

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41871

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
Paryż, Francja

Kl. 12 p, 4/05
MKP 07d 93/14

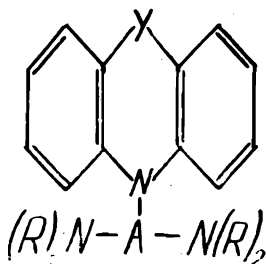
MS

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 21 października 1955 r.

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

Nowe pochodne fenotiazyny posiadają następujący ogólny wzór:



We wzorze tym Y oznacza atom siarki albo rodnik SO lub SO₂; A oznacza trójwartościowy rodnik węglowodorowy



A'

przy czym A' oznacza pojedyncze wiązanie lub dwuwartościowy rodnik węglowodorowy zawierający 1—3 atomów węgla, a poszczególne grupy azotowe mogą być dowolnie związane z trze-

ma wolnymi wartościami tego rodnika. Rodniki R są identyczne lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, nadto grupa —N(R)₂ może oznaczać resztę aminy heterocyklicznej jak piperolidynową, piperidynową lub morfolinową. Pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione atomami chlorowca lub rodnikami: niższym alkilowym, niższym alkiloksylowym, arylowym, aryloksylowym, aralkilowym, aralkiloksylowym lub niższym acylowym. Jako niższe rodniki alkilowe, alkiloksyłowe lub acylowe należy rozumieć rodniki zawierające od 1 do 4 atomów węgla.

Związki w których Y = S, A = —CH—CH₂ — i N(R)₂ = N(CH₃)₂ lub N(C₂H₅)₂ stanowią przedmiot oddzielnego zgłoszenia i są wyłączone z wynalazku.

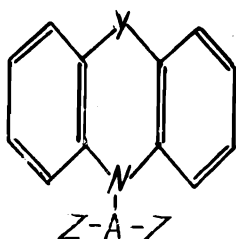
Omawiane pochodne można otrzymać następującymi sposobami:

- 1) przez kondensację chlorowcodwuaminy typu (R)₂N—A—N(R)₂ lub jednej z jej soli z od-



powiednią fenotiazyną.

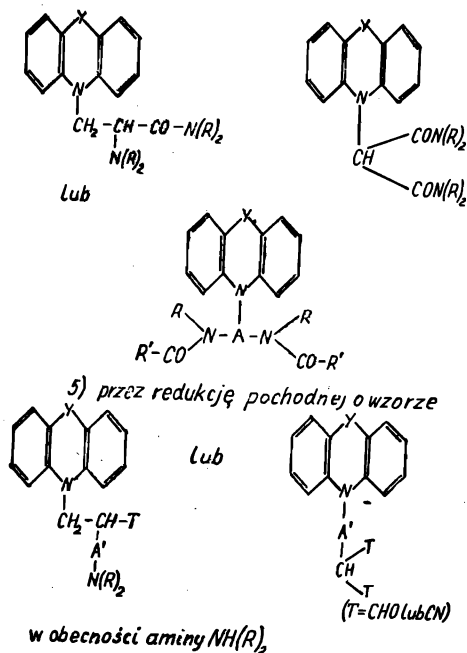
- 2) przez kondensację aminy $\text{HN}(\text{R})_2$ z pochodną fenotiazyny o wzorze:



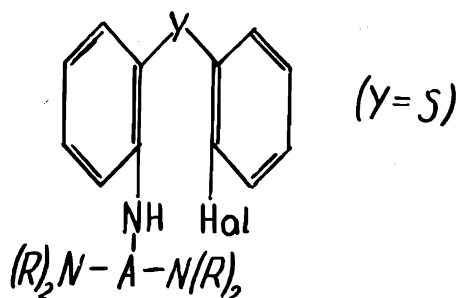
w którym Z oznacza resztę estru zdolną do reakcji (taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego), przy czym jedno z dwóch Z może stanowić również resztę — $\text{N}(\text{R})_2$. We wzorze tym jak i w następnych rozumie się, że pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione w sposób podany poprzednio. Korzystnie jest prowadzić reakcję w autoklawie, zwłaszcza jeżeli amina $\text{HN}(\text{R})_2$ jest lotna.

- 3) w przypadku związków, w których symbole R oznaczają rodniki alkilowe, przez alkilowanie znanymi sposobami aminy o wzorze (I), w którym co najmniej jeden z symboli R oznacza atom wodoru,

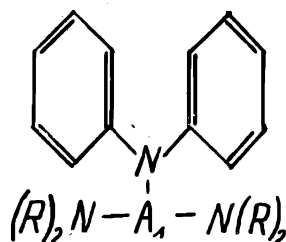
- 4) przez redukcję amidów jak na przykład:



- 6) przez cyklizację, najkorzystniej w rozpuszczalnikach takich, jak podstawione amidy niższych kwasów alifatycznych np. formamidy lub acetamidy, w obecności środka kondensującego (wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego) i ewentualnie w obecności katalizatora, np. sproszkowanej miedzi, pochodnej o wzorze:



- 7) przez cyklizację za pomocą siarki w obecności jodu, podstawionej dwufenyloaminy o wzorze:



- 8) Pochodne w których Y oznacza rodnik SO lub SO_2 można otrzymać również przez utlenienie odpowiednich pochodnych fenotiazyny. Odwrotnie można je zredukować do tych samych pochodnych.

Z tych wszystkich sposobów, sposób pierwszy (kondensacja chlorowcowej pochodnej o wzorze

Hal
 $(\text{R})_2\text{N}-\text{A}-\text{N}(\text{R})_2$ z odpowiednią fenotiazyną) jest najkorzystniejszy. Reakcję tę przeprowadza się w rozpuszczalniku 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 (na przykład wodoroków, amidków, wodorotlenków, alkoholatów, alkilometali lub arylometali), a zwłaszcza sodu

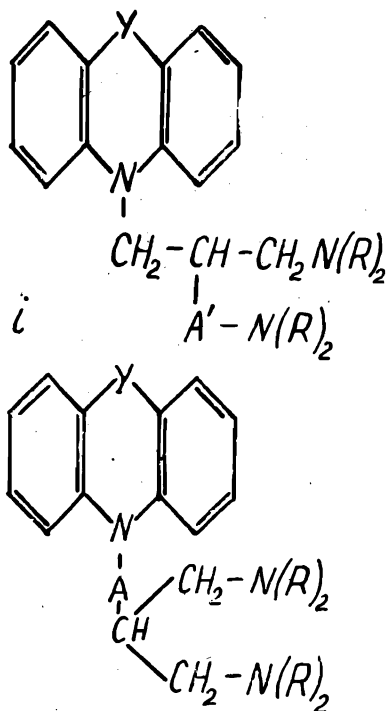
metalicznego, amidku sodowego, węglanu sodowego lub potasowego w postaci proszku, wodoru litowego, III-rzęd. butylanu sodowego, butylolitu, fenylolitu.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Najlepiej jest stosować chlorowcodwuaminy pod postacią 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 przeprowadzić również z solą chlorowcodwuaminy, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście dodać więcej środka kondensującego aby zubożnić kwas użytej soli.

W trakcie kondensacji następuje izomeryzacja i otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów w ilościach zmiennych:



Izomery te można wydzielić na przykład przez krystalizację soli takiej jak dwuchlorowodorek z alkoholu. Jednakże takie wydzielenie nie jest konieczne ponieważ te 2 izometry posiadają na ogół bardzo zbliżone właściwości farmakodynamiczne. Produkty te mają znaczenie zwłaszcza jako środki porażające zwoje mózgowe, środki miejscowo znieczulające, a zwłaszcza

jako środki spazmolityczne, co czyni je pożytecznymi w lecznictwie.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku wyjaśniają sposób przeprowadzenia jego w praktyce. (Temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera).

Przykład I. 16,3 g fenotiazyny w 65 cm³ ksylenu i 3,75 g amidku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Następnie w ciągu godziny wlewa się 200 cm³ roztworu ksylenowego zawierającego 18 g 1-dwumetyloamino- 2-dwumetyloaminometylo- 3-chlorobutanu, wytworzonego według Mannich'a i Salzmann'a, B.72, 506 (1939). Mieszaninę ogrzewa się w dalszym ciągu przez przeciąg jednej godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje 40 cm³ wody, odsąca wytrąconą fenotiazynę i wytrząsa ze 100 cm³ 10%-owego kwasu solnego. Wodną warstwę dekantuje się, dodaje 140 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i zasadę ekstrahuje dwukrotnie 60 cm³ eteru. Po odpędzeniu eteru otrzymuje się 10 g zasady destylującej w temperaturze 195—200°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

Działając roztworem kwasu solnego w eterze otrzymuje się 4 g dwuchlorowodoru 10-(4'-dwumetyloamino- 3'-dwumetyloaminometylo- 2'-butylo)-fenotiazyny topiącej się w temperaturze 233—239°C.

Przykład II. 19,9 g fenotiazyny w 190 cm³ ksylenu i 4,7 g amidku sodowego ogrzewa się w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie w ciągu 1/2 godziny dolewa się 80 cm³ roztworu ksylenowego zawierającego 28,7 g 1-dwumetyloamino- 2-dwumetyloaminometylo- 3-chlorobutanu, wytworzonego według Mannich'a i Salzmann'a. Ta chlorowana zasada destyluje w temperaturze 90—91,5°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

Następnie mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje się 30 cm³ wody i ekstrahuje 100 cm³ 15%-owego kwasu solnego. Kwaśną wodną warstwą dekantuje się, dodaje 60 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i zasadę ekstrahuje trzy razy 40 cm³ eteru.

Otrzymuje się 14,5 g surowej 10-(4'-dwumetyloamino- 3'-dwumetyloaminometylo-2'-butylo) fenotiazyny, destylującej w temperaturze 215—217°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Przykład III. 11 g 10-/2', 3'-bis (dwumetyloamino) -1'-propylo/-fenotiazyny rozpuszcza się w 50 cm³ kwasu octowego lodowatego. Do roztworu dodaje się 2 cm³ czystego kwasu siarkowego (1,83), wstrząsa, oziębia do temperatury około 10—15°C i dodaje w ciągu 1/2 godziny roz-

tworu 3,1 cm³ wody utlenionej (38 g H₂O₂ w 100 cm³) w 15 cm³ lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę wstrząsa się nadal w ciągu 3 godzin i odstawia na noc w temperaturze 20°C. Następnego dnia dodaje się 100 cm³ wody a potem oziębiając i wstrząsając jeszcze 50 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Zasadę ekstrahuje się 50 cm³ chloroformu, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik i przekrystalizowuje z 90 cm³ heptanu. Otrzymuje się 7 g 9-okso-10-/2', 3'-bis-/ dwumetyloamino/-1'-propylo/-fenotiazyny o temperaturze topnienia 120°C.

Przykład IV. W ciągu 3 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2 g. 9-okso-10-/2', 3'-bis-/dwumetyloamino/-1'-propylo/-fenotiazyny z 15 g jodku etylu. Nadmiar jodku etylu oddestylowuje się i pozostałość przemywa acetonem. Surowy produkt przekrystalizowany z 35 cm³ izopropanolu daje 1,4 g monojodoetylanu 9-okso-10-/2', 3'-bis-/dwumetyloamino/-1'-propylo/-fenotiazyny topiącego się w temperaturze 210°C.

Przykład V. W ciągu 2 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 10 g. fenotiazyny z 100 cm³ ksylenu i 2,3 g amidku sodowego. Do mieszaniny dodaje się następnie w ciągu 1 godziny 96 cm³ roztworu ksylenowego zawierającego 13,7 g 1,3-bis-piperydino-2-chloropropanu i ogrzewa ją pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 3 godzin. Z kolei dodaje się 100 cm³ wody, dekantuje i ekstrahuje 50 cm³ 10%-owego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną dekantuje się, dodaje 25 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje zasadę dwukrotnie 25 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się i suszy nad siarczanem sodowym. Po odpędzeniu chloroformu otrzymuje się 18 g. zasady, destylującej w temperaturze 200—235°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg i stanowiącej mieszaninę. Po przekrystalizowaniu z 25 cm³ etanolu otrzymuje się 10 g. 10-/2', 3'-bis-piperydino-1'-propylo/-fenotiazyny, topiącej się w temperaturze 108°C.

Dwuchlorowodorek 1,3-bis-piperydino-2-chloropropanu otrzymuje się traktując 22,5 g 1,3-bis-piperydino-2-propanolu w 70 cm³ chloroformu gazowym chlorowodorem a następnie 18 g. chloroku tionylu. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się 21 g dwuchlorowodoru 1,3-bis-piperydino-2-chloropropanu, topiącego się w temperaturze 220°C.

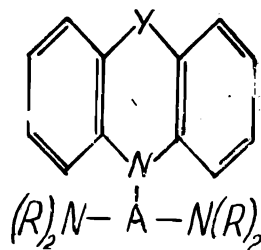
1,3-bis-piperydino-2-propanol można wytworzyć ogrzewając do temperatury około 60°C

mieszaninę 120 g. piperydiny, 250 cm³ wody i 46 g. epichlorohydriny, dodawanej po trochu a następnie traktując tę mieszaninę węglan potasowym i ekstrahując benzenem i eterem. Otrzymuje się 93 g. 1,3-bis-piperydino-2-propanolu, destylującego w temperaturze 178—180° pod ciśnieniem 26 mm Hg.

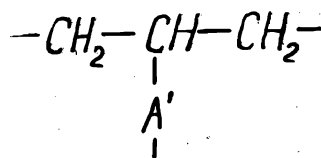
Przykład VI. 30,3 g. 9,9-dwuoksofenotiazyny rozpuszcza się w 200 cm³ dwumetyloformamidu, dodaje 9,3 g etylanu sodowego i destyluje do ustalenia się temperatury destylat = 150°C. Następnie dodaje się roztworu 27 g 1,3-bis-/dwumetyloamino/-2-chloropropanu 100 cm³ dwumetyloformamidu i całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie mieszaninę wlewa się do wody, wyci eterem i roztwór eterowy suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 28 g. pozostałości, którą oczyszcza się przez krystalizację z etanolu, następnie z benzenu. W ten sposób otrzymuje się 12 g. 9,9-dwuokso-10-/2', 3'-bis-/dwumetyloamino/-1'-propylo/-fenotiazyny, topiącej się w temperaturze 127—128°C.

Zastrzeżenia patentowe

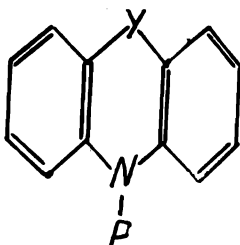
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny ich soli i czwartorzędowych chodnych amoniowych o ogólnym wzorze:



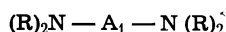
w którym Y oznacza atom siarki albo rodnik SO lub SO₂ A oznacza trójwartościowy rodnik węglowodorowy:



przy czym A' oznacza pojedyncze wiązanie lub dwuwartościowy rodnik węglowodorowy zawierający 1—3 atomów węgla, a poszczególne grupy azotowe mogą być dowolnie związane z trzema wolnymi wartościami tego rodnika, rodniki R są identyczne lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, nadto grupa $-N(R)_2$ może oznaczać resztę aminy heterocyklicznej jak piperolidynową, piperidynową lub morfolinową, pierścienie benzenowe mogą być podstawione atomami chlorowca lub rodnikami: niższym alkilowym, niższym alkiloksylowym, arylowym, aryloksoylowym, aralkilowym, aralkiloksylowym lub niższym acylowym, z wyłączeniem związków, w których $Y = S$, $A = CH_2-CH-CH_2-iN(R)_2 = N(CH_3)_2$ lub $N(C_2H_5)_2$ zamienny tym, że związek fenotiazyny o wzorze:

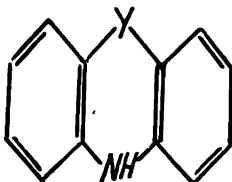


w którym Y ma znaczenie podane wyżej, poddaje się reakcji ze związkiem Q , przy czym grupa P i związek Q są tego rodzaju, że Q dzieląc na związek o wyżej podanym wzorze wprowadza lub tworzy w położeniu 10 pierścienia fenotiazynowego na miejsce grupy P grupę o wzorze:

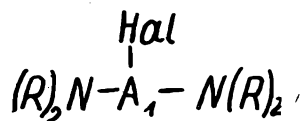


w którym A_1 bądź oznacza grupę A o znaczeniu podanym powyżej, bądź resztę dającą się przekształcić przez redukcję w grupę A , a R ma znaczenie podane powyżej, po czym jeżeli A_1 różni się od A , przekształca się A_1 w grupę A .

2. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że działa się związkiem o ogólnym wzorze:

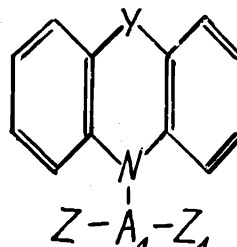


Na chlorowcodwuaminę o wzorze



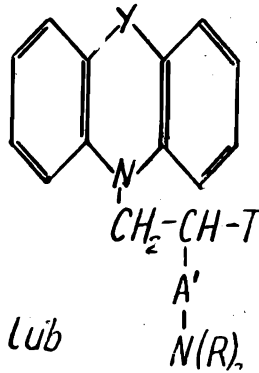
lub na jej sól z kwasami, w których to wzorach Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

3. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że kondensuje się aminę $HN(R)_2$ z pochodną fenotiazyny o wzorze:

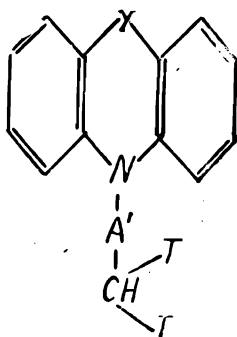


przy czym we wzorach tych Z oznacza resztę estru zdolnego do reakcji (jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego a b sulfonowego), Z_1 oznacza bądź to samo co Z , bądź grupę $-N(R)_2$, a pozostałe symbole mają znaczenie podane wyżej.

4. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że w celu wytworzenia związków, w których symbole R oznaczają reszty alkilowe, stosuje się znane metody alkilowania (na przykład metylowanie formaldehydem i wodorem w obecności katalizatora) odpowiedniej aminy, w której co najmniej jeden z symboli R oznacza atom wodoru.
5. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że redukuje się odpowiedni amid.

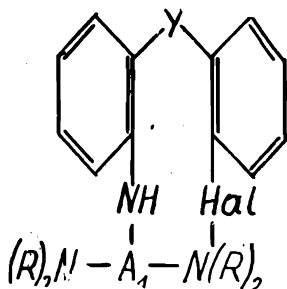


6. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że prowadzi się redukcję pochodnej o wzorach:



w obecności aminy $\text{NH}(\text{R})_2$, przy czym we wzorach tych T oznacza resztę CN lub CHO.

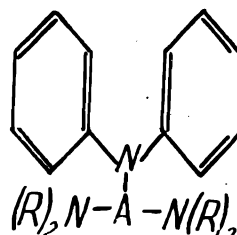
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że przeprowadza się cyklizację pochodnej o wzorze:



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 węgla metalu alkalicznego) i o ile to

jest pożądane w obecności katalizatora takiego jak sproszkowana miedź.

8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, stosowana do wytwarzania związków w których Y oznacza atom siarki, znamienna tym, że przeprowadza się cyklizację dwufenyloaminy o wzorze:



za pomocą siarki w obecności jodu.

9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, stosowana do wytwarzania pochodnych w których Y oznacza resztę SO lub SO_2 , znamienna tym, że utlenia się odpowiednie pochodne fenotiazyny, w których Y oznacza atom siarki.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, stosowana do wytwarzania pochodnych w których Y oznacza atom siarki, znamienna tym, że prowadzi się redukcję odpowiednich pochodnych w których Y oznacza resztę SO lub SO_2 .

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc
Zastępca: inż. ~~Henry~~ Felkner,
rzecznik patentowy