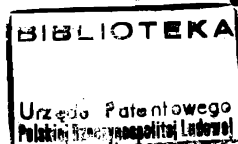




C04d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42142

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône – Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 30 października 1956 r.

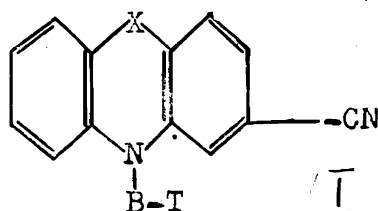
Pierwszeństwo: 24 maja 1956 r. dla zastrz. 3;

15 listopada 1955 r. dla zastrz. 2;

24 lipca 1956 r. dla zastrz. 1, 4–9 (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, ich soli oraz czwartorzędowych związków amoniowych.

Nowe produkty odpowiadają wzorowi ogólnemu:

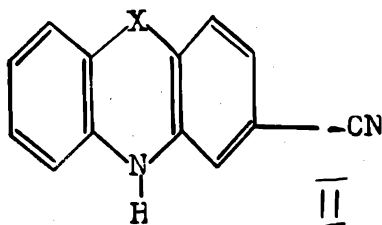


cykliczne, B oznacza dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2–5 atomów węgla, taki jak na przykład etylenowy, propylenowy, izobutylenowy, trójmetylenowy, czterometylenowy lub łańcuchy podobne, podstawione lub nie podstawione przez rodnik $-A-T'$, przy czym A oznacza zwykle wiązania albo rodnik metylenowy, a T' ma znaczenie takie jak T.

Produkty te otrzymuje się według wynalazku według następujących sposobów:

1. przez działanie na związek o wzorze

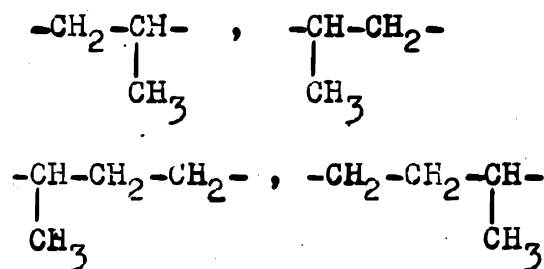
w którym X oznacza atom siarki albo grupę $-SO-$ lub $-SO_2$, T oznacza resztę jedno- lub dwualkilaminową o alkilach zawierających 1–5 atomów węgla, albo resztę aminy cyklicznej nie aromatycznej, taką jak piperidynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową, 4-alkilopiperazynową lub podobne reszty hetero-



halogenkiem aminoalkoholu o wzorze: Hal-B-T, przy czym Hal oznacza atom chlorowca, a inne symbole mają znaczenie podane wyżej. W przypadku gdy T oznacza resztę jednoalkiloaminową, korzystnie jest przeprowadzać kondensację z acylowaną pochodną tej aminy drugorzędowej i następnie otrzymany produkt poddać hydrolizie.

Reakcję można przeprowadzać przy użyciu lub bez użycia rozpuszczalnika i w obecności lub w nieobecności czynnika kondensującego. Korzystnie jest stosować rozpuszczalnik z grupy węglowodorów aromatycznych (np. toluen lub ksylen) oraz czynnik kondensujący zwłaszcza z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takie jak na przykład wodorki, amidki, wodorotlenki, alkoholany, alkilki lub aryłki metali), w szczególności sól metaliczny, amidek sodowy, wodorotlenek sodowy, sproszkowany potas, wodorek litu, trzeciorzędowy butylan sodowy, butylohit, fenylolit. Reakcję najlepiej jest prowadzić w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Korzystnie jest stosować halogenek aminoalkoholu w postaci wolnej zasady, rozpuszczonej na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać go do mieszaniny pozostałych reagentów, w której 3-cyjano-fenotiazyna może być obecna przynajmniej częściowo w postaci soli metalu alkalicznego. Do reakcji można również stosować sól halogenku aminoalkoholu, jednakże w tym przypadku trzeba bezwzględnie zastosować większą ilość czynnika kondensującego w celu zobojętnienia kwasu pochodzącego z użytej soli.

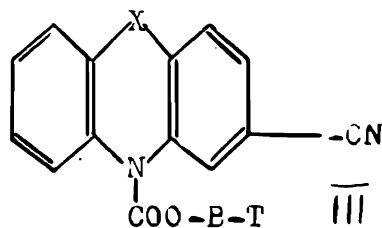
W przypadku, gdy dwuwartościowy rodnik alifatyczny -A- posiada rozgałęziony niesymetryczny łańcuch na przykład



mogą w czasie reakcji zachodzić przegrupowania. Przegrupowanie to jest analogiczne do przegrupowania, które zachodzi w przypadku wytwarzania prometazyny przez kondensację dwumetyloamino-chlorowco-propanu z fenotiazyną [(Charpentier C. R. 225, 306/1947)]. Wy-

chodząc czy to z 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu, czy też z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu otrzymuje się zawsze tę samą mieszaninę końcową, w której prometazyna znajduje się w przeważającej ilości.

2. przez rozkład termiczny, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla, estru o wzorze:

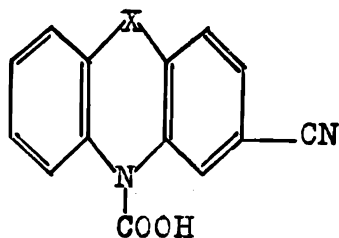


w którym podane symbole mają znaczenie podane wyżej.

Rozkład takiego estru przeprowadza się przez ogrzewanie go do temperatury wyższej niż 100°C, najkorzystniej do temperatury między 150° a 220°C. Stosowanie wyższych temperatur jest niekorzystne, gdyż otrzymuje się wówczas zwykle produkty silniej zabarwione. Można ogrzewać sam ester jako taki, bez rozpuszczalnika albo też ogrzewać go w obojętnym środowisku, np. w oleju wazelinowym, w dwufenylu, w tlenku dwufenylu albo też w klasycznych rozpuszczalnikach stosowanych do odkarboksyloiwania, na przykład w chinolinie, lub słabych zasadach, posiadających dostatecznie wysoką temperaturę wrzenia.

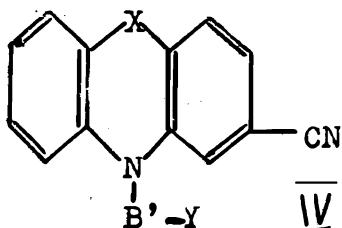
W przebiegu tej reakcji zachodzi podobne przegrupowanie, jak w sposobie pierwszym, w przypadku gdy łańcuchy są rozgałęzione, i niesymetryczne.

Estry stosowane jako materiały wyjściowe można otrzymać znanymi sposobami, na przykład przez działanie halogenkiem kwasu o wzorze:



na odpowiedni aminoalkohol lub przez działanie na aminę drugorzędową estrem chlorowcoalkilowym tego samego kwasu.

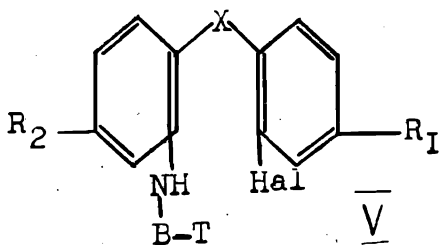
3. przez działanie aminą o wzorze ogólnym H-T na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym



w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a B' oznacza rodnik B, podstawiony lub nie podstawiony przez grupę —A—Y', przy czym B i A mają znaczenie podane wyżej, a Y oznacza grupy takie jak Y lub T.

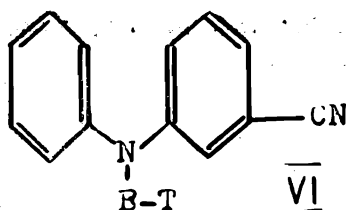
4. przez alkilowanie znanymi sposobami odpowiednich amin pierwszo- lub drugorzędowych.

5. przez cyklizację — najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych; takich jak formamidy lub acetamidy, albo w dwumetyloaniline, w obecności czynnika kondensującego (wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego) i ewentualnie katalizatora takiego jak sproszkowana miedź — pochodnej o wzorze ogólnym:



w którym jeden z symboli R₁, R₂ oznacza atom wodoru, a drugi grupę CN, Hal oznacza atom chlorowca (na przykład chlor lub brom), a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

6. przez cyklizację, za pomocą siarki lub którejś z jej pochodnych chlorowcowych, dwufenyloaminy o wzorze ogólnym:

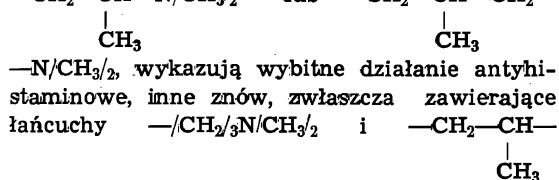


7. w przypadku pochodnych, w których X oznacza grupę —SO— lub —SO₂—, przez utlenianie za pomocą znanych sposobów odpowiednich pochodnych, w których X = S.

Niektóre produkty według wynalazku, zawierające rozgałęzione łańcuchy takie jak —CH₂—CH—, —CH₂—CH—CH₂— itp, mogą występować

w postaci racemicznej lub optycznie czynnej. Pochodne optycznie czynne można otrzymywać według sposobów opisanych wyżej, stosując jako materiały wyjściowe związki optycznie czynne. Można je też otrzymywać z racemicznych produktów odpowiadających wzorowi ogólnemu przez rozdział na antypody optyczne.

Produkty według wynalazku posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne. Niektóre z nich zwłaszcza te, w których łańcuch B—T oznacza



—CH₂N/CH₃/₂ wykazują działanie narkotyczne i silnie oddziałują na wegetatywny system nerwowy, przy czym działanie to jest silniejsze od działania znanych dotychczas produktów tego rodzaju. Te, w których łańcuch posiada inne ugrupowanie aminowe A—T' wyróżniają się swym działaniem spazmolitycznym i miejscowo znieczulającym. Niektóre działają równocześnie przeciwwymiotowo, spazmolitycznie i obniżają ciśnienie krwi.

W praktyce farmaceutycznej nowe pochodne stosuje się w postaci soli terapeutycznie nieszkodliwych takich jak: chlorowodorki, fosforany, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, szczawiany, metanosulfoniany, etanodwusulfoniany albo też w postaci nieszkodliwych czwartorzędowych związków amoniowych takich jak chloro-, bromo- lub jodometylany albo -etylany, chloro- lub bromobenzylany albo —allilany.

Podane niżej przykłady, nie ograniczając wynalazku, wyjaśniają, jak go można realizować

w praktyce. Podane w nich temperatury topnienia, o ile nie zaznaczono inaczej oznaczane były w bloku Koflera.

Przykład I. Roztwór 16,3 g 3-cyjanofenotiazyny w 100 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zadaje 3,45 g 95%-owego amidku sodowego. Roztwór ogrzewa się przez jedną godzinę, po czym w ciągu 15 minut doprowadza się do niego roztwór 10,2 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu w 100 cm³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, doprowadza ponownie roztwór 10,2 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu w 100 cm³ ksylenu, ogrzewa jeszcze w ciągu 3 godzin i wreszcie oziębia. Mieszaninę reakcyjną zadaje się 50 cm³ wody i 190 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego. Warstwę ksylenową oddziela się, a warstwę wodną alkalizuje 25 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33). Uwolnioną zasadę wyciąga się eterem, wyciąg eterowy osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha. Pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 11,5 g 3-cyano-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny o temperaturze wrzenia 200—215°C (1 mm Hg) i temperaturze topnienia 80°C.

Kwaśny maleinian otrzymany w octanie etylowym i przekrystalizowany w metanolu topnieje w temperaturze 188—189°C.

Przykład II. Roztwór 10,0 g 3-cyjanofenotiazyny w 75 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zadaje 2,15 g 95%-owego amidku sodowego. Roztwór ogrzewa się przez jedną godzinę, po czym w ciągu 15 minut doprowadza się do niego roztwór 7,05 g 1-dwumetyloamino-2-metylo-3-chloropropanu w 70 cm³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie oziębia. Z kolei dodaje się 40 cm³ wody i 75 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego. Warstwę ksylenową oddziela się, a warstwę wodną alkalizuje ługiem sodowym. Uwolnioną zasadę wyciąga się eterem, wyciąg eterowy osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha. Pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 8,5 g 3-cyano-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropyl)-fenotiazyny o temperaturze wrzenia 180—205°C (0,9 mm Hg).

Kwaśny maleinian otrzymany i przekrystalizowany w metanolu topnieje w temperaturze 204—205°C.

3-cyjanofenotiazynę stosowaną jako materiał wyjściowy w wyżej podanych przykładach można otrzymać przez działanie cyjankiem miedzi

na 3-chlorofenotiazynę we wrzącej chinolinie. Wykazuje ona pierwszą temperaturę topnienia około 185°C i drugą około 203—205°C.

Przykład III. Roztwór 11,2 g 3-cyjanofenotiazyny w 75 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zadaje 2,45 g 95%-owego amidku sodowego. Roztwór ogrzewa się przez jedną godzinę, po czym w ciągu 45 minut doprowadza się do niego roztwór 10,6 g 1-4'-metylo-1'-piperazyńlo/-3-chloropropanu w 80 cm³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie oziębia. Z kolei traktuje się ją 50 cm³ wody i 30 cm³ normalnego kwasu metanosulfonowego. Warstwę ksylenową oddziela się a warstwę wodną alkalizuje silnie nadmiarem ługu sodowego (c. wł. 1,33). Uwolnioną zasadę wyciąga się trzykrotnie 375 cm³ chloroformu, wyciągi chloroformowe osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha. Pozostałość destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 10 g 3-cyano-10-[3'-(4'-metylo-1'-piperazyńlo)-propyl]-fenotiazyny wrzącej w temperaturze 260—280°C pod ciśnieniem 0,9 mm Hg.

Dwuchlorowodorek, otrzymany i przekrystalizowany w etanolu ma postać proszku krystalicznego o zabarwieniu lekko żółtawym i topnieje w temperaturze około 240—250°C.

Przykład IV. Roztwór 11,2 g 3-cyjanofenotiazyny w 75 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zadaje 2,45 g 95%-owego amidku sodowego. Roztwór ogrzewa się przez jedną godzinę, po czym w ciągu 45 minut doprowadza się do niego roztwór 7,3 g 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu w 55 cm³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie traktuje tak, jak w przykładzie III. Otrzymuje się 11 g 3-cyano-10/2'-dwumetyloamino-1'-propyl/-fenotiazyny, wrzącej w temperaturze 186—228°C pod ciśnieniem 1,2 mm Hg i topniejącej w temperaturze 91—92°C.

Kwaśny maleinian otrzymany w etanolu i przekrystalizowany w metanolu, topnieje w temperaturze 210°C.

Przykład V. Roztwór 20,0 g 3-cyjanofenotiazyny w 200 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zadaje 3,7 g 95%-owego amidku sodowego. Roztwór ogrzewa się przez 80 minut, po czym w ciągu 15 minut doprowadza się do niego roztwór 19,4 g 1-4'-metylo-1'-piperazyńlo/-2-metylo-3-chloropropanu w 200 cm³ ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 23 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie oziębia. Z kolei traktuje

się ją jak w przykładzie III, z tym, że zamiast kwasu metanosulfonowego stosuje się 4-normalny kwas solny. Po destylacji próżniowej otrzymuje się 10,2 g brunatno-czerwonego oleju, wrzącego w temperaturze 237—246°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Otrzymany olej rozpuszcza się w 500 cm³ mieszaniny cykloheksanu z benzenem, zmieszanych w stosunku 9:1. Roztwór przesącza się przez kolumnę zawierającą 30 g tlenu glinowego. Po przesączeniu tlenek glinowy przemywa się 100 cm³ benzenu. Połączone przesącze odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje w 50 cm³ eteru naftowego. Otrzymuje się 7,2 g 3-cyjano-10-[3'-/4"-metylo-1"-piperazy-nylo/2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 116°C.

Przykład VI. Do roztworu 22,4 g 3-cyjano-10-fenotiazyny w 200 cm³ bezwodnego ksylenu, ogrzanego do temperatury 100°C, wprowadza się 4,5 g amidku sodowego. Do roztworu tego umieszczonego pod chłodnicą zwrotną doprowadza się w ciągu pół godziny roztwór 18,1 g 1,3-bis-dwumetyloamino-2-chloropropanu w 350 cm³ ksylenu, po czym ogrzewa się go jeszcze w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, oddziela warstwę rozpuszczalnika organicznego, alkalizuje warstwę wodną nadmiarem ługu sodowego i wyciąga uwolnioną zasadę za pomocą eteru. Wyciągi eterowe osusza się bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 34,5 g gęstego brunatnego oleju. Surowy produkt rozpuszcza się w 700 cm³ mieszaniny benzenu z cykloheksanem (1:1) i roztwór chromatografuje się na 500 g tlenku glinowego. Eluację przeprowadza się kolejno mieszaniną benzenu z cykloheksanem, benzenem i mieszaniną benzenu z octanem etylowym.

Fracje eluowane za pomocą mieszaniny benzenu z cykloheksanem łączy się ze sobą i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i zadaje małym nadmiarem kwasu maleinowego. Wykrystalizowaną sól odsącza się, przemywa i przekrystalizowuje w metanolu. Otrzymuje się w ten sposób kwaśny dwumaleinian 3-cyjano-10/1', 3'-bis-dwumetyloamino-2'-propylo/-fenotiazyny o temperaturze topnienia 201—204°C.

Fracje eluowane za pomocą mieszaniny benzenu z octanem etylu łączy się ze sobą i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i zadaje małym nadmiarem kwasu maleinowego. Otrzymaną sól odsącza się, prze-

mywa i przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu z eterem, a następnie w izopropanolu. Otrzymuje się w ten sposób obojętny maleinian 3-cyjano-10-/2', 3'-bis-dwumetyloaminopropylo/-fenotiazyny o temperaturze topnienia 168°C.

Przykład VII. 10,7 g estru 3'-pirolidynopropyloowego kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego ogrzewa się w temperaturze 185—210°C, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Letnią jeszcze masę rozpuszcza się w 100 cm³ octanu etylu i wyciąga zasadowe składniki roztworu przez wstrząsanie z 95 cm³ 0,4 N kwasu metanosulfonowego. Po oddzieleniu warstwy rozpuszczalnika organicznego i ponownym przemyciu za pomocą 100 cm³ octanu etylu, kwaśną warstwę wodną alkalizuje się ługiem sodowym (c. wł. 1,33). Wytrąconą zasadę wyciąga się eterem, roztwór eterowy osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej.

Pozostałą surową zasadę, o wadze 8,3 g rozpuszcza się w 500 cm³ cykloheksanu i roztwór przesącza przez kolumnę z 200 g tlenku glinowego. Oczyszczoną zasadę eluuje się następnie kolejno 500 cm³ cykloheksanu, 1 litrem benzenu i 500 cm³ mieszaniny benzenu z octanem etylu (9:1). Pozostałości po odparowaniu roztworów z przemycania i eluowania przekrystalizowuje się w końcu w n-heptanie. Otrzymuje się 3-cyjano-10-/3'-pirolidynopropylo/-fenotiazynę w postaci żółtego proszku krystalicznego o temperaturze topnienia 67—68°C.

Chlorowodorek, który można otrzymać przez dodawanie eteru nasyconego chlorowodorem do roztworu zasady w octanie etylu, stanowi produkt krystaliczny, o barwie żółtej, rozpuszczalny w wodzie i topniejący w temperaturze około 160°C.

Wyjściowy ester 3'-pirolidynopropyloowy kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego (temperatura topnienia 90°C; temperatura topnienia chlorowodoru 187—188°C) otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną roztworu toluenowego 1 mola chlorku kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego i 2 moli 3-pirolidynopropanolu.

Chlorek kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego, topniejący w temperaturze 147—148°C, otrzymuje się przez ogrzewanie w temperaturze 110°C, w ciągu 20 godzin w srebrzonym autoklawie roztworu toluenowego 3-cyjanofenotiazyny i fosgenu.

Przykład VIII. 7,4 g estru 2'-metylo-3'-pirolidynopropyloowego kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego ogrzewa się w temperaturze 140—185°C, aż do ustania wydzielania

się dwutlenku węgla. Oziebioną masę reakcyjną rozpuszcza się w 100°C octanu etylu i wyciąga zasadowe składniki roztworu przez wstrząsanie z 115 cm³ 0,5 N kwasu solnego. Po oddzieleniu warstwy rozpuszczalnika organicznego, kwaśną warstwę wodną alkalizuje się 20 cm³ 4 N roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąconą zasadę wyciąga się 150 cm³ eteru, roztwór eterowy osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg.

Pozostałą surową zasadę o wadze 6,1 g rozpuszcza się w 300 cm³ cykloheksanu i roztwór przesącza przez kolumnę ze 120 g tlenku glinowego. Zatrzymaną zasadę ekstrahuje się następnie cykloheksanem, benzenem i w końcu benzenem z dodatkiem 10% octanu etylu. Pozostałość po odparowaniu roztworów z przemywania i eluowania przekrystalizowuje się w eterze naftowym. Otrzymuje się 3-cyjano-10/2'-metylo-3'-pirolidynopropylu/fenotiazynę w postaci żółtego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 235–240°C.

Wyjściowy ester 2'-metylo-3'-pirolidynopropylowy kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego (temperatura topnienia 70–74°C) otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną roztworu toluenowego 1 mola chloru kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego i 2 moli 2-metylo-3-pirolidynopropanolu.

Chlorek kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego otrzymuje się tak jak w przykładzie VII.

Przykład IX. 4 g estru 2'-dwumetyloaminoetylowego kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego w 20 cm³ ortodwuchlorobenzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po oziębieniu otrzymany roztwór rozcieńcza się 75 cm³ eteru i ekstrahuje dwukrotnie, razem 75 cm³ 0,2 N kwasu solnego. Połączone kwaśne warstwy wodne przemywa się 50 cm³ eteru i alkalizuje 5 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33). Wytrąconą zasadę wyciąga się 175 cm³ eteru, roztwór eterowy osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Pozostałą stałą zasadę, o wadze 3,5 g przekrystalizowuje się ostatecznie w propanolu. Otrzymuje się 3-cyjano-10/2'-dwumetyloaminoetylo/fenotiazynę w postaci żółtego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 80°C.

Wyjściowy ester 2'-dwuetyloaminoetylowy kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego (temperatura topnienia 90–92°C) otrzymuje się

przez ogrzewanie w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną roztworu toluenowego 1 mola chloru kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego i 2 moli 2-dwuetyloaminoetanolu.

Przykład X. 8,5 g estru 3'-dwuetyloamino-2'-propylowego kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego w 40 cm³ ortodwuchlorobenzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po oziębieniu otrzymany roztwór rozcieńcza się 150 cm³ eteru i ekstrahuje dwukrotnie, razem 160 cm³ 0,2 N kwasu solnego. Połączone kwaśne warstwy wodne przemywa się 100 cm³ eteru i alkalizuje 8 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33). Wytrąconą zasadę wyciąga się 350 cm³ eteru, roztwór eterowy przemywa 200 cm³ wody, osusza bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Pozostałą stałą zasadę, o wadze 6,8 g przekrystalizowuje się kolejno w izopropanolu oraz etanolu. Otrzymuje się 3-cyjano-10/2'-dwuetyloaminopropylu/fenotiazynę w postaci żółtego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 112°C.

Wyjściowy ester 3'-dwuetyloamino-3'-propylowy kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną roztworu toluenowego 1 mola chloru kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego i 2 moli 1-dwuetyloamino-2-propanolu. Surową oleistą zasadę oczyszcza się przepuszczając ją tylko w postaci roztworu w mieszaninie równych części eteru naftowego i cykloheksanu przez kolumnę z tlenkiem glinowym, po czym stosuje się ją wprost do reakcji.

Przykład XI. 7,9 g estru 1',3'-dwapiperidyno-2'-propylowego kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego w 25 cm³ ortodwuchlorobenzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po oziębieniu otrzymany roztwór traktuje się w taki sam sposób jak opisano w dwóch poprzedzających przykładach. Otrzymaną surową oleistą zasadę o wadze 5,3 g rozpuszcza się w 100 cm³ izopropanolu i roztwór wprowadza w ciągu 15 minut do letniego roztworu 3,6 g kwasu winowego w 100 cm³ izopropanolu. Przy oziębianiu wolno wykrystalizowuje dwuwinian. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 6,9 g dwuwinianu o temperaturze topnienia około 120°C.

Otrzymaną sól rozpuszcza się w 50 cm³ wody, alkalizuje roztwór 5 cm³ ługu sodowego i wyciąga uwolnioną zasadę za pomocą 150 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się 100 cm³ wody, osusza bezwodnym węglanem potasowym

i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Kryształiczną pozostałość koloru żółtego o wadze 4 g, przekształca się ostatecznie w izopropanolu. Otrzymuje się 3-cyjano-10-/2', 3'-dwupiperydynopropyl-/fenotiazynę w postaci krystalicznego żółtego proszku o temperaturze topnienia 108°C.

Wyjściowy ester 1',3'-dwupiperydyno-2'-propylowy kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego (temperatura topnienia 100—105°C) otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną roztworu toluenowego 1 mola chlorku kwasu 3-cyjano-10-fenotiazynylokarboksylowego i 1 mola 1,3-dwupiperydyno-2-propanolu.

