



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11. IX. 1963 (P 102 542)

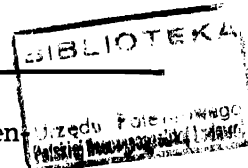
Pierwszeństwo: 12. IX. 1962 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 25. II. 1967

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d 93/14

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Helmut Wunderlich, dr Wolfgang Lugenheim

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania 3-acylo-10-/N'-alkilopiperazyno-N-alkilo/-feno- tiazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania 3-acylo-10-(N'-alkilopiperazyno-N-alkilo)-fentiazyn o wzorze 1, w którym R' oznacza ewentualnie rozgałęzioną grupę alkilową, A ewentualnie rozgałęzioną grupę alkilenową a R ewentualnie rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla oraz ich soli na drodze kondensacji 3-acylofentiazyn o wzorze 2, w którym R' ma znaczenie wyżej podane, z chlorkami zasadowymi o wzorze 3, w którym A i R mają znaczenie wyżej podane lub ich solami z chlorowcokwasami. Związki takie są znane.

3-butyrylo-10-(N-metylopiperazyno-N'-propylo)-fentiazynę stosuje się np. klinicznie jako lek przy schorzeniach psychicznych, z powodu jej silnego działania neuroleptycznego.

Wytwarza się ją głównie w ten sposób, że fentiazynę acylowaną w pozycji 3 przeprowadza się za pomocą środków metalizujących w jej połączenia z metalami i te poddaje się następnie reakcji z reaktywnymi estrami zasadowych alkoholi jak na przykład z chlorkami. W celu przeprowadzenia 3-acylofentiazyny w związki z metalami stosuje się korzystnie typowe środki metalizujące jak NaNH_2 , KNH_2 itd. Jakkolwiek wiadomo, że substancje te są technicznie trudno dostępne.

Ale nawet kondensacja z NaNH_2 nie zawsze daje zadowalające wyniki. Prowadzi ona do żywicowatych produktów ubocznych i nie daje zbyt

2

wysokich wydajności. O uciążliwych warunkach wytwarzania wyżej opisanych związków wspomina się również w literaturze.

W literaturze patentowej także w przypadku kondensacji z 3-acylo-fentiazynami zwrócono uwagę na to, że korzystne jest, jeżeli na 1 mol poddawanej kondensacji 3-acylofentiazyny zastępuje się 2 mole NaNH_2 .

Ponieważ poza tym wiadomo, że ketony, którymi są 3-acylofentiazyny, nie są obojętne wobec NaNH_2 , proponowano już także blokować najpierw grupę ketonową 3-acylofentiazyn np. na drodze reakcji z aniliną, następnie wytwarzać sól metaliczną za pomocą 2 moli NaNH_2 , w końcu przeprowadzać kondensację, a następnie uwalniać zablokowaną grupę ketonową na drodze hydrolizy.

Podkreśla się przy tym, że każda niedogodność przy otrzymywaniu zasad 3-acylofentiazyny szczególnie dotkliwie zaznacza się w skali technicznej, ponieważ stosowane surowce 3-acylofentiazyny i chlorki N-alkilo-piperazyno-N'-alkilowe stanowią wysoce uszlachetnione produkty przemysłu farmaceutycznego, tak że należy dążyć do reakcji przebiegających możliwie gładko.

Stwierdzono, że metodę kondensacji proponowaną już dla bardziej prostych zasad fentiazynowych, która polega na tym, że kondensację prowadzi się w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, nie tylko można łatwo zastosować

przy kondensacjach między 3-acylofenotiazynami i chlorkami N-alkilo-piperazyno-N'-alkilowymi, lecz ponadto niespodziewanie okazało się, że metoda ta stwarza szczególnie korzystne warunki reakcji dla tej grupy substancji, których nie można uzyskać w prosty sposób. Cel polegający na uzyskaniu możliwie wysokoprocentowego stopnia przereagowania osiąga się metodą według wynalazku w niespodziewanie prosty sposób.

Kondensacja według wynalazku, według której 3-acylofenotiazyny o wzorze 2 kondensuje się w obecności nadmiaru wodorotlenków metali alkalicznych z zasadowymi chlorkami o wzorze 3, przy czym nadmiar ten w stosunku do 3-acylofenotiazyny wynosi co najmniej 5 moli, jest prostsza nie tylko ze względu na środek kondensujący, mniej niebezpieczna, nieryzykowna i ekonomiczniejsza, aniżeli w przypadku dotychczas stosowanych środków kondensujących, lecz ma także znaczne zalety dla całego procesu reakcyjnego, ze względu na niewystępowanie reakcji ubocznych. Ewentualne blokowanie grupy 3-acylowej jest zbędne przy prowadzeniu kondensacji sposobem według wynalazku. Wysokie wydajności przy prowadzeniu kondensacji sposobem według wynalazku są dowodem osiągniętego postępu.

Dalszym szczegółem w sposobie według wynalazku jest zastosowanie do kondensacji soli chlorków N-alkilopiperazyno-N'-alkilowych. W tym celu przewidziany do kondensacji nadmiar wodorotlenków metali alkalicznych zwiększa się o dalszą ich ilość, która to ilość przekracza ilość stechiometryczną potrzebną do uwolnienia chlorku zasadowego z jego soli i wynosi co najmniej 10 moli. To, że tylko w takich przypadkach możliwa jest kondensacja jest z tego względu niespodziewane, ponieważ przy uwalnianiu się chlorku zasadowego, przy prowadzeniu kondensacji według wynalazku, zawsze na 1 mol soli powstają 2 mole wody według schematu 1 (w którym R i A posiadają znaczenie wyżej podane, a Hal oznacza atom chlorowca). Wiadomo jednak, że w dotychczas opisanych typowych kondensacjach metalizujących woda wpływała hamująco na reakcję.

Zastosowanie soli chlorków zasadowych jest wprawdzie teoretycznie także możliwe, jeżeli jako środki kondensujące zastosuje się NaNH_2 lub podobne typowe środki metalizujące. Wtedy należałoby zastosować odpowiednio więcej NaNH_2 itd. Jednak jasne jest, że nie ma to sensu technicznego. Z tego względu przyjęło się w technice oddzielać proces uwolnienia chlorków z ich soli, który to proces stanowi reakcję neutralizacji, od procesu kondensacji. W oddzielnym stopniu roboczym uwalnia się chlorki z ich soli za pomocą węglanów lub wodorotlenków metali alkalicznych, a w drugim stopniu roboczym kondensuje się wolne chlorki z zablokowanymi lub z niezablokowanymi 3-acylofenotiazynami, w obecności amidku sodu.

Kondensacja według wynalazku z nadmiarem wodorotlenku metalu alkalicznego stanowi połączenie procesu uwalniania chlorków i procesu

kondensacji w jeden proces roboczy. Ekonomiczność takiego postępowania jest wysoka.

W pewnych przypadkach może być korzystne stosowanie roztworów soli chlorków N-alkilopiperazyno-N'-alkilowych. Najidealniejszym rozpuszczalnikiem takich soli jest woda, w której sole te doskonale rozpuszczają się nