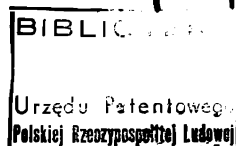


Wyd 93/114



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45617

Kl. 12 p, 4

SPOFA spojené farmaceutické závody národní podnik*)

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 20 marca 1958 r.

Wiadomo, że różne pochodne fenotiazyny wykazują cenne właściwości farmakodynamiczne i że niektóre z nich znalazły zastosowanie w lecznictwie.

Znane są na przykład pochodne fenotiazyny, które w położeniu 10 (numeracja Beilsteina) podstawione są grupą dwuakiloaminoalkilową — $(CH_2)_n - N = (R_1 \cdot R_2)$ z brytyjskich opisów patentowych nr nr 608208, 680128, 673005, 646150; z francuskiego opisu patentowego nr 986718; niemieckiego opisu patentowego (NRF) nr 828103. Opisano ponadto związki podstawione w położeniu 1 lub 3 oraz 10 np. w brytyjskich opisach patentowych nr nr 716205, 716227, 716230, 724217, 725172, 725173, 732488, a także w położeniach 1 lub 3 i jednocześnie 6 lub 8 oraz 10, np. w brytyjskim opisie patentowym nr 716206. Podstaw-

nikami w położeniach 1 lub 3, 6 lub 8 są wodór, chlorowec, grupa alkilowa, alkoksylowa i ewentualnie reszta aryloksylowa, zaś w położeniu 10 trzeciorzędowa grupa dwuakiloaminoalkilowa — $(CH_2)_n - N (R_1 \cdot R_2)$ lub podobna, np. piperidylalkilowa, morfolinoalkilowa, pirolidynoalkilowa lub karboksyaminoalkilowa — $(CH_2)_n CON = (R_1 \cdot R_2)$.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, terapeutycznie czynnych, pochodnych fenotiazyny, podstawionych jednocześnie w położeniach 1, 3 i 10, o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym X i Y oznaczają jednakowe lub różne atomy chlorowca, A oznacza prostą lub rozgałęzioną resztę alkilenową o 2—6 atomach węgla, a R_1 i R_2 oznaczają wodór albo niskocząsteczkowe grupy alkilowe, które z atomem azotu mogą tworzyć heterocykliczny pierścień, zawierający ewentualnie jeszcze dalszy heteroatom.

Nowe związki można otrzymać przez kondensację 3,5-dwuchlorowcofenotianzyny z haloidka-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Jaromir Hebky, Otto Radek i Jiri Kejha.

mi dwualkiloaminoalkilów o wzorze ogólnym $X-A-N(R_1 \cdot R_2)$, w którym X oznacza atom chlorowca, najkorzystniej chlor, a A, R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Kondensację prowadzi się w obecności środków wiążących kwas, np. metali alkalicznych, ich wodorotlenków, amidków, alkoholatów, bezwodników lub związków metaloorganicznych, w organicznym środowisku reakcyjnym, np. w benzyne, toluenie lub ksylenie. Kondensacja przebiega również bez rozpuszczalnika i bez środków wiążących kwas.

Haloidki aminoalkilów można też stosować w postaci ich soli z silnymi kwasami mineralnymi, w tym przypadku jednakże potrzebny jest dodatek środków wiążących kwas. Aminoalkilowanie w położeniu 10 można też w ten sposób prowadzić, że najpierw wytwarza się 1,3-dwupodstawioną-10-chlorowcoalkilofenotiazynę i następnie poddaje ją reakcji z odpowiednim związkiem aminowym, np. dwuetyloaminą, morfoliną itd.

Nowe pochodne fenotiazynowe, wytwarzane sposobem według wynalazku, wykazują działanie znieczulające, antyhistaminowe, gauglio — i neuroplegiczne, spazmolityczne, analgetyczne i hypotermiczne, przy małej toksyczności. Można je stosować w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi albo w postaci rozpuszczalnych w wodzie związków zespolonych.

Przykład I. 13,4 g 1,3-dwuchlorofenotiazyny, 75 cm³ ksylenu i 2,5 g amidku sodowego (80%-owego) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 7 g chlorku N-dwumetyloamino-n-propylu w 175 cm³ ksylenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu dalszych dwu godzin. Po oziębieniu rozkłada się nadmiar amidku sodowego za pomocą wody, zakwasza kwasem solnym, oddziela warstwę wodną, alkalizuje ją sodą i wytrząsa z benzenem w celu wyciągnięcia wolnej zasady. Z roztworu benzenowego wydziela się chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru. Po przekrystalizowaniu w chlorobenzenie otrzymuje się chlorowodorek 1,2-dwuchloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylu)-fenotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 192—193°C. Wydajność wynosi 50—60%.

Przykład II. 8 g 1,3-dwuchlorofenotiazyny, 60 cm³ ksylenu i 3 g amidku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny,

dodaje następnie w ciągu 1 godziny kroplami 5 g chlorku 2-dwumetyloaminopropylu — 1 i ogrzewa do wrzenia w ciągu dalszych 2,5 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z 30 cm³ wody, a następnie z 50 cm³ 10%-owego roztworu kwasu solnego. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje 10 cm³ stężonego amoniaku i wytrząsa z benzenem w celu wyciągnięcia wolnej zasady. Z roztworu benzenowego wydziela się chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru i krystalizuje go w mieszaninie chlorobenzenu i eteru naftowego. Otrzymuje się mieszaninę chlorowodorów dwóch izomerów, a mianowicie 1,3-dwuchloro-10 - (2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo)-fenotiazyny i 1,3-dwuchloro-10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo)-fenotiazyny. Temperatura topnienia 243°C (z rozkładem). Wydajność około 60%.

Przykład III. Jeśli chlorek 2-dwumetyloaminopropylu-1 w przykładzie II zastąpi się równoważną ilością chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminometylu, wówczas otrzymuje się chlorowodorek 1,3-dwuchloro-10-(2'-dwumetyloaminometylo)-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu w mieszaninie chlorobenzenu i etanolu tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 238—239°C.

Przykład IV. Jeśli chlorek 2-dwumetyloaminopropylu-1 w przykładzie II zastąpi się równoważną ilością chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylu, wówczas otrzymuje się chlorowodorek 1,2-dwuchloro-10-(2'-dwuetyloaminoetylo)-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu w chlorobenzenie tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 204°C.

Przykład V. 18 g 1,3-dwubromofenotiazyny, 74 cm³ ksylenu i 2,5 g amidku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 7 g chlorku dwumetyloamino-n-propylu w 45 cm³ ksylenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu dalszych 3,5 godzin. Po oziębieniu rozkłada się nadmiar amidku sodowego za pomocą wody, zakwasza kwasem solnym, oddziela warstwę wodną, alkalizuje ją sodą i wytrząsa z eterem naftowym w celu wyciągnięcia wolnej zasady. Z tego roztworu wydziela się chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru. Po przekrystalizowaniu w chlorobenzenie otrzymuje się chlorowodorek 1,3-dwubromo-10-(3'-dwumetyloaminopropylu)-fenotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia

167°C (z rozkładem). Wydajność wynosi około 60%.

Przykład VI Jeśli chlorek dwumetyloamino-n-propylu w przykładzie V zastąpi się równoważną ilością chlorku 2-dwumetyloaminopropylu-1, wówczas otrzymuje się chlorowoderek 1,3-dwubromo-10-(2'-dwumetyloaminopropylu) -fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu w etanolu tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 231—233°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym, przedstawionym na rysunku, w którym X i Y oznaczają atomy chlorowca, A oznacza prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową o 2—6 atomach węgla, a R_1 i R_2 oznaczają wodór albo niskocząsteczkowe grupy alkilowe, które z atomem azotu mogą tworzyć heterocykliczny pierścień, za-

wierający ewentualnie jeszcze dalszy heteroatom, znamienny tym, że 1,3-dwuchlorowco-fenotiazyny kondensuje się z haloidekami dwualkiloaminoalkilów o wzorze ogólnym:



w którym X oznacza atom chlorowca, najkorzystniej chlor, a A, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 1,3-dwuchlorowco-10-(chlorowcoalkilo) -fenotiazyny poddaje się reakcji z odpowiednią aminą drugorzędową, np. dwumetyloaminą, piperidyną itp.

SPOFA spojené farmaceutické
závody
národní podnik

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