Przykład XII. W szklanym naczyniu ciśnieniowym ogrzewa się w ciągu 18 godzin, w temperaturze 100°C, roztwór 1,5 g p-toluenosulfonianu 3-/3'-cyjano-10'-fenotiazynylo-/propylu i 10 g monoetyloaminy w 30 g bezwodnego toluenu. Po oziębieniu masę reakcyjną odparowuje się do sucha pod ciśnieniem 25 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ mieszaniny równych części eteru i octanu etylu, po czym ekstrahuje się ją kolejno 60, 60 i 30 cm³ 0,2 N kwasu solnego. Połączone kwaśne wyciągi wodne przemywa się 50 cm³ eteru, a następnie alkalinizuje 5 cm³ ługu sodowego (c. wi. 1,33). Wytrąconą zasadę wyciąga się 120 cm³ eteru, roztwór eterowy przemywa 60 cm³ wody, osusza go bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Oleistą pozostałość o wadze 1,1 g rozpuszcza się, lekko podgrzewając, w 20 cm³ octanu etylu i otrzymany roztwór dodaje się do letniego roztworu 0,4 g kwasu maleinowego w 5 cm³ octanu etylu. Sól wykrywalną przy oziębianiu odsącza się, przemywa octanem etylu, osusza i przekształca w metanolu. Otrzymuje się kwaśny maleinian 3-cyjano-10-/3'-monoetyloaminopropyl-/fenotiazyny w postaci krystalicznego proszku o barwie kremowej, topniejący w temperaturze 230°C.

Wyjściowy p-toluenosulfonian 3-/3'-cyjano-10'-fenotiazynylo-/propylu (temperatura topnienia 157°C) otrzymuje się działając p-toluenosulfochlorkiem na 3-cyjano-10-/3'-hydroksypropyl-/fenotiazynę w obecności pirydyny. 3-cyjano-10-/3'-hydroksypropyl-/fenotiazynę (temperatura topnienia 141°C) otrzymuje się przez hydrolizę za pomocą chlorowodoru 3-cyjano-10-/3'-czterohydropiranyloksypropyl-/fenotiazyny (temperatura topnienia 105—108°C), z tą ostatnią wytwarza się przez kondensację 1-czterohydropiranyloksy-3-chloropropanu z 3-cyjanofenotiazyną

w obecności amidku sodowego we wrzącym ksylenie.

Przykład XIII. W szklanym naczyniu ciśnieniowym ogrzewa się w ciągu 18 godzin, w temperaturze 100°C, roztwór 1,9 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-cyjano-10-fenotiazynylo)-propylu i 10 g piperydiny w 40 cm³ bezwodnego toluenu. Po oziębieniu masę reakcyjną traktuje się tak jak w przykładzie poprzednim. Surowa zasada o wadze 1,2 g, została się powoli. Przekształca się ją kolejno w izopropanolu i w heptanie. Otrzymuje się 3-cyjano-10-(3'-piperydynopropyl-/fenotiazynę w postaci krystalicznego produktu o barwie żółtej, topniejącego w temperaturze 78°C.

Przykład XIV. 41 g optycznie czynnej 3-cyjano-10-[3'-(N-formylo-N-metylo) - amino-2'-metylo-1'-propyl]-fenotiazyny rozpuszcza się w 410 cm³ metanolu. Do roztworu tego dodaje się 82 cm³ 4 N kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się metanol i pozostałość rozcieńcza 200 cm³ wody. Roztwór wodny ekstrahuje się eterem, a następnie alkalinizuje nadmiarem węgla potasowego. Wydziela się olej, który wyciąga się eterem. Po odparowaniu eteru pozostaje 11,5 g ciemnego oleju, który oczyszcza się przez przepuszczenie jego roztworu benzenowego przez kolumnę z tlenkiem glinowym i następną krystalizację maleinianu w octanie etylu. Otrzymuje się w ten sposób maleinian 3-cyjano-10-/3'-monometyloamino-2'-metylo-1'-propyl-/fenotiazyny o temperaturze topnienia 170°C i $[\alpha]_D^{17} = -12,7^\circ$ (c = 1,2%; chloroform).

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w roztworze ksylenowym sodowanej 3-cyjanofenotiazyny z 3-N-formylo-N-metylo-amino-2-metylo-1-chloropropanolem (temperatura wrzenia 141—143°C/23 mm Hg). Użyty chlorowcowany amid otrzymuje się działając chlorkiem tionylu w roztworze chloroformowym, w obecności bezwodnej pirydyny, na 3-N-formylo-N-metylo-amino-/2-metylo-1-propanol [temperatura wrzenia 124—127°C (0,8 mm Hg)]. Podany amido-alkohol otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną formamidu z 3-monometyloamino-2-metylopropanolem [temperatura wrzenia 80—89°C (18 mm Hg); $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ (substancja czysta)]. Wymieniony aminoalkohol otrzymuje się przez redukcję za pomocą wodorku litowo-glinowego estru benzylowego kwasu 3-monometylo-amino-2-metylopropionowego, który wykazuje skręcalność $[\alpha]_D^{20} = +18,4^\circ$ (c = 5%, chloroform).

Optycznie czynny ester otrzymuje się przez rozłożenie produktu racemicznego za pomocą kwasu kamforosulfonowego (kwas Reychlera). Produkt racemiczny otrzymuje się przez przeestryfikowanie znanego estru metylowego.

Przykład XV. W 30 cm³ metanolu rozpuszcza się 0,80 g 3-cyjano-10-/3'-monometyloamino-2'-metylo-1'-propylo-fenotiazyny (zasady uwolnionej z maleinianu opisanego w poprzednim przykładzie), 3 cm³ normalnego wodnego kwasu solnego, 5 cm³ 30%-owego wodnego roztworu formolu i 0,40 g krystalicznego chlorku glinowego. Do roztworu dodaje się 0,10 g katalizatora platynowego według Adamsa i wstrząsa w zwykłej temperaturze pod słabym ciśnieniem wodoru. Po zaabsorbowaniu teoretycznej ilości wodoru odsąca się katalizator, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Roztwór wodny alkalizuje się, wyciąga eterem i osusza roztwór eterowy. Po odparowaniu eteru pozostaje 0,8 g oleistego produktu, który w roztworze etanolowym daje z kwasem maleinowym 0,65 g maleinianu o temperaturze topnienia 200—204°C. 3-cyjano-10-/3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo-fenotiazyna, w postaci zasady uwolnionej z tego maleinianu jest żywicowata i wykazuje skręcalność $[\alpha]_{17} = +16^\circ$ (c = 4%,

D

chloroform).

Przykład XVI. Postępując analogicznie jak w przykładzie XIV, lecz wychodząc z lewoskrętnego estru benzyloвого kwasu 3-monometyloamino-2'-metylopropionowego, rozpuszczonego w chloroformie, otrzymuje się maleinian 3-cyjano - 10-/3'-monometyloamino- 2'-metylo-1'-propylo-fenotiazyny o temperaturze topnienia 170°C i skręcalności $[\alpha]_{17} = +12^\circ$ (c = 1%,

D

chloroform).

Przykład XVII. Postępując w taki sam sposób jak w przykładzie XV, lecz wychodząc z maleinianu 3-cyjano-10-/3'-monometyloamino-2'-metylo-1'-propylo-fenotiazyny, opisanego w przykładzie XVI, otrzymuje się 3-cyjano-10-/3'-dwumetyloamino- 2'-metylo- 1'-propylo-fenotiazynę w postaci lewoskrętnej zasady wykazującej skręcalność $[\alpha]_{17} = -16^\circ$ (c = 4%; chlo-

D

roform).

Przykład XVIII. 5 g 3-cyjano-10-/2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropylo-fenotiazyny ogrzewa się w temperaturze 60°C w 25 cm³ lodowatego kwasu octowego, aż do zupełnego rozpuszczenia. Do roztworu tego, po oziębieniu do temperatury 20°C wlewa się w ciągu 15 minut roztwór 2,16 g kwasu siarkowego czystego (c. wł.

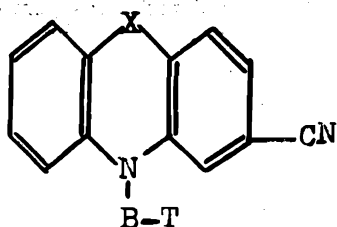
1,83) w 25 cm³ lodowatego kwasu octowego, a następnie roztwór 3,9 cm³ wody utlenionej 34%-wej w 6,5 cm³ lodowatego kwasu octowego, utrzymując wciąż temperaturę około 20°C. Mieszaninę ogrzewa się następnie w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do 200 g lodu i otrzymany roztwór alkalizuje 120 cm³ ługu sodowego (c. wł. 1,33). Wytrąconą zasadę wyciąga się 200 cm³ octanu etylu, warstwę organiczną osusza węglanem potasowym i odparowuje do sucha. Stałą pozostałość, o wadze 4,5 g krystalizuje się ostatecznie w etanolu. Otrzymuje się 3-cyjano-9,9-dwuokso-10-(2'-metylo- 3'-dwumetyloaminopropylo-fenotiazynę w postaci białokremowego proszku krystalicznego o temperaturze topnienia 166°C.

Przykład XIX. 6 g siarczku 2-bromo-2'-/3''-dwumetyloamino- 2''-metylopropylo-/amino- 4'-cyjanodwufenyłu, 2,5 g węgla potasowego, 0,2 g sproszkowanej miedzi i 35 cm³ dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 155°C, w ciągu 56 godzin. Po oziębieniu roztwór przesąca się i odparowuje rozpuszczalnik. Za pomocą zwykłej przeróbki otrzymuje się 2,4 g produktu oleistego, który traktuje się kwasem maleinowym w etanolu. Otrzymuje się w ten sposób 2,5 g kwaśnego maleinianu 3-cyjano-10-/3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo-/fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu w etanolu wykazuje temperaturę topnienia 206—207°C.

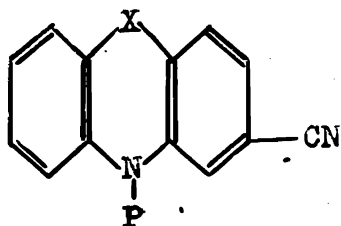
Siareczek 2-bromo-2'-/3''-dwumetyloamino-2''-metylopropylo-/amino-4'-cyjanodwufenyłu [temperatura wrzenia 195—198°C (0,25 mm Hg)] można otrzymać przez kondensację w obecności amidku sodowego, 1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu z 2-bromo-2'-amino-4'-cyjanodwufenylem (temperatura topnienia 127°C). Ten ostatni otrzymuje się przez redukcję żelazem w środowisku kwasu octowego siarczku 2-bromo (2'-nitro-4'-cyjanodwufenyłu (temperatura topnienia 96°C). Ten znów można otrzymać przez dwuazowanie i traktowanie bromkiem miedzi 2-amino-2'-nitro-4'-cyjanodwufenyłu (temperatura topnienia 116°C). Wreszcie ostatni związek otrzymuje się przez kondensację nitrylu kwasu 3-nitro-4-chlorobenzoesowego z 2-amiotiofenolem, w obecności etylenu sodu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny, ich soli i czwartorzędowych związków amoniowych, odpowiadających wzorowi ogólnemu

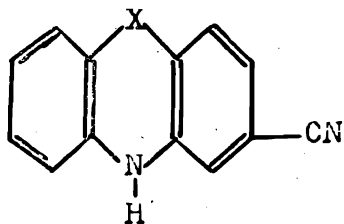


w którym X oznacza atom siarki albo grupę $-SO-$ lub $-SO_2-$, T oznacza resztę jedno- lub dwualkiloaminową o alkilach zawierających 1–5 atomów węgla, albo resztę aminy cyklicznej niearomatycznej taką, jak piroliidynową, piperydynową, morfoliową, piperazynową, 4-alkilopiperazynową, lub podobne reszty heterocykliczne, B oznacza dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2–5 atomów węgla taki, jak na przykład etylenowy, propylenowy, izobutylenowy, trójmetylenowy, czterometylenowy, lub łańcuchy podobne, podstawione lub nie podstawione przez rodnik $-A-T'$ przy czym A oznacza zwykle wiązanie albo rodnik metylenowy, a T' ma znaczenie takie jak T, znamieny tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze



ogólnym poddaje się reakcji ze związkiem Q, przy czym grupy P i Q są tego rodzaju, że w wyniku reakcji w położeniu 10 zostaje wprowadzony podstawnik $-B-T$ lub podstawnik dający się łatwo przeprowadzić w $-B-T$.

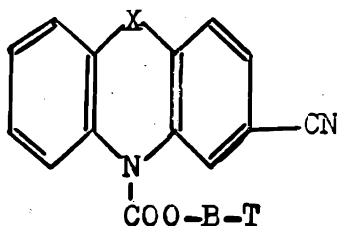
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na związek o wzorze



działa się halogenkiem aminoalkoholu o wzorze $Hal-B-T$, przy czym Hal oznacza atom

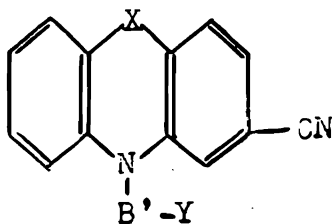
chlorowca, a inne symbole mają znaczenie podane wyżej.

3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że grupy P i Q są tego rodzaju, że w wyniku reakcji otrzymuje się związek o wzorze



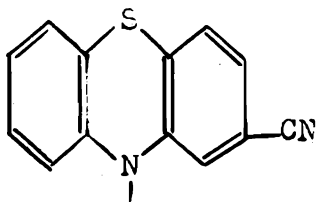
w którym podane symbole mają znaczenie podane wyżej, i że związek ten poddaje się rozkładowi termicznemu w celu wytworzenia pochodnych według zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że aminą o wzorze $H-T$ działa się na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym



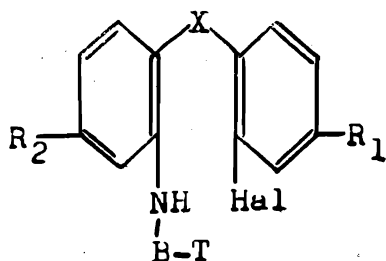
w którym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a B' oznacza rodnik B, podstawiony lub nie podstawiony przez grupę $-A-Y'$, przy czym B i A mają znaczenie podane wyżej, a Y' oznacza grupy takie jak Y lub T.

5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że poddaje się alkilowaniu według znanych metod odpowiednie aminy pierwszo lub drugorzędowe.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pierścień



formuje się przez cyklizację.

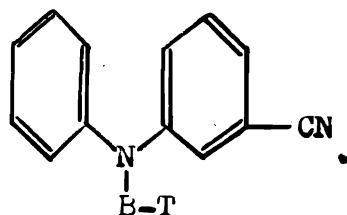
7. Sposób według zastrz. 6, znamienhy tym, że cyklizacji poddaje się pochodne o wzorze ogólnym



w którym jeden ze symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi grupę CN, Hal oznacza atom chlorowca (na przykład chlor lub brom), a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

8. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym,

że poddaje się cyklizacji za pomocą siarki lub którejś z jej pochodnych dwufenyloaminę o wzorze ogólnym



9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że w przypadku gdy $X = SO$ lub
 SO_2 , utlenia się odpowiednio pochodne, w
których $X = S$.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy