

Patent dodatkowy
do patentu 47141

Zgłoszono: 20.IV.1962 (P 98 735)

Pierwszeństwo: 14.VII.1961 dla zastrz. 2
Szwajcaria

Opublikowano: 15.IX.1964

Kl. 12 p, 4

MKPC 07 d 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jany Renz, dr Jean, Pierre Bourquin, dr
Guido Gamboni, Gustav Schwarb

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 3-metylomerkapto-10-[2'-(1''-metylopipery- dylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyny

1

Z patentu głównego nr 47141 wiadomo, że można wytwarzać 3-metylomerkapto-10-[2'-(1''-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazynę o wzorze 1 przez cyklizację pochodnych dwutiohydrochinonu o wzorze 2 w obecności dwumetyloformamidu, zasadowego środka kondensującego, takiego jak węglan sodowy i potasowy i małej ilości sproszkowanej miedzi. Ten znany sposób umożliwia jednakże osiągnięcie wydajności wynoszących jedynie 60 — 70%.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że można uzyskać wydajności znacznie wyższe, wynoszące do 80%, jeżeli cyklizację prowadzi się w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego i aromatycznego ewentualnie chlorowanego lub hydroaromatycznego węglowodoru.

Sposób według wynalazku nadaje się więc zwłaszcza do zastosowania w technice.

3-metylomerkapto-10-[2'-(1'' - metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazynę o wzorze 1 można wytworzyć sposobem według wynalazku, jeśli pochodną dwutiohydrochinonu o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza chlor albo brom, poddaje się cyklizacji w obecności węglowodoru aromatycznego ewentualnie chlorowanego, albo węglowodoru hydroaromatycznego, wodorotlenku alkaliów i ewentualnie w obecności sproszkowanej miedzi.

W tym celu mieszaninę składającą się z pochodnej dwutiohydrochinonu o wzorze 2, o-dwuchlorobenzenu, alkalicznego środka kondensującego, ta-

2

kiego jak na przykład wodorotlenek sodowy albo potasowy oraz małej ilości sproszkowanej miedzi ogrzewa się przez dłuższy czas. Po zakończeniu reakcji sączy całość i przesącza wytrząsa z wodą. Roztwór dwuchlorobenzenowy zagęszcza się i z pozostałości wyodrębnia produkt końcowy przez destylację w wysokiej próżni. Oczyszczanie prowadzi się przez krystalizację.

Produkt końcowy można wyodrębniać i oczyszczać również w postaci soli z odpowiednimi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Stosując jako substancję wyjściową o wzorze 2 S-metylo-S'-(2'-chlorofenilo)-3-[1'-metylo - piperydylo-(2')-etylo]-amino - dwutiohydrochinon, celowe jest stosowanie zamiast o-dwuchlorobenzenu tetraliny albo mezytylenu w obecności wodorotlenku potasowego i ewentualnie małej ilości sproszkowanej miedzi.

Otrzymana sposobem według wynalazku substancja pochodna fenotiazyny jest w temperaturze pokojowej krystaliczna i tworzy z kwasami krystaliczne trwałe sole. Wykazuje ona przydatne w lecznictwie farmakodynamiczne właściwości, na przykład potęguje efekt preparatów farmaceutycznych o działaniu narkotycznym, hipnotycznym i analgetycznym. Dzięki temu nadaje się do przyrządzania preparatów służących do narkozy. Związek powyższy można stosować również przy schorzeniach na tle alergicznym oraz jako spasmolitykum albo neuroplegikum.

W poniższym przykładzie objaśniającym sposób według wynalazku, nie ograniczając go w jakiejkolwiek mierze, temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są skorygowane.

Przykład. 3-metylomerkaptio-10-[2'-(1''-metylo-piperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 257 g S-metylo-S'-(2'-bromofenylo)-3-[1'metylopiperydylo-(2')-etylo]-amino-dwutiohydrochinonu, 91,2 g drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego, 9 g brzozy miedzianej i 250 ml o-dwuchlorobenzenu ogrzewa się 24 godziny przy temperaturze łaźni olejowej wynoszącej 220° pod chłodnicą zwrotną, mieszając i stosując urządzenie do oddzielania wody. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej sączy się ją i przefiltruje z 250 ml wody. Roztwór dwuchlorobenzenu zagęszcza się następnie w próżni, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Frakcję główną przechodzącą przy 228—232° (0,02 mm Hg) zbiera się i poddaje krystalizacji z acetonu. Uzyskana czysta 3-metylomerkaptio-10-[2'-(1''-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 72—74° (wydajność 80%).

Chlorowodorek — temperatura topnienia 158—160°

winian — temperatura topnienia 130° (rozkład)
spieka się od 70°

fumaran — temperatura topnienia 158—160°
(banieczki)

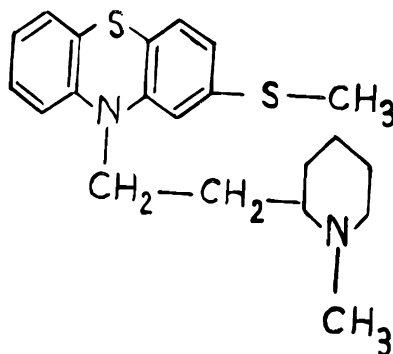
galicylan — temperatura topnienia 66—68°
(banieczki)

galusan — temperatura topnienia 145—147°
(rozkład)
(spieka się od 135°)

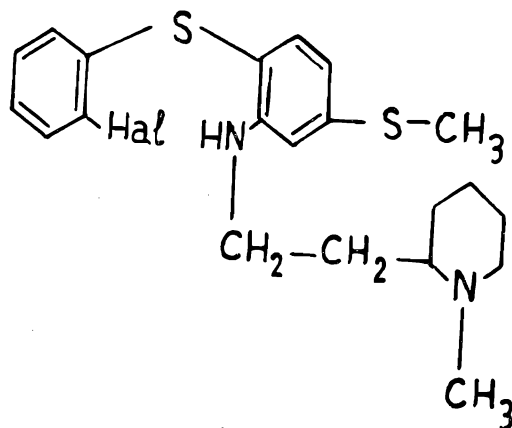
Żądany produkt końcowy otrzymuje się również, jeśli S-metylo-S'-(2'-chlorofenylo)-3-[1'-metylopiperydylo-(2')-etylo]-amino-dwutiohydrochinon (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 183—185°) ogrzewa się w tetralinie lub mezytylenie w obecności brzozy miedzianej. Stosowaną do tego celu substancję wyjściową otrzymuje się przez kondensację 2-chlorotiofenolu z 5-metylomerkaptio-2-chloronitrobenzenem (temperatura topnienia 73—75°). Utworzony S-metylo-S'-(2'-chlorofenylo)-3-nitro-dwutiohydrochinon (temperatura topnienia 76—78°) redukuje się za pomocą siarczku sodowego do odpowiedniego związku 3-aminowego (temperatura topnienia 92—94°) i ten związek ogrzewa się w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w benzenie albo toluenie w obecności amidku sodowego z 2-(1'-metylopiperydylo-(2')-1-chloroetanem. Po zakończeniu reakcji wytrząsa się mieszaninę reakcyjną z wodą i organiczny roztwór ekstrahuje za pomocą rozcieńczonych kwasów mineralnych albo organicznych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania według patentu nr 47141 3-metylomerkaptio-10-[2'-(1''-metylo-piperydylo-2'')-etylo-1']-fenotiazyny o wzorze 1, znamienny tym, że pochodną dwutiohydrochinonu o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza chlor albo brom, cyklizuje się w obecności węgłowodoru aromatycznego, ewentualnie chlorowanego albo węgłowodoru hydroaromatycznego, wodorotlenku metalu alkalicznego i ewentualnie w obecności sproszkowanej miedzi.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że S-metylo-S'-(2'-bromofenylo)-3-[1'-metylopiperydylo-(2')-etylo]-amino-dwutiohydrochinon poddaje się cyklizacji w obecności o-dwuchlorobenzenu, wodorotlenku metalu alkalicznego i sproszkowanej miedzi.



WZÓR 1



WZÓR 2