

204 & 93/
14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43386

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

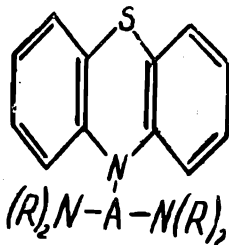
Patent trwa od dnia 21 października 1955 r.

Pierwszeństwo: 4 listopada 1954 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny posiadających w położeniu 10 łańcuch bis-(dwumetyloamino)-propylowy lub bis-(dwuetyloamino)-propylowy, ich soli oraz czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Produkty te posiadają następujący wzór ogólny.

(I)



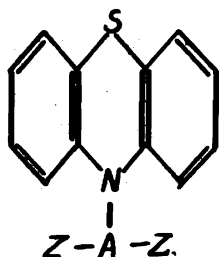
We wzorze tym A oznacza rodnik trójwartościowy $-CH_2-CH-CH_2-$, przy czym poszczególne

gólne rodniki z azotem mogą być dowolnie związane z trzema wolnymi wartościami tego rodnika. R oznacza rodnik metylowy lub etylowy. Poza tym pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione atomami chlorowca lub rodnikami: niższym alkilowym, niższym alkiloksylowym, aryloksoylowym, aralkilowym, aralkiloksylowym lub niższym acylowym. Przez niższe rodniki alkilowe, alkiloksyłowe lub acylowe należy rozumieć rodniki posiadające 1 do 4 atomów węgla.

Nowe produkty węgla można otrzymać według wynalazku następującymi sposobami:

1. przez kondensację bis-(dwaalkiloamino)-chlorowcopropanu, a zwłaszcza 1,3-bis-(dwaalkiloamino)-2-chloropropanu lub jednej z jego soli z odpowiednią fenotiazyną,

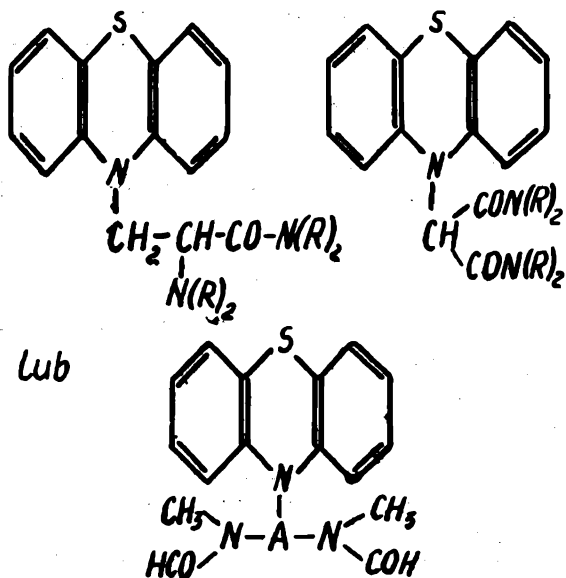
2. przez kondensację dwumetyloaminy lub dwuetyloaminy z pochodną fenotiazyny o wzorze:



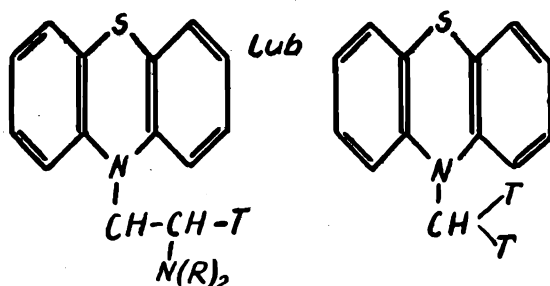
w którym Z oznacza resztę estru zdolną do reakcji taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego, przy czym Z, może również oznaczać Z albo resztę — $N(R)_2$.

We wzorze tym, tak jak i w następnych rozumie się, że pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione jak podano powyżej. Korzystnie jest prowadzić reakcję w autoklawie, zwłaszcza gdy użytą aminą jest dwuetyloamina,

3. przez metylowanie lub etylowanie znanymi sposobami zwłaszcza metylowanie formolem i wodorem w obecności katalizatora aminy o wzorze (I), w którym co najmniej jeden z symboli R oznacza atom wodoru,
4. przez redukcję amidów jak na przykład:



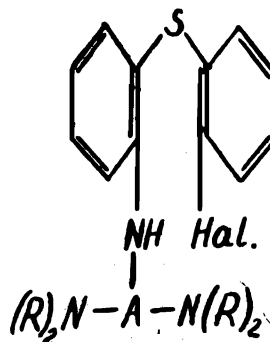
5. przez redukcję pochodnej o wzorze:



w których $T = CN$ lub CHO

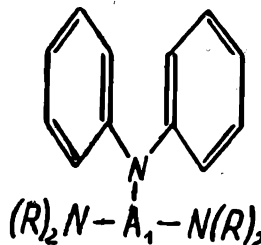
w obecności dwumetyloaminy lub dwuetyloaminy.

6. przez cyklizację pochodnej o wzorze:
(Hal = chlorowec)



najkorzystniej w rozpuszczalniku typu podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych w obecności środka kondensującego (wodorotlenek lub węgiel alkaliczny) i ewentualnie w obecności katalizatora takiego, jak sproszkowana miedź.

7. przez cyklizację dwufenyloaminy o wzorze:



za pomocą siarki w obecności jodu.

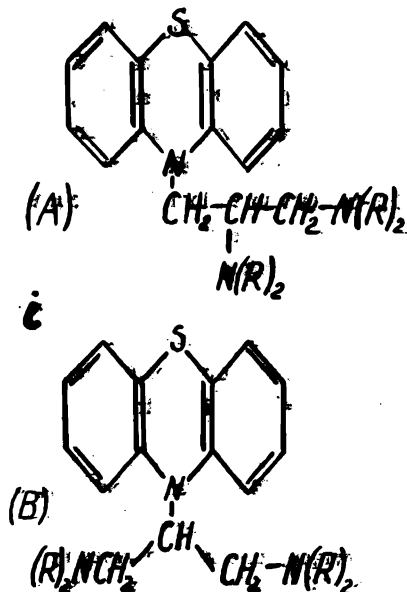
Ze wszystkich tych sposobów, sposób pierwszy (kondensacja bis-(dwualkilamino)-chlorowcopropanu z odpowiednią fenotiazyną) jest najkorzystniejszy. Reakcję tę prowadzi się z roz-

puszczalnikiem lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub bez, środka kondensującego. Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku, z grupy węglowodorów aromatycznych, np. w toluenie lub ksylenie w obecności środka kondensującego; najkorzystniej, z grupy metali: alkalicznych i ich pochodnych, np. wodorków, amidków, wodorotlenków alkoholanów, alkilometali lub arylometali, a zwłaszcza w obecności sodu metalicznego, amidku sodowego, węglańki sodowego lub potasowego w postaci proszku, wodoru litowego, III-rzęd. butylanu sodowego butylolitu, fenylolitu.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Najlepiej jest stosować chlorowcodywamię w postaci wolnej zasady rozpuszczonej na przykład, w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać ją do mieszaniny pozostałych składników reakcji, wśród których fenotiazyna może występować, przynajmniej częściowo, w postaci soli alkalicznej. Reakcję można prowadzić również z solą chlorowcodywaminy, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście dodać więcej środka kondensującego, aby zubożyć kwas użytej soli.

W trakcie kondensacji następuje izomeryzacja i otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów



W przypadku, gdy $\text{R} = \text{CH}_3$ izomer (A) powstaje w przeważającej ilości i można go wydzielić na przykład przez krystalizację z alkoholu soli takiej jak dwuchlorowodorek. Jednakże takie wydzielanie nie jest konieczne, ponieważ

obydwa izomery posiadają bardzo zbliżone właściwości farmakodynamiczne.

Produkty, otrzymane według wynalazku, posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne (jako środki porażające zwoje mózgowe, środki miejscowo znieczulające, a zwłaszcza jako środki spazmolityczne), co czyni je pożytecznymi w lecznictwie.

Przytoczone przykłady, nie ograniczające zakresu wynalazku, wyjaśniają sposób przeprowadzenia jego w praktyce.

Przykład I. W ciągu $\frac{1}{2}$ godziny, ogrzewa się, pod chłodnicą zwrotną 30 g fenotiazyny, w 100 cm³ ksylenu i 75 g amidku sodowego. Następnie w ciągu 2 godzin dolewa się roztwór 32 g 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-chloropropanu (wytworzonego według Ingolda i Rothstein'a, Soc. 1931, 1676) w 30 m³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w dalszym ciągu przez przeciąg $\frac{1}{2}$ godziny, po czym dodaje się 400 cm³ wody i 23 cm³ kwasu solnego ($d = 1,10$). Warstwę kwaśną dekantuje się, traktuje ją 30 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje zasadę dwukrotnie 50 cm³ eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad węglanem potasowym. Przy destylacji pod ciśnieniem 0,5 mm Hg w temperaturze 214–215°C destyluje 43,5 g mieszaniny zawierającej przeważnie 10-[2,3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazynę obok 10-[1',3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]fenotiazyny.

Przykład II. W ciągu godziny, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 20 g fenotiazyny w 80 cm³ ksylenu i 5 g amidku sodowego. Następnie w ciągu 2 godzin dolewa się roztwór 2,7 g 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-chloropropanu (Ingold i Rothstein, Soc. 1931, 1676) w 270 cm³ wody i 20 cm³ kwasu solnego ($d = 1,19$). Zdekantowaną kwaśną warstwę traktuje się 25 cm³ ługu sodowego ($d = 1,35$) i przerabia dalej jak w przykładzie I. Przy destylacji pod ciśnieniem 0,6 mm Hg w temperaturze 218–220°C przechodzi 20 g mieszaniny 10-[2,3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny i 10-[1',3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]fenotiazyny.

Przykład III. 11 g mieszaniny zasad, otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie II, rozpuszcza się w 25 cm³ izopropanolu. Do roztworu tego dodaje się 25 cm³ eteru zawierającego 2 g suchego chlorowodoru. Mieszaninę odstawia się na noc na lód, w celu krystalizacji, następnie odsącza, przemywa i suszy. W ten sposób otrzymuje się 2,5 g soli o temperaturze topnienia (blok Maquenne'a) = 245°C, którą stanowi chlorowodorek 10-[1',3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny.

Produkt ten wykazuje $rf = 0,75$ przy chromatografii z zastosowaniem mieszaniny Partridge oraz papieru Arches nr 302 oraz jako wywołacza błękitu bromofenolowego.

Po odparowaniu ługów macierzystych tego chlorowodoru otrzymuje się pozostałość, z której wydziela się izomer 10-[2',3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny krystalizujący z etanolu i posiadający temperaturę topnienia 58°C , rf tego produktu w warunkach powyżej przytoczonych wynosi 0,85.

Budowa tych 2 izomerów została potwierdzona przez porównanie ich widm absorpcyjnych w podczerwieni z widmami produktów zbliżonych o stwierdzonej budowie, a mianowicie 2-(10'-fenotiazynolo)-1-(dwumetyloaminopropanu) i 1-(10'-fenotiazynilo)-2-dwumetyloaminopropanu.

Przykład IV. 1,14 kg mieszaniny zasad, otrzymanych w sposób opisany w przykładzie I rozpuszcza się w 4,5 l absolutnego etanolu. Do roztworu dodaje się 0,96 litra 8,8 n roztworu suchego chlorowodoru w absolutnym etanolu i pozostawia na 24 godziny na lodzie, w celu wykrystalizowania. Produkt wykrystalizowany odsącza się, przemywa absolutnym etanolem i suszy pod próżnią w temperaturze 40°C . W ten sposób otrzymuje się 1,2 kg dwuchlorowodoru 10-[2, 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny, który oczyszcza się jeszcze przez wydzielenie wolnej zasady i zamianę jej na dwuchlorowodorek oraz przez ponowną krystalizację dwuchlorowodoru w tych samych warunkach co powyżej. Właściwości dwuchlorowodoru są następujące: temperatura topnienia (mikroblok Koflera) = $200 - 222^{\circ}\text{C}$ (mało ostra), temperatura topnienia (natychmiastowa, blok Maquenne'a) = 232°C . W chromatografii na papierze i w warunkach podanych w przykładzie III, produkt ten wykazuje rf w granicach od 0,79 do 0,83.

Po odparowaniu ługów pokryształizacyjnych otrzymuje się pozostałość z której wyodrębnia się izomer 10-[1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny. Produkt ten w chromatografii, wykazuje w warunkach tych samych co poprzednio rf w granicach 0,59 — 0,63.

Struktura tych dwóch izomerów została potwierdzona przez porównanie ich widm absorpcyjnych w podczerwieni z widmami produktów zbliżonych o potwierdzonej strukturze, a mianowicie 1-(10'-fenotiazynolo)-2-dwumetyloaminopropanu i 2-(10'-fenotiazynilo)-1-dwumetyloaminopropanu.

Przykład V. 4,4 g chlorowodoru 1-(10'-fenotiazynilo)-2-chloro-3-dwumetyloaminopro-

panu rozpuszcza się w 30 cm^3 6,3 n roztworu dwumetyloaminy w etanolu. Całość ogrzewa się w zatopionej rurze w ciągu 5 godzin do temperatury 120°C . Po oziębieniu otwiera się rurę i odpędza rozpuszczalnik przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym i ekstrahuje kwaśny roztwór eterem. Po zalkalizowaniu tego roztworu wytrąca się zasada, którą ekstrahuje się eterem. Przez odparowanie rozpuszczalnika i destylację pod próżnią, otrzymuje się 2,3 g 10-[2',3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny, destylującej pod ciśnieniem 2 mm Hg w temperaturze 170°C . Produkt ten daje widmo absorbcyjne w podczerwieni pokrywające się z widmem produktu opisanego w postaci chlorowodoru w przykładzie IV.

Chlorowodorek 1-(10'-fenotiazynilo)-2-chloro-3-dwumetyloaminopropanu (temperatura topnienia produktu surowego, natychmiastowa = $189 - 190^{\circ}\text{C}$, Kofler), otrzymuje się działaniem chloru tionylu w benzenie na 1-(10'-fenotiazynilo)-2-hydroksy-3-dwumetyloaminopropan, opisany w patencie francuskim nr 1018726, temperatura wrzenia 2 mm Hg = $175 - 177^{\circ}\text{C}$, temperatura topnienia (kapilara) chlorowodoru = $117 - 118^{\circ}\text{C}$.

Przykład VI. W ciągu $1\frac{1}{2}$ godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 11,5 g 3-metoksyfenotiazyny z 100 cm^3 ksylenu i 2,3 amidku sodowego. Następnie w ciągu godziny dolewa się 40 cm^3 roztworu ksylenowego, zawierającego 9 g 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-chloropropanu. Mieszaninę ogrzewa się nadal pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się 50 cm^3 wody, dekantuje i ekstrahuje 50 cm^3 10%-owego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddziela się, dodaje do niej 25 cm^3 ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje zasadę dwukrotnie 25 cm^3 eteru.

Otrzymuje się 12 g zasady destylującej w temperaturze $205 - 210^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem 0,9 mm Hg, stanowiącej mieszaninę złożoną w większej części z 3-metoksy-10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny ($rf = 0,82$) i w mniejszej części z 3-metoksy-10-[1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny ($rf = 0,71$). Budowa została potwierdzona widmami w podczerwieni.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie poprzednim i wychodząc z 10,7 g 3-metylofenotiazyny, otrzymuje się 14,2 g zasady destylującej w temperaturze 195–200°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg, stanowiącej mieszaninę składającą się w większej części z 3-metylo-10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,84) i w mniejszej części z 3-metylo-10-[1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,74).

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie poprzednim i wychodząc z 11,7 g 3-chlorofenotiazyny otrzymuje się 13 g zasady wrzącej w temperaturze 200–205°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, stanowiącej mieszaninę składającą się w większej części z 3-chloro-10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,82) i w mniejszej części z 3-chloro-10-[1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,75).

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie poprzednim, lecz wychodząc z 11,7 g 1-chlorofenotiazyny otrzymuje się 16 g zasady, destylującej w temperaturze 205–210°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, stanowiącej mieszaninę składającą się w większej części z 1-chloro-10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,84) i w mniejszej części z 1-chloro-10-[1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylo]-fenotiazyny (rf = 0,75).

Przykład X. 5 g zasady 10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny rozpuszcza się w 20 cm³ acetonu. Do roztworu dodaje się po trochu 5 cm³ jodku etylu i odstawia go na noc. Otrzymuje się 6,9 g delikatnych, białych igiełek jodoetylanu 10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu z 100 cm³ wody topnieje w temperaturze 178–180°C.

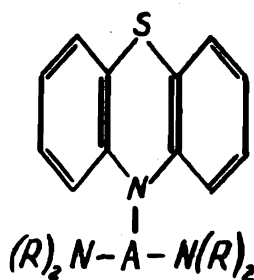
Przykład XI. W ciągu 5 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 3,3 g 10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny z 14 g jodku metylu i 14 g dwumetyloformamidu.

Po oziębieniu, odsącza utworzony osad i przekrystalizowuje go w 50 cm³ wody. Otrzymuje się 4,1 g dwujodometylanu 10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propylo]-fenotiazyny, topniejącego z rozkładem w temperaturze 274°C (blok Maquenne'a).

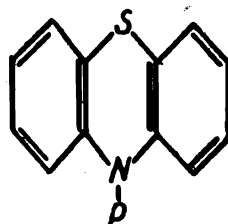
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny ich soli i czwartorzędowych po-

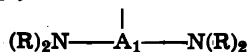
chodnych amoniowych o ogólnym wzorze:



w którym A oznacza prosty, trójwartościowy łańcuch alifatyczny, zawierający 3 atomy węgla, z których każdy związany jest z innym atomem azotu, R oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a pierścienie benzenowe mogą zawierać podstawniki takie jak atom chlorowca lub niższe rodniki alkilowe, oksyalkilowe, aryłowe, aryloksylowe, aralkilowe, aralkiloksylowe lub acylowe z zastrzeżeniem, że związek fenotiazyny o wzorze:

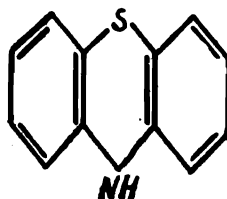


poddaje się reakcji ze związkiem Q, przy czym grupa P i związek Q są tego rodzaju, że Q działając na związek o wyżej podanym wzorze wprowadza lub tworzy w położeniu 10 pierścienia fenotiazynowego na miejsce grupy P, grupę o wzorze:



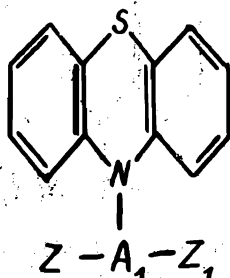
w którym A, oznacza bądź grupę A, bądź grupę dającą się przekształcić przez redukcję w grupę A.

2. Sposób według zastrz. 1, z zastrzeżeniem, że działa się fenotiazyną o wzorze:



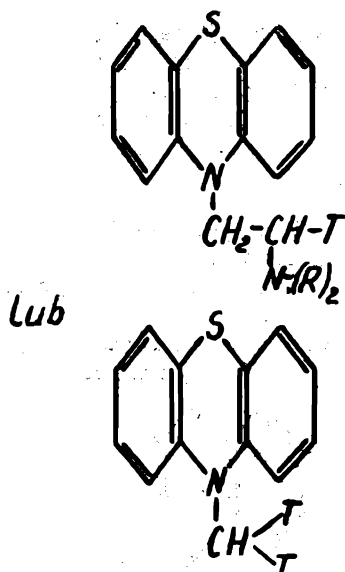
na 1,3-bis-(dwualkiloamino)-2-chloropropan, w którym grupami alkilowymi są reszty metylowe lub etylowe, albo na jego sól z kwasem.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensuje się dwumetyloaminę lub dwuetyloaminę z pochodną fenotiazyny o wzorze:



w którym Z oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego albo sulfonowego, a Z_1 oznacza bądź do samo co Z, bądź grupę $-\text{N}(\text{R})_2$.

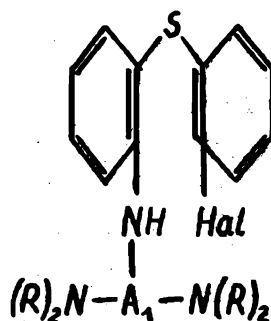
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się znane metody metylowania lub etylowania, zwłaszcza metylowanie za pomocą formaldehydu i wodoru w obecności katalizatora, aminy odpowiadającej wzorowi ogólnemu podanemu w zastrz. 1, w której co najmniej jeden z symboli R oznacza atom wodoru.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się odpowiedni amid.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że prowadzi się redukcję pochodnej o wzorze:



w obecności dwumetyloaminy lub dwuetylo-

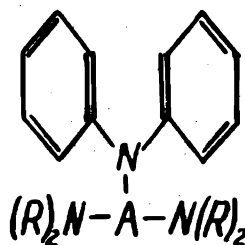
aminy, przy czym we wzorach tych T oznacza resztę CN lub CHO.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że przeprowadza się cyklizację pochodnej o wzorze:



w którym Hal oznacza atom chlorowca, korzystnie w rozpuszczalniku rodzaju podstawionego amidu niższego kwasu alifatycznego (jak formamid lub acetamid) w obecności środka kondensującego (np. wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego) i jeżeli jest to pożądane w obecności katalizatora takiego jak sproszkowana miedź.

8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że przeprowadza się cyklizację dwufenyloaminy o wzorze:



za pomocą siarki w obecności jodu.

Société des Usines Chimiques
Rhône Poulenc

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy