

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59252

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 4/05

Zgłoszono: 10. II. 1966 (P 112 884)

Pierwszeństwo: 28. VII. 1965 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

MKP C 07 d 93/14

Opublikowano: 28. II. 1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Helmut Wunderlich, Andreas Stark

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka
Republika Demokratyczna)Sposób wytwarzania 9,9-dwuketo-10-(dwualkiloaminoizo-
propylo)-fenotiazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 9,9-dwuketo-10-(dwualkiloaminoizopropylo)-fenotiazyn o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, a Z i Z' oznaczają niższe rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, ewentualnie rozgałęzione, przy czym rodniki Z i Z' mogą być jednakowe albo różne.

Znany jest sposób wytwarzania tego rodzaju związków przez kondensację halogenku dwualkiloaminoizopropyloвого z dwuketofenotiazyną w obecności amidku sodowego lub wodorotlenku metalu alkalicznego jako środka kondensującego. Przy tym sposobie postępowania należy przede wszystkim utlenić fenotiazynę poprzez jej związek N-acylowy do odpowiedniej pochodnej 9,9-dwuketofenotiazyny, którą dopiero następnie można poddać reakcji z halogenkiem alkilowym.

Bezpośrednie utlenianie 10-(dwualkiloaminoizopropylo)-fenotiazyny do odpowiednich 10-(dwualkiloaminoizopropylo)-9,9-dwuketofenotiazyn, stosowanych szeroko jako środki lecznicze, nie jest możliwe, gdyż przy takim utlenianiu tworzą się szczególnie N-tlenki, N,S-dwutlenki albo sulfotlenki, a nie pożądane 9,9-dwutlenki (A.C. Schmalz i A. Burger Journ. Am. Chem. Soc. 76,(1954)5455—5459).

Stwierdzono nieoczekiwanie, że związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się łatwo i z dobrą wydajnością z dotychczas nieznanymi 9,9-dwuketo-10-(jednoalkiloaminopropylo)-fenotiazyn o wzo-

2

rze ogólnym 4, w którym Y i Z mają znaczenie wyżej podane, przez działanie na te związki znanymi związkami środkami alkilującymi. Do alkilowania nadają się wszystkie znane środki alkilujące, na przykład halogenki lub siarczany alkilowe. Grupę metylową można także wprowadzić za pomocą kwasu mrówkowego i aldehydu mrówkowego.

Przykład I. 9,9-dwuketo-10-(2-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyna.

Do 3,02 g (0,01 mola) krystalicznej zasady 10-(2'-metyloamino-2'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny, mającej po przekrystalizowaniu z izopropanu temperaturę topnienia 129—131°C, dodaje się 2,5 g 85% kwasu mrówkowego, a następnie 1,2 g 30% roztworu wodnego formaldehydu. Następuje silne wydzielanie się dwutlenku węgla. Wówczas ogrzewa się na łaźni wodnej do chwili zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Otrzymuje się przy tym klarowny, żółtawy roztwór, który rozcieńcza się 20 ml wody i alkaliczuje 2 n NaOH.

Wydzieloną zasadę ekstrahuje się benzenem, wyciąg benzenowy suszy i oddestylowuje benzen, otrzymując krystaliczną, bezbarwną zasadę o temperaturze topnienia 127—129°C. Produkt ten rozpuszcza się w acetonie i przeprowadza za pomocą gazowego chlorowodoru w krystaliczny, bezbarwny, łatwo rozpuszczalny w wodzie chlorowoderek o temperaturze topnienia 259—262°C. Po prze-

krystalizowaniu z alkoholu absolutnego sól ta posiada temperaturę topnienia 263—265°C.

Wydajność bezbarwnego chlorowodoru wynosi 3 g. Kwaśny szczawian zasady przekrystalizowany z alkoholu absolutnego ma temperaturę topnienia 201—203°C.

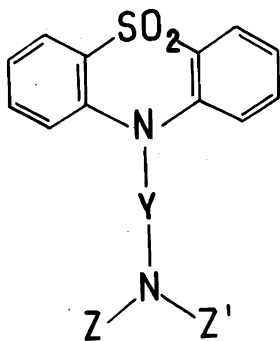
Przykład II. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, z 10-(2'-metyloamino-1'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazyny, po wprowadzeniu grupy metylowej za pomocą kwasu mrówkowego i formaldehydu, otrzymuje się 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-9,9-dwuketofenotiazynę. Zasadę wytrąca się w stanie surowym jako lepki, jasny olej. Przez przepuszczanie gazowego chlorowodoru przez acetonowy roztwór zasady otrzymuje się bezbarwny chlorowodorek o temperaturze topnienia 228—235°C, który po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego ma temperaturę topnienia 223—236°C.

Po dodaniu do 6,4 g zasady 3 g kwasu szczawowego w alkoholu absolutnym, wytrąca się oleista substancja, która po pewnym czasie krystalizuje. Temperatura topnienia kwaśnego szczawia-

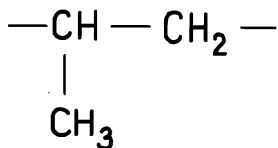
nu przekrystalizowanego z absolutnego alkoholu wynosi 181—182°C.

Zastrzeżenia patentowe

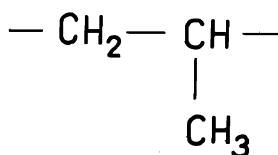
1. Sposób wytwarzania 9,9-dwuketo-10-(dwualki-loaminoizopropyl)-fenotiazyn o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, a Z i Z' oznaczają jednakowe lub różne, ewentualnie rozgałęzione niższe rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, **znamienny tym**, że 9,9-dwuketo-10- (jednoalkilaminopropyl)-fenotiazynę o wzorze ogólnym 4, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się za pomocą środków alkilujących i produkt reakcji ewentualnie rozdziela na izomery.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek alkilujący stosuje się halogenek alkilu albo siarczan alkilu.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Z' oznacza grupę metylową, alkilowanie prowadzi się za pomocą kwasu mrówkowego i aldehydu mrówkowego.



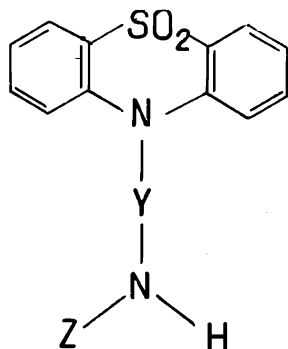
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4