

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66 890

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 18.IV.1968 (P 126 511)

Pierwszeństwo: 18.IV.1967
dla zastrz. 3, 6, 8, 9
i 12
27.VII.1967 dla zastrz.
4, 5, 10 i 11
Szwajcaria

Opublikowano: 15.III.1973

Kl. 12p,4/05

MKP C07d 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jean Pierre Bourquin, Guido Gamboni, Lajos Szabo, Gustav Schwarb

Właściciel patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 3-metylosulfinylofenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-metylosulfinylofenotiazyny o wzorze 1.

Z opisu patentowego nr 46670 znany jest sposób wytwarzania 3-metylosulfinylofenotiazyny drogą utleniania 3-metylomerktiofenotiazyny. 3-metylomerktiofenotiazynę otrzymuje się według francuskiego opisu patentowego nr 1 458 915 przez reakcję zamknięcia pierścienia S-metylo-S'-2'-chlorowcofenylo/-3-aminodwutiohydrochinonu. W tego rodzaju reakcjach zamknięcia pierścienia stosuje się zawsze miedź jako katalizator odwodorniania, jak to na przykład opisano również w przykładach szwajcarskiego opisu patentowego nr 319 785.

Stwierdzono, że utlenianie S-metylo-S'-2'-chlorowcofenylo/-3-acyloaminodwutiohydrochinonu przebiega selektywnie z wydajnością 60—70%, przy czym stosowany jako związek wyjściowy S-metylo-S'-2'-chlorowcofenylo/-3-acyloaminodwutiohydrochinon można wytwarzać w tani sposób.

Stwierdzono ponadto, że cyklizacja powyższego dwutiohydrochinonu bez dodatku miedzi prowadzi do wytworzenia żądanej 3-metylosulfinylofenotiazyny z 70—90% wydajnością.

Wskutek pominięcia proszku miedzi jako katalizatora, co stanowi przełamanie ogólnie przyjętych uprzedzeń, osiąga się więc duży postęp techniczny. Postęp ten ilustruje wyraźnie fakt, że 3-metylosulfinylo-10-[2'-N-metylopiperidylo-2''/-etylo-1]fenotiazynę stanowiącą aktywny środek

2

neuroleptyczny znany pod nazwą Lidanil[®] i stosowaną w psychiatrii ze względu na swe specyficzne działanie antyemocjonalne, można otrzymać sposobem według wynalazku z wydajnością 63—81%, podczas gdy sposobem według francuskiego opisu patentowego nr 1 458 915 z wydajnością 36—45%, a według szwajcarskiego opisu patentowego tylko z wydajnością 14—34%.

Według wynalazku 3-metylosulfinylofenotiazynę o wzorze 1 wytwarza się poddając związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza niższą alifatyczną grupę acylową, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, reakcji zamknięcia pierścienia w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności alkalicznego środka kondensującego.

Przykładem niższej alifatycznej grupy acylowej w związkach o wzorze ogólnym 2 jest grupa formylowa albo acetylowa.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się ogrzewając związki o wzorze ogólnym 2 w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid i w obecności alkalicznych środków kondensujących takich jak węglan sodowy lub potasowy. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze wrzenia roztworu. Grupa acylowa podstawiona w związkach o wzorze ogólnym 2 przy azocie aminowym ulega odszczepieniu w trakcie reakcji zamknięcia pierścienia lub bezpośrednio po jej zakończeniu. Otrzymane związki o wzorze 1

wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi metodami, a następnie oczyszcza je. W tym celu mieszaninę poreakcyjną wlewa się do wody i odsącza się wytrącony osad, który następnie przekształca się z odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład z etanolu.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można otrzymywać przez utlenianie związków o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i Hal mają znaczenie wyżej podane, przy czym reakcję prowadzi się na przykład w następujący sposób.

Związek o wzorze ogólnym 3 rozpuszcza się w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w etanolu i do otrzymanego roztworu w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia wkrapla się w ciągu 5—10 godzin nadtlenek wodoru, korzystnie w postaci 30% wodnego roztworu w nadmiarze stechiometrycznym, po czym mieszaninę utrzymuje się w tej samej temperaturze w ciągu około 5—10 godzin.

Otrzymany związek o wzorze ogólnym 3 wydzielić można z mieszaniny poreakcyjnej znanymi metodami, na przykład przez odparowanie rozpuszczalnika i/lub dodanie substancji powodującej wytrącanie produktu, na przykład acetonu. Uzyskaną oleistą pozostałość oczyścić można znanymi metodami przez krystalizację. Jako rozpuszczalnik w procesie krystalizacji stosować można mieszaninę octanu etylu i eteru izopropylowego.

Nowe związki formyloaminowe o wzorze 3a, w którym Hal ma wyżej podane znaczenie można wytwarzać w reakcji związków o wzorze ogólnym 4, w którym Hal ma wyżej podane znaczenie, na przykład S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-aminodwutiohydrochinonu, z bezwodnym kwasem mrówkowym, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

W sposobie według wynalazku korzystnie cyklizuje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu, albo sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu, albo sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-chlorofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie jako półprodukty w syntezie pochodnych fenotiazyny, podstawianych w pozycji 10 rodnikami o charakterze zasadowym, na przykład w syntezie 3-metylosulfinylo-10-[2-/1-metylo-2-piperydylo/-etylo]-fenotiazyny. Produkty te odznaczają się wyjątkowo cennymi właściwościami farmakologicznymi.

Wynalazek ilustrują poniżej podane przykłady, które nie ograniczają jednak jego zakresu. Wartości temperatur podane są w stopniach Celsjusza i są skorygowane.

Przykład I. Mieszaninę 54,7 g sulfotlenku S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu, 51,0 g drobno sproszkowanego

węglanu potasowego i 550 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się mieszając na łaźni o temperaturze 180° do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 12 godzin. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się i wprowadza mieszając do 2 litrów wody i odfiltruje wytrącony osad. Wytrącony osad odsącza się i miesza ze 100 ml etanolu. Po 15-godzinnym utrzymywaniu temperatury +5°C mieszaninę sączy się. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu uzyskuje się czystą 3-metylosulfinylofenotiazynę o temperaturze topnienia 193—195°.

Stosowany jako substancja wyjściowa sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu wytwarza się w sposób następujący.

Mieszaninę 97,8 g S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-aminodwutiohydrochinonu i 400 ml bezwodnego kwasu mrówkowego ogrzewa się do wrzenia na łaźni o temperaturze 130° pod chłodnicą zwrotną mieszając, w ciągu 1 godziny. Mieszaninę odstawia się na okres około 24 godzin, po czym otrzymany produkt odsącza się i przemywa etanolem. Po przekrystalizowaniu z trzykrotnej objętości acetonu otrzymuje się czysty S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinon o temperaturze topnienia 115—117°.

Do roztworu 53,1 g S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu w 250 ml etanolu utrzymywanego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, wkrapla się w ciągu 7 godzin mieszając 15,6 ml 34,5% roztworu nadtlenku wodoru i mieszaninę utrzymuje się następnie w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Po całkowitym odparowaniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się oleisty surowy sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-formamidodwutiohydrochinonu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z pięciokrotnej ilości izopropanolu otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 126—128°.

Przykład II. Mieszaninę 77,1 g sulfotlenku S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu, 69,5 g drobno sproszkowanego węglanu potasowego i 770 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni o temperaturze 180° do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 12 godzin. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się i miesza z 2,5 litra wody. Wytrącony osad odsącza się i w stanie wilgotnym miesza z 150 ml etanolu. Po 15-godzinnym chłodzeniu w temperaturze +5°C mieszaninę poddaje się sączeniu. Po przekrystalizowaniu osadu z bezwodnego etanolu uzyskuje się czystą 3-metylosulfinylofenotiazynę o temperaturze topnienia 193—195°.

Stosowany jako substancja wyjściowa sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinon wytwarza się w sposób następujący.

Do roztworu 73,6 g S-metylo-S'-/2-bromofenilo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu w 300 ml etanolu wkrapla się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, mieszając, 22 ml 34,5% roztworu nadtlenku wodoru i mieszaninę utrzymuje się następnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych

6 godzin. Po całkowitym odparowaniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się oleisty surowy sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z trzykrotnej ilości octanu etylowego otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 113—115°.

Przykład III. Mieszaninę 33,9 g sulfotlenku S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu, 14,9 g drobno sproszkowanego węglanu potasowego i 700 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni o temperaturze 180°C do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając, w ciągu 16 godzin. Mieszaninę po reakcyjną chłodzi się, miesza z 1 litrem wody, po czym odsącza wytrącony osad. Wilgotny osad ogrzewa się krótko w mieszaninie z 120 ml etanolu w temperaturze wrzenia, po czym chłodzi się uzyskany roztwór do temperatury -12°. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z bezwodnego etanolu, uzyskując czystą 3-metylosulfinylofenotiazynę o temperaturze topnienia 193—195°.

Stosowany jako substancja wyjściowa sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu wytwarza się w sposób następujący.

Do roztworu 84,5 g S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu w 300 ml etanolu wkrapla się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, mieszając, 28 ml 40% roztworu nadtlenu wodoru, po czym utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę po reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 300 ml acetonu i chłodzi, a następnie sączy. Osad przekrystalizowuje się z 250 ml mieszaniny octanu etylu i eteru izopropylowego (3:1), uzyskując czysty sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu o temperaturze topnienia 100—102°.

Przykład IV. Mieszaninę 66 g sulfotlenku S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu, 32,1 g III-rzęd-butanolanu potasowego i 120 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą destylacyjną, dopóki temperatura wewnętrzna nie wzrośnie do 140°. Następnie gotuje się w takiej samej temperaturze w ciągu 2,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną miesza się z 500 ml wody. Nadmiar cieczy oddekantowuje się, a mazią pozostałość rozpuszcza się gotując w 700 ml etanolu, odsącza, a przesącz zatęża do objętości około 300 ml. Po dłuższym chłodzeniu w temperaturze 0° sączy się, przemywa i suszy. Otrzymuje się czystą 3-metylosulfinylofenotiazynę o temperaturze topnienia 193—195°.

Przykład V. Mieszaninę 30,0 g sulfotlenku S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu, 30,6 g drobno sproszkowanego węglanu potasu i 300 ml dwumetyloacetamidu gotuje się w łaźni mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, przy czym temperatura łaźni wynosi 180°. Po ochłodzeniu mieszaninę re-

akcyjną miesza się z 1 litrem wody, a wytrącony przy tym osad odsącza się. Pozostałość przekrystalizowuje się z 500 ml etanolu po dodatku 3 g węgla aktywnego. Po ponownym przekrystalizowaniu z dziesięciokrotnej ilości etanolu otrzymuje się czystą 3-metylosulfinylofenotiazynę o temperaturze topnienia 193—195°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-metylosulfinylofenotiazyny o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza niższą alifatyczną grupę acylową, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności alkalicznego środka kondensującego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący stosuje się węglan sodowy lub potasowy.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcji zamknięcia pierścienia poddaje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-formamidodwutiohydrochinonu.

5. Sposób według zastrz. 1—3 **znamienny tym**, że reakcji zamknięcia pierścienia poddaje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu.

6. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcji zamknięcia pierścienia poddaje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu.

7. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i Hal mają znaczenie wyżej podane, wytwarzany przez utlenienie związku o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i Hal mają podane wyżej znaczenie, w środowisku rozpuszczalnika organicznego.

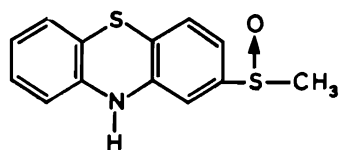
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się etanol.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się nadtlenek wodoru.

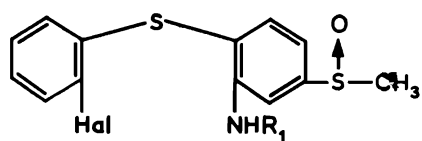
10. Sposób według zastrz. 7—9, **znamienny tym**, że stosuje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-formamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-formamidodwutiohydrochinonu.

11. Sposób według zastrz. 7—9, **znamienny tym**, że stosuje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-bromofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu.

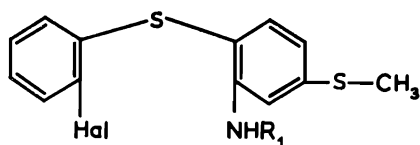
12. Sposób według zastrz. 7—9, **znamienny tym**, że stosuje się sulfotlenek S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu wytworzony przez utlenianie S-metylo-S'-/2-chlorofenylo/-3-acetamidodwutiohydrochinonu.



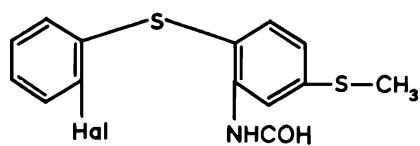
WZÓR 1



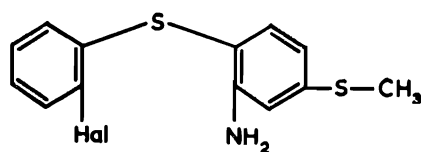
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 3a



WZÓR 4