

CO 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47433

Kl. 12 p, 4
Kl. internat. C 07 d

Rhone — Poulenc S. A.

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 16 listopada 1961 r.

Pierwszeństwo: 15 grudnia 1960 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2 — 6 atomów węgla, przy czym atom azotu fenotiazyny i atom azotu rodnika Z rozdzielone są co najmniej dwoma atomami węgla, Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy (przy czym rodniki alkilowe zawierają 1 — 5 atomów węgla) lub zawierający azot rodnik heterocykliczny, połączony atomem azotu z rodnikiem A, taki jak azetydynowy, pirolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperidynowy, hydroksypiperidynowy, hydroksyalkilopiperidynowy, karbamylpiperidynowy lub karbamylalkilopiperidynowy, przy czym grupy karbamylowe mogą być podstawione lub niepodstawione, rodnik piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy, N-acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamylalkilopiperazynowy, którego grupa karbamylowa może być podstawiona lub nie podstawiona, a atomy węgla pierścieni piperazynowych mogą być poza tym podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi 1 — 5 atomów węgla.

Według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 można wytwarzać: działaniem na 3-nitrofenotiazynę zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym $Y-A-Z$, w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chłorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego (na przykład resztę metanosulfonylksylową lub paratoluenosulfonylksylową), a A i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez, w obecności lub bez środka kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład w toluenie lub ksylenie), eterów (na przykład w eterze etylo-

wym lub dioksanie) lub trzeciorzędowych amin (na przykład w dwumetyloformamidzie) lub w mieszaninie tych rozpuszczalników, w obecności środka kondensującego, korzystnie z grupy pochodnych metali alkalicznych (jak na przykład amidki, wodorotlenki, alkoholany), a zwłaszcza amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego, III-rzęd. butylanu sodowego. Korzystnie jest prowadzić operację pod chłodnicą zwrotną. Zdolny do reakcji ester $Y - A - Z$ można stosować w postaci wolnej zasady lub soli, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście użyć więcej środka kondensującego, aby zubożnąć kwas zastosowanej soli.

Wyjściową 3-nitrofenotiazynę można wytworzyć z 3,4-dwujodo-nitrobenzenu i 2-amino-tiofenolu przez kondensację w siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu, który cyklizuje się.

Kondensację 2-amino-tiofenolu z 3,4-dwujodonitrobenzenem prowadzi się korzystnie w środowisku organicznym lub wodnoorganicznym, w obecności alkalicznego środka kondensującego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy. Otrzymany siarczek 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu cyklizuje się następnie, korzystnie w rozpuszczalniku z rodzaju podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak węglan sodowy lub potasowy i jeżeli jest to pożądane także w obecności jodku miedzanego i (lub) sproszkowanej miedzi.

Można również działać fenotiazyną o wzorze ogólnym 2 na pochodną $H - Z$, przy czym symbole A, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Zdolne do reakcji estry o wzorze 2 można wytworzyć każdym znanym sposobem formowania łańcucha $-A-Y$, przy atomie azotu w położeniu 10 fenotiazyny.

Również przez dekarboksylację pochodnej o wzorze ogólnym 3, w którym A i Z mają znaczenie podane powyżej, otrzymuje się związki o wzorze 1. Dekarboksylację prowadzi się przez ogrzewanie w temperaturze powyżej 100°C najkorzystniej w 150–220°C.

Operację można prowadzić bez rozpuszczalnika lub w obecności obojętnego rozcieńczalnika, takiego jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany węglowodór aromatyczny, albo w rozcieńczalniku klasycznym dla dekarboksylacji, takim jak chinolina lub słabe zasady, o wystarczająco wysokiej temperaturze wrzenia.

Produkty o wzorze 3 można otrzymać każdym znanym sposobem wytwarzania 10-fenotiazyny-

lokarboksylanu aminoalkoholu: działaniem halogenku (lub estru) kwasu 3-nitro-10-fenotiazynylokarboksylowego na odpowiedni aminoalkohol; działaniem 3-nitro-10-fenotiazynylokarboksylanu chlorowcoalkilu na odpowiednią aminę; działaniem chlorowęgla aminoalkoholu na 3-nitrofenotiazynę.

Związki o wzorze 1 wytwarza się także przez cyklizację pochodnej o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a zwłaszcza jod, a A i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Cyklizację korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak węglan sodowy lub potasowy i jeżeli to pożądane także w obecności jodku miedzanego i (lub) sproszkowanej miedzi.

Przeprowadzenie pochodnej o wzorze 1 w inną pochodną o tym samym wzorze ogólnym 1, przy stosowaniu metody klasycznej, takie jak przekształcenie pochodnej o wzorze 1, w którym Z oznacza rodnik N-hydroksyalkilopiperazynowy w odpowiednią pochodną o wzorze 1, lecz w której Z oznacza rodnik N-acyloksyalkilopiperazynowy stanowi także przedmiot wynalazku.

Nowe pochodne fenotiazyny można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe pochodne amoniowe. Sole addycyjne można otrzymać działaniem nowych pochodnych na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, etery, estry, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Jako rozpuszczalnik mineralny stosuje się z korzyścią wodę.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymać działaniem nowych pochodnych na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze normalnej lub o wiele szybciej przez lekkie ogrzanie.

Jako sole z kwasami można wymienić zasadniczo: chlorowodoriki i inne chlorowcowodoriki, fosforany, azotany, siarczany, octany, bursztyniany, maleiniany, fumarany, benzoesany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany, metyleno-bis- β -oksy-naftoesny. Jako czwartorzędowe pochodne amoniowe można wymienić związki otrzymane działaniem związku o wzorze 1 na halogenek organiczny (jodek, bromek lub chlorek metylu lub etylu; chlorek lub bromek allilu lub benzylu) albo na każdy inny zdolny do reakcji ester (siarczany lub sulfoniany, jak metanosulfonian albo p-toluenosulfoniany).

Nowe pochodne otrzymane sposobem według wynalazku wykazują ciekawe właściwości farmakodynamiczne. Działają one jako środki przeciwwymiotne, antyhistaminowe, uspakajające oraz do leczenia chorób umysłowych.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając wynalazku przedstawiają jak stosować go w praktyce.

Przykład I. Do wrzącej zawiesiny 1,23 g amidku sodowego w 50 cm³ bezwodnego dioksanu dodaje się naraz bezwodny roztwór toluenowy 4,05 g 1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu, po czym natychmiast dodaje się w przeciągu 35 minut roztwór 4,9 g 3-nitrofenotiazyny w 50 cm³ bezwodnego dioksanu, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Rozpuszczalnik odpędza się pod ciśnieniem około 20 mm Hg, pozostałość rozpuszcza w 450 cm³ octanu etylu, przemywa roztwór wodą i następnie ekstrahuje 350 cm³ 0,1 n HCl.

Oddziela się kwaśną fazę wodną, alkalizuje ją 4 n roztworem wodorotlenku sodowego, ekstrahuje uwolnioną zasadę octanem etylu, suszy roztwór organiczny nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje rozpuszczalnik na łaźni wodnej pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

Pozostałość oleistą, brązowo-czerwoną o wadze 4,3 g rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny benzenu z cykloheksanem (1:9) i roztwór przesącza przez 50 cm-ową kolumnę wypełnioną 60 g specjalnego tlenku glinowego dla chromatografii. Następnie eluuje się 200 cm³ tego samego rozpuszczalnika i przesącze odparowuje pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

Otrzymuje się w ten sposób 3,5 g 3-nitro-10-(dwumetylo-3'-amino-2'-metylopropylo) - fenotiazyny, w postaci pomarańczowo-czerwonego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 75 — 78°C. Kwaśny maleinian wytworzony w octanie etylu i przekrystalizowany w wodzie, stanowi pomarańczowo-czerwony proszek krystaliczny o temperaturze topnienia 196—198°C.

Aby otrzymać wyjściową 3-nitrofenotiazynę postępuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 1340 g 3,4-dwujodonitrobenzenu i 448 g 2-aminotiofenolu w 14,3 litrów etanolu rozpuszcza się w temperaturze 60°C.

Do otrzymanego gorącego roztworu wprowadza się w przeciągu 10 minut roztwór 380 g suchego węglanu sodowego w 1,16 litra wody, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, do ustania wywiązywania się dwutlenku węgla.

Papkę brązowo-czerwoną oziębia się do temperatury 20°C, odsącza i kilkakrotnie przemycza placek filtracyjny, najpierw 5 litrami wody, a następnie 2 litrami etanolu. W końcu produkt suszy się w temperaturze 40°C pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 1.107 g siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenyłu o temperaturze topnienia 163—164°C, który po przekrystalizowaniu w octanie etylu stanowi żółto-pomarańczowy, krystaliczny proszek, o temperaturze topnienia 164—165°C.

Mieszaninę 1000 g siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenyłu, 288 g suchego węglanu sodowego, 27,3 g sproszkowanej miedzi i 100 g jodku miedziawego w 10 litrach dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin.

Po oziębieniu ciecz reakcyjną wlewa się do 100 litrów wody. Wytrąca się czerwona 3-nitrofenotiazyna w mieszaninie z solami miedzi. Odsącza się ją i przemywa obficie wodą.

Wilgotny produkt roztwarza się w 8 litrach toluenu i roztwór odwadnia azeotropowo, destylując pod ciśnieniem atmosferycznym dwuskładnikowy roztwór woda — toluen i zwracając do obiegu zdekantowaną fazę toluenową. Bezwodny gorący roztwór przesącza się i przesącza odstawia do krystalizacji przez oziębienie. Otrzymuje się w ten sposób pierwszy rzut 324 g 3-nitrofenotiazyny, o temperaturze topnienia 174 — 176°C.

Zagęszczając roztwór macierzysty do objętości 1 litra, wyosabia się drugi rzut o wadze 118 g i temperaturze topnienia 174 — 176°C.

3-nitrofenotiazyna występuje w postaci ciemno-czerwonych kryształków, które po przekrystalizowaniu w toluenie mają temperaturę topnienia 176 — 178°C.

Przykład II. Do wrzącej zawiesiny 3,7 g amidku sodowego w 150 cm³ bezwodnego dioksanu dodaje się naraz roztwór 15,8 g 1-chloro-3-(4'-metylopiperazyno)-propanu w 25 cm³ bezwodnego toluenu i zaraz po tym wlewa się w przeciągu 2-ch godzin roztwór 14,7 g 3-nitrofenotiazyny w 150 cm³ bezwodnego dioksanu, po czym ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Postępując, jak w przykładzie I otrzymuje się 20,3 g oleistej zasady brązowo-czerwonej, którą rozpuszcza się ponownie w 200 cm³ mieszaniny benzenu i cykloheksanu (2:1). Roztwór przesącza się przez 70 cm-ową kolumnę, wypełnioną 400 g specjalnego tlenku glinowego do chromatografii, po czym eluuje kolejno 1200 cm³ tej

samej mieszaniny, 400 cm³ benzenu i na koniec 400 cm³ mieszaniny benzenu i octanu etylowego (9:1).

Przesącz łączy się, a następnie odparowuje pod ciśnieniem około 20 mm Hg. Otrzymuje się 17 g 3-nitro-10-[3'-(4"-metylo-piperazyno)-propylo]-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w cykloheksanie stanowi krystaliczny pomarańczowo-czerwony proszek, o temperaturze topnienia 88 — 92°.

Przykład III. Do wrzącej zawiesiny 4,9 g amidku sodowego w 300 cm³ bezwodnego dioksanu dodaje się jednorazowo bezwodny roztwór toluenowy 15,1 g 1-dwumetylo-amino-2-chloropropanu i zaraz po tym w przeciągu 5 godzin wlewa roztwór 24,4 g 3-nitrofenotiazyny w 300 cm³ bezwodnego dioksanu, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Rozpuszczalnik odpędza się pod ciśnieniem około 20 mm Hg, pozostałość roztwarza w 250 cm³ octanu etylu, roztwór przemywa wodą i następnie ekstrahuje 180 cm³ 2 n HCl.

Kwaśną wodną fazę oddziela się, alkalinizuje 35 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), ekstrahuje uwolnioną zasadę eterem, roztwór organiczny suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i zagęszcza go do sucha na łaźni wodnej pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

Pozostałość oleistą brązowo-czerwoną, o wadze 30 g rozpuszcza się w 300 cm³ cykloheksanu, roztwór przesącza przez 50 cm-ową kolumnę, zawierającą 300 g tlenku glinowego do chromatografii, po czym eluuje kolejno 300 cm³ cykloheksanu, 1200 cm³ mieszaniny benzenu z cykloheksanem (1:1) i benzenem, a przesącze odparowuje się pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 23,4 g 3-nitro-10-(2'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny, w postaci oleju czerwonego, której kwaśny maleinian, otrzymany w etanolu i przekrystalizowany w metanolu ma postać krystalicznego, czerwonego proszku, o temperaturze topnienia 199 — 201°C.

Przykład IV. 54 g (3'-nitro-10'-fenotiazynylo)-karboksylanu 3-dwumetyloaminopropyłu ogrzewa się stopniowo od temperatury 150 do 200°C, w przeciągu około jednej godziny pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Po oziębieniu rozpuszcza się pozostałość w 150 cm³ octanu etylu i ekstrahuje roztwór 3 razy po 250 cm³ 1,0 n HCl.

Kwaśną wodną fazę oddziela się, alkalinizuje 40 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d =

1,33), uwolnioną zasadę ekstrahuje eterem, roztwór organiczny przemywa wodą, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i zagęszcza do sucha na łaźni wodnej pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

Brązowo-czerwoną pozostałość oleistą o wadze 33,3 g rozpuszcza się w mieszaninie benzenu z cykloheksanem (1:1) i roztwór przesącza przez kolumnę o wysokości 70 cm zawierającą 400 g tlenku glinowego do chromatografii. Eluuje się 2800 cm³ tego samego rozpuszczalnika i przesącze odparowuje się pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 25,3 g 3-nitro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny w postaci czerwonego oleju, której kwaśny maleinian, wytworzony i przekrystalizowany w etanolu stanowi czerwony, krystaliczny proszek, o temperaturze topnienia 163 — 165°C.

Wyjściowy (3'-nitro-10'-fenotiazynylo)-karboksylan 3-dwumetyloaminopropyłu stanowi pomarańczowy proszek krystaliczny, o temperaturze topnienia 50 — 55°C. Wytwarza się go działaniem 3-nitro-10-chloroformylofenotiazyny na 3-dwumetyloaminopropanol w roztworze toluenowym, w ciągu 24 godzin, w temperaturze normalnej. Jego kwaśny maleinian stanowi żółty proszek krystaliczny, o temperaturze topnienia 161 — 163°C. 3-nitro-10-chloroformylofenotiazynę otrzymuje się przez dodanie roztworu toluenowego fosgenu do roztworu 3-nitrofenotiazyny i pirydyny w dioksanie. 3-nitro-10-chloroformylofenotiazyna ma tempertaurę topnienia 135 — 137°C.

Zastrzeżenie patentowe

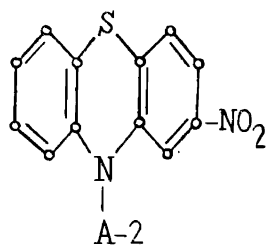
Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym I, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2 — 6 atomów węgla, przy czym atom azotu fenotiazyny i atom azotu rodnika Z rozdzielone są co najmniej dwoma atomami węgla, Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy (przy czym rodniki alkilowe mają 1 — 5 atomów węgla) lub zawierający azot rodnik heterocykliczny połączony atomem azotu z rodnikiem A, taki jak azetydynowy, pirolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperidynowy, hydroksypiperidynowy, hydroksyalkilopiperidynowy, karbamyl-piperidynowy lub karbamylalkilopiperidynowy, których grupy karbamylowe mogą być podstawione lub nie podstawione rodnik piperazynowy, N-alkilopipera-

zynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy, N-acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamylksyalkilopiperazynowy, którego grupa karbamyłowa może być podstawiona lub nie podstawiona, przy czym atomy węgla pierścieni piperazynowych mogą być poza tym podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—5 atomach węgla, znamieny tym, że działa się na 3-nitrofenotiazynę zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym $Y-A-Z$, w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego albo sulfonowego, a A i Z mają znaczenie podane poprzednio, albo pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 2 działa się na pochodną H-

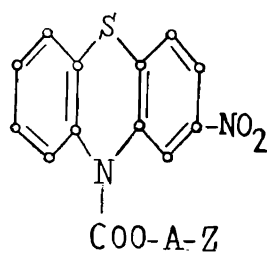
Z, przy czym symbole A, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio, albo dekarboksyluje się pochodną o wzorze ogólnym 3, w którym A i Z mają znaczenie podane poprzednio, albo cyklizuje się pochodną o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a zwłaszcza atom jodu, a A i Z mają znaczenie podane poprzednio i otrzymane związki aminowe ewentualnie przeprowadza znanymi sposobami w sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Rhône — Poulenc S. A.

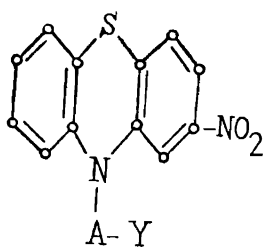
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



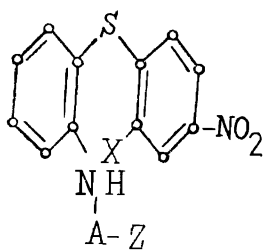
WZÓR 1



WZÓR 3



WZÓR 2



WZÓR 4