

09401 93/114



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47430

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

Rhone — Poulenc S. A.

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 22 grudnia 1961 r.

Pierwszeństwo: 25 stycznia 1961 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla, taki w którym co najmniej 2 atomy węgla oddzielają atom azotu fenotiazyny od atomu azotu rodnika Z, Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy (przy czym rodniki alkilowe zawierają 1—5 atomów węgla) lub rodnik heterocykliczny zawierający azot, związany poprzez atom azotu z rodnikiem A, taki jak azetydynowy, piriolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperidynowy, hydroksypiperidynowy, hydroksyallokipiperidynowy, karbamylpiperidynowy lub karbamylalkilopiperidynowy, których grupy karbamylowe mogą być podstawione lub niepodstawione, piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyallokipiperazynowy, N-acyloksyallokipiperazynowy, N-karbamylksyallo-

piperazynowy, których grupa karbamylowa może być podstawiona lub niepodstawiona przy czym pierścienie piperazynowe mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami, alkilowymi zawierającymi 1—5 atomów węgla, a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla.

Według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 można wytworzyć działaniem ketonu alkilowo-chlorowcometylowego lub α -chlorowco-aldehydu o wzorze ogólnym $R-CO-CH_2X$, w którym X oznacza atom chlorowca, a zwłaszcza atom chloru, a R ma znaczenie podane poprzednio, na fenotiazynę o wzorze ogólnym 2, w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio. Korzystnie jest prowadzić reakcję pod chłodnicą zwrotną, w rozpuszczalniku organicznym, jak alkohol.

Pochodne o wzorze 1 można również otrzymywać przez kondensację zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym Y-A-Z z 3-(2'-tiazoli-10)-fenotiazyną o ogólnym wzorze 3, w którym

Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego (na przykład reszta metanosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa), a R, A i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez niego, w obecności lub bez czynnika kondensującego. Korzystnie jest prowadzić operację w rozpuszczalniku grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład w toluenie lub ksylenie), eterów (na przykład w eterze etylowym lub dioksanie), albo trzeciorzędowych amidiów (na przykład w dwumetyloformamidzie), albo w mieszaninie tych rozpuszczalników, w obecności czynnika kondensującego, korzystnie z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takich jak na przykład wodorotlenki, alkohole, metaloalkile i metaloaryle, a zwłaszcza metalicznego sodu i potasu, amidek sodowego, wodorotlenku sodowego lub potasowego w proszku, wodorotlenku litowego lub sodowego, trzeciorzędowego butylanu sodowego, butylolitu — fenylolitu lub sodofenylu. Korzystnie jest prowadzić reakcję pod chłodnicą zwrotną. Zwłaszcza korzystnie jest stosować zdolny do reakcji ester Y-A-Z w postaci wolnej zasady w roztworze, na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać ją do mieszaniny innych reagentów, w której zastosowana fenotiazyna może się już znajdować, przynajmniej częściowo w postaci soli alkalicznej. Reakcję można także prowadzić z solą estru Y-A-Z, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście użyć więcej czynnika kondensującego, aby zobojętnić kwasowość zastosowanej soli.

Produkty o wzorze 3 można wytworzyć przez kondensację związku o wzorze $R-CO-CH_2X$ z 3-tiokarbamylfenotiazyną, korzystnie pod chłodnicą zwrotną z rozcieńczalnikami organicznymi, jak na przykład alkohol. 3-tiokarbamylfenotiazynę można wytworzyć przez działanie siarkowodorem na grupę cyjanową 3-cyjanofenotiazyny. Działanie to prowadzi się na ogół w obecności katalizatora zasadowego, takiego jak kwaśny siarczek amonowy, kwaśny siarczek metalu alkalicznego. Operację prowadzi się na przykład w roztworze lub w zawiesinie alkoholowo-amoniakalnej, nasyconej siarkowodorem albo w temperaturze zwykłej z wprowadzaniem ciągłym siarkowodoru, albo w temperaturze 50°–150°C w zamkniętym reaktorze. Amoniak można zastąpić aminą, na przykład trójetanoloaminą. Można stosować także roztwór lub zawiesinę 3-cyjanofenotiazyny w

pirydynie w obecności aminy takiej jak trójetyloamina. Reakcja odbywa się w temperaturze zwykłej lub przy lekkim ogrzewaniu, z wprowadzaniem ciągłym siarkowodoru lub w naczyniu zamkniętym, w którym ośrodek został uprzednio nasycony siarkowodorem.

Związki o wzorze 1 można otrzymywać również przez kondensację 3-(2'-tiazolilo)-fenotiazyny o wzorze ogólnym 4 z pochodną H-Z, przy czym symbole R, A, Y, i Z mają znaczenie podane poprzednio.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w rozpuszczalniku, takim jak węglowódz aromatyczny lub alkohol i stosować jako czynnik kondensujący nadmiar związku H-Z.

Zdolne do reakcji estry o wzorze 4 można wytworzyć każdym znanym sposobem formowania łańcucha -A-Y przy atomie azotu w położeniu 10 fenotiazyny.

Dekarboksylacja pochodnej o wzorze ogólnym 5, w którym R, A i Z mają znaczenie podane poprzednio również prowadzi do związków o wzorze 1. Dekarboksylację tę dokonuje się przez ogrzewanie do temperatury powyżej 100°C, korzystnie do temperatury 150–220°C.

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

Związki o wzorze 5 można otrzymywać każdym znanym sposobem wytwarzania 10-fenotiazynylo-karboksylanu aminoalkoholu, na przykład działaniem halogenku (lub estru) kwasu 3-(2'-tiazolilo)-10-fenotiazyno-karboksylowego o wzorze ogólnym 6, na odpowiedni aminoalkohol, działaniem 3-(2'-tiazolilo)-10-fenotiazynylokarboksylanu chlorowcoalkilu na odpowiednią aminę, działaniem chloroweganu aminoalkoholu na 3-(2'-tiazolilo)-fenotiazynę o wzorze 3.

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

Nowe pochodne fenotiazyny można przekształcać w sole addycyjne z kwasami. Sole addycyjne można otrzymać działaniem nowych po-

chodnych 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.

Nowe pochodne wykazują właściwości farmakodynamiczne i ciekawe własności chemoterapeutyczne. Są one środkami przeciwwymiotnymi, pozbawionymi działania kataleptycznego i środkami przeciw gruźlicy.

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

Przykład I. 14,3 g 3-tiokarbamylo-10-(3'-dwumetylo-amino-2' -metylopropylo) - fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin z 5,5 cm³ monochloroacetonu w 30 cm³ etanolu. Otrzymuje się 14 g krystalicznego chlorowodoru, topniejącego w temperaturze około 185°C, który rozpuszcza się w 100 cm³ wody po czym dodaje 100 cm³ eteru i 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33). Dekantuje się; ekstrahuje 2 razy po 25 cm³ eteru. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 11,6 g 2-(4''-metylo-2''-tiazolilo)-10-(3' -dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w benzynie C ma temperaturę topnienia 115—117°C.

Przykład II. Postępuje się, jak w przykładzie I, wychodząc z 10,3 g 3-tiokarbamylo-10-(3'-dwumetyloaminopropylo) - fenotiazyny, po czym chromatografuje się na tlenku glinowym i otrzymuje 5,9 g 3-(4''-metylo-2''-tiazolilo)-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny, której żółty kwaśny szczawian otrzymany w acetonie ma temperaturę topnienia 135—137°C.

Przykład III. Postępując, jak w przykładzie I wychodzi się z 10,1 g 3-tiokarbamylo-10-(3'-(4''-β -hydroksyetylopiperazyno) -propylo)-fenotiazyny i otrzymuje zasadę, która pod działaniem kwasu maleinowego w środowisku etanolem daje 7,5 g kwaśnego dwumaleinianu 3-(4'''-metylo-2'''-tiazolilo)-10-/3'-(4''-β-hydroksyetylopiperazyno)-propylo/-fenotiazyny, w postaci żółtych kryształków, o temperaturze topnienia 212°C.

Przykład IV. 3 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-fenotiazyny ogrzewa się w 50 cm³ bezwodnego ksylenu, dodaje 0,5 g amidku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin w strumieniu azotu. W ciągu 5 minut dodaje się 3,5 cm³ roztworu toluenowego, zawierającego

1,5 g 1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po oziębieniu dodaje się 50 cm³ wody, dekantuje i przemywa jeszcze 2 razy po 10 cm³ wody.

Z warstwy ksylenowej ekstrahuje się zasadę 20 cm³ 7%-ego wodnego roztworu kwasu solnego.

Zasadę uwalnia się 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33) i ekstrahuje ją 50 cm³ chlorku metylenu. Suszy się nad węglanem potasowym, przesącza i zagęszcza. Krystalizuje w 5 cm³ benzyny C. Otrzymuje się 3,1 g żółtych kryształków 3-(4''-metylo-2''-tiazolilo)-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w benzynie C ma temperaturę topnienia 115—117°C. taką jak produkt z przykładu I.

Aby wytworzyć 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-fenotiazynę ogrzewa się powoli na łaźni wodnej mieszaninę 51,6 g 3-tiokarbamylofenotiazyny z 25 cm³ monochloroacetonu i 100 cm³ etanolu. Z początku reakcja jest egzotermiczna, po tym się uspokaja. Utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie wylewa się do 1000 cm³ wody, zawierającej 25 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33) i 200 cm³ chlorku metylenu. Przemywa wodą, suszy nad węglanem potasowym i zagęszcza pod próżnią. Rozpuszcza się w 200 cm³ wrzącego etanolu i dodaje 2 g węgla kostnego. Przesącza się na gorąco. Po oziębieniu otrzymuje się 51 g żółtych kryształków 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-fenotiazyny, która po przekrystalizowaniu w etanolu ma temperaturę topnienia 145°C.

Jeśli chodzi o 3-tiokarbamylofenotiazynę, to można ją wytworzyć w sposób następujący:

Do mieszaniny zawierającej 67,2 g 3-cyjanofenotiazyny, 30,3 g trójetyloaminy i 225 cm³ pirydyny w trakcie mieszania wprowadza się strumień siarkowodoru w ciągu 5 godzin, po czym pod próżnią odpędza się część pirydyny, ogrzewając do temperatury około 70°C. Następnie dodaje się 300 cm³ wody destylowanej, przesącza, przemywa wodą, następnie normalnym kwasem solnym i na koniec wodą. Suszy się pod próżnią w temperaturze 60°C i otrzymuje 75,5 g 3-tiokarbamylofenotiazyny w postaci pomarańczowego proszku, który po przekrystalizowaniu w etanolu ma temperaturę topnienia 211°C.

Przykład V. 14,8 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-fenotiazyny ogrzewa się w 200 cm³ bezwodnego ksylenu, dodaje 2,3 g amidku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. W ciągu 5 minut dodaje się 24 cm³ roztworu toluenowego, zawierającego 6,8 g 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin.

Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ wody, dekantuje i przemywa 2 razy po 50 cm³ wody.

Zasadę z warstwy ksylenowej ekstrahuje się 100 cm³ 10%-ego roztworu kwasu metanosulfonowego.

Następnie uwalnia się zasadę za pomocą 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje ją 100, 50 i 50 cm³ chloroformu. Suszy się nad węglanem potasowym, przesącza i zagęszcza. Otrzymuje się 13,2 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-10-(2'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny w postaci żywicy.

Kwaśny fumaran 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-10-(2'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyny wytworzony w etanolu ma postać błado-żółtych kryształków, o temperaturze topnienia 191°C.

Przykład VI. Postępując, jak w przykładzie V wychodzi się z 17,8 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-fenotiazyny, 2,6 g amidku sodowego, 250 cm³ ksylenu i 10 g 1-chloro-2-metylo-3-pirolidynopropanu i otrzymuje 22,6 g kryształków.

Po przekrystalizowaniu w 130 cm³ normalnego propanolu, otrzymuje się 18,9 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-10-(3'-pirolidyno-2'-metylopropylo)-fenotiazyny, w postaci żółtych kryształków, o temperaturze topnienia 148—149°C.

Przykład VII. 8 g 3-tiokarbamyl-10-/3'-(4'-hydroksypiperydino)-propyl/-fenotiazyny i 3,7 g monochloroacetonu w 20 cm³ etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie zagęszcza się pod próżnią na łaźni wodnej, po czym miesza z 100 cm³ wody, 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 100 cm³ chloroformu. Dekantuje się, przemywa 2 razy po 25 cm³ chloroformu, dekantuje, suszy nad węglanem potasowym i zagęszcza pod próżnią. Otrzymaną żywicę rozpuszcza się w 130 cm³ benzenu i 70 cm³ cykloheksanu. Chromatografuje się na 100 g tlenku glinowego.

Otrzymuje się 7,8 g żółtej żywicy, którą rozpuszcza się w 50 cm³ chlorku metylenu. Przez odparowanie pod próżnią otrzymuje się 6,8 g 3-(4'-metylo-2'-tiazolilo)-10-/3'-(4'-hydroksypiperydino)-propyl/-fenotiazyny, w postaci żółtego proszku, który topnieje w temperaturze około 70°.

Zastrzeżenie patentowe

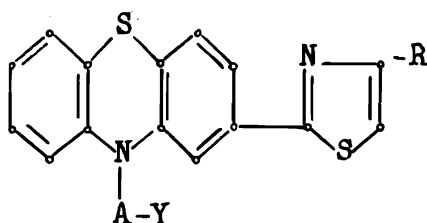
Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla, taki aby co najmniej 2 atomy węgla oddzialały atom azotu fenotiazyny od azotu rodnika Z, Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy (przy czym rodniki alkilowe zawierają 1—5 atomów węgla) lub rodnik heterocykliczny zawierający azot, związany poprzez atom azotu z rodnikiem A, jak azetydynowy, pirolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperydynowy, hydroksypiperydynowy, hydroksyalkilopiperydynowy, karbamylpiperidynowy lub karbamylalkilopiperydynowy, których grupy karbamylowe mogą być podstawione lub niepodstawione piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy, acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamylksyalkilopiperazynowy, których grupa karbamylowa może być podstawiona lub niepodstawiona, przy czym pierścienie piperazynowe mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi 1—5 atomów węgla, a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, znamienny tym, że działa się ketonem alkilowo-chlorowcometylowym lub aldehydem α -chlorowcowanym o wzorze ogólnym $R-CO-CH_2X$, w którym X oznacza atom chlorowca, a zwłaszcza atom chloru, a R ma znaczenie podane poprzednio, na fenotiazynę o wzorze ogólnym 2, w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio lub kondensuje się zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym $Y-A-Z$ z 3-(2'-tiazolilo)-fenotiazyną o wzorze ogólnym 3, przy czym Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego albo sulfonowego, a R,

A i Z mają znaczenie podane poprzednio, albo kondensuje się 3 -(2'-tiazolilo)-fenotiazynę o wzorze ogólnym 4 z pochodną H-Z, przy czym symbole R, A, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio, albo dekarboksyluje się pochodną o wzorze ogólnym 5, w którym R, A i Z mają

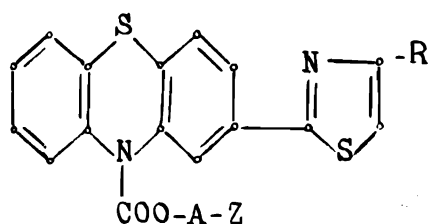
znaczenie podane poprzednio i otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w sole.

Rhône - Poulenc S. A.

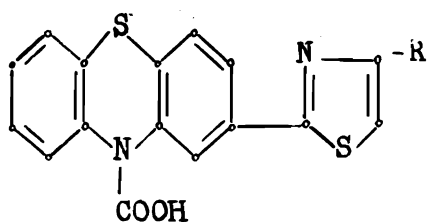
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



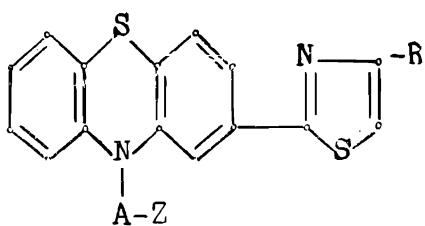
WZÓR 4



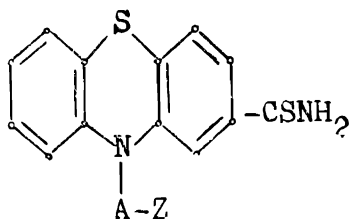
WZÓR 5



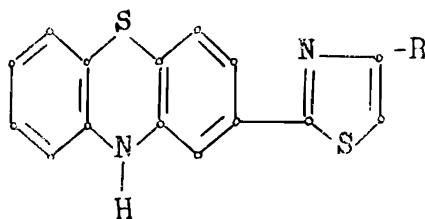
WZÓR 6



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3