mieszając ogrzewa do wrzenia na łaźni olejowej. Do wrzącej zawiesiny wkradla się za pomocą wkradacza w ciągu 15 minut 20 g (około 0,15 mola) chlorku β -dwuetyloaminoetylu. Już w krótkim czasie występuje silne czerwone zabarwienie, które następnie przy osadzeniu się nalołu z soli na obrzeżu kolby, przechodzi w brązowe. W celu doprowadzenia reakcji do końca ogrzewa się całość pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 2—3 godzin.

Gorącą mieszaninę reakcyjną wlewa się do 2 litrów wody, dokładnie miesza i przezroczystą ciemnobrunatną warstwę toluenu oddziela od warstwy wodnej. Pochodną fenotiazyny ekstrahuje się przez kilkakrotne wytrząsanie roztworu toluenowego z 2 n HCl, w ogólnej ilości 700 ml, następnie wytrąca amoniakiem z przezroczystego, ciemnobrunatnego roztworu w kwasie solnym w trakcie chłodzenia lodem i ponownie rozpuszcza w toluenie. Warstwę toluenową suszy nad świeżo wyprażonym Na_2SO_4 , przesącza i zagęszcza pod próżniową pompą wodną. Otrzymuje się

ciemnoczerwono-brunatną oleistą pozostałość stanowiącą 10- β -dwuetyloaminoetylo-3,4-dwuazafenotiazynę.

Wydajność: $26\text{ g} = 86,9\%$ w przeliczeniu na 3,4-dwuazafenotiazynę.

Związek ten rozpuszcza się całkowicie, klarownie w powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach organicznych (acetone, alkohol, dioksan, octan, dwumetyloformamid itd.) i można go łatwo przeprowadzić w czwartorzędowe sole.

Dwumetylojodek 10- β -dwuetyloaminoetylo-3,4-dwuazafenotiazyny:

Wzór sumaryczny: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{SJ}_2$, ciężar cząsteczkowy: 584, 344. Temperatura topnienia: $268\text{--}272^\circ\text{C}$.

Analiza:	Obliczono%	Znaleziono%
C	37,00	37,84
H	4,49	4,67
N	9,59	9,57
S	5,49	5,44

Przykład II. 15 g (około 0,075 mola) 3,4-dwuazafenotiazyny 250 ml toluenu, 75 g (około 1,88 mola) technicznego NaOH umieszcza się w temperaturze pokojowej w trakcie mieszania w trójściennej kolbie i ogrzewa na łaźni wodnej do uzyskania temperatury wewnątrz kolby 80°C . Po cząwszy od temperatury 70°C , gęsta zawiesina zmienia zabarwienie z żółtego na czerwono-pomarańczowe.

W temperaturze 80°C wkradla się w ciągu 10 minut roztwór 15 g (0,075 mola) chlorowodoru chlorku piperydynoizopropylu (ciężar cząsteczkowy: 198,15) (1-piperydyno-2-chloropropan) w 16 ml wody, przy czym natychmiast znika pomarańczowe zabarwienie i wraca początkowa barwa żółta.

Po 10—15-minutowym mieszanii następuje zmiana zabarwienia z brązowego na ciemnoczerwone. Roztwór wówczas nie jest przezroczysty, lecz ma charakter zawiesiny. Miesza się następnie 2 godziny w temperaturze 80°C , po czym ogrzewa przez dalsze 2 godziny na wrzącej łaźni wodnej (temperatura wewnątrz kolby wynosi około $98\text{--}100^\circ\text{C}$).

Po upływie łącznie 4 godzin, zawiesinę wylewa się do 1 litra wody, wytrząsa i przesącza przez filtr spiekowy G3. Odsysuje się w ten sposób 4 g nieprzereagowanej 3,4-dwuazafenotiazyny.

Czerwoną warstwę toluenową oddziela się, suszy nad Na_2SO_4 i zagęszcza do sucha na wrzącej łaźni wodnej pod próżnią uzyskaną za pomocą strumieniowej pompy wodnej. Pozostałość o zabarwieniu czerwonym odznacza się dużą lepkością.

Wydajność 10- β -piperydyno-izopropylu-3,4-dwuazafenotiazyny wynosi $11\text{ g} = 61,7\%$ w przeliczeniu na przereagowaną 3,4-dwuazafenotiazynę.

Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 1 mm Hg wynosi $213\text{--}215^\circ\text{C}$.

Dwumetylojodek z absolutnego alkoholu: temperatura topnienia $165\text{--}170^\circ\text{C}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{SJ}_2$.

Przykład III. 10 g (około 0,05 mola) 3,4-dwuazafenotiazyny, 300 ml toluenu i 20 g (około 0,5 mola) technicznego NaOH umieszcza się w temperaturze pokojowej w trakcie mieszania w 0,5-litrowej trójściennej kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i w wkradacz, po czym ogrzewa do wrzenia na łaźni olejowej. Do żółtej zawiesiny

wkrapla się 10 g 1-metylo-4γ-chloropropylpiperazy, przy czym mieszanina reakcyjna zabarwia się coraz silniej na brunatno przy jednoczesnym powstawaniu na obrzeżu kolby jasnego nalotu z soli (NaCl). Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, wylewa do około 1 litra wody, przesącza przez filtr spiekowy G3 (odzyskując 2 g nieprzereagowanej 3,4-dwuazafenotiazyny) i brunatną warstwą toluenu oddziela od wodnego roztworu NaOH.

Roztwór toluenowy ekstrahuje się kilkakrotnie 2 n kwasem solnym, klarowny czerwony roztwór kwasu solnego alkalizuje amoniakiem i wytrąconą zasadę ponownie rozpuszcza w toluenie, suszy nad Na_2SO_4 i toluen oddestylowuje na wrzącej łaźni wodnej pod próżnią, uzyskaną za pomocą strumieniowej pompy wodnej.

Otrzymuje się czerwoną pozostałość, o dużej lepkości w ilości 9 g stanowiącą 10-(4'-metylopi-perazylo-1')-γ-propylo)-3,4-dwuazafenotiazynę = 66,32% w przeliczeniu na przereagowaną 3,4-dwu-azafenotiazynę.

Cieężar cząsteczkowy: 341,49, wzór sumaryczny: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$. Otrzymany związek wrze pod ciśnieniem 1 mm Hg w temperaturze 220–224°C. Po dłuższym staniu krzepnie i wykazuje temperaturę topnienia 55–59°C.

Dwumaleinian $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{SO}_3$.

Dwumaleinian wytrąca się w acetonie i po przekryształizowaniu z dwumetyloformamidu wykazuje temperaturę topnienia 179–181°C.

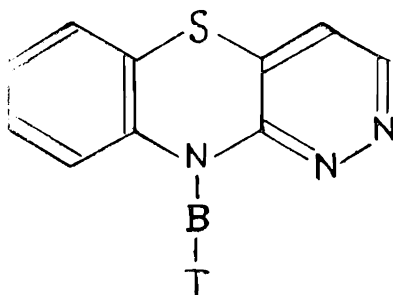
Analiza:	Obliczono%	Znaleziono%
N	12,21	12,49/12,54
S	5,59	5,27/ 5,29

Barwa: pomarańczowa

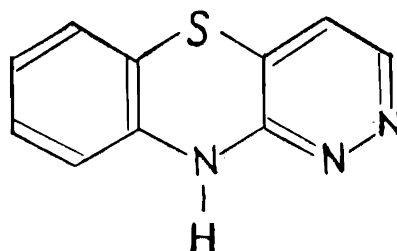
- 5 Rozpuszczalność: rozpuszczalny w wodzie, bardzo łatwo rozpuszczalny w gorącej wodzie.

Zastrzeżenia patentowe

- 10 1. Sposób wytwarzania nowych 10-dwualkilaminodwualkilo-3,4-dwuazafenotiazyn o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza łańcuch alkilowy ewentualnie rozgałęziony, a T oznacza grupę dwualkilaminową o takich samych lub
15 różnych, niższych rodnikach alkilowych, o 1–3 atomach węgla, które mogą tworzyć pierścień zamknięty, ewentualnie przez połączenie pośrednie z dalszym heteroatomem takim jak atom O lub N, **znamienny tym**, że 3,4-dwuazafenotiazynę o wzorze 2 kondensuje się z chlor-
20 kami aminoalkilowymi o wzorze ogólnym Cl-B-T, w którym B i T mają znaczenie podane poprzednio, albo z ich solami w obecności wodorotlenków potasowców, w rozpuszczalnikach takich jak toluen, benzen, aceton, dioksan i ewentualnie w obecności wody w tempera-
25 turze 50–150°C.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorotlenki potasowców stosuje się w nadmiarze, korzystnie w ilości 2–7 moli na 1 mol produktu kondensacji.
- 30



W Z Ő R 1



W Z Ő R 2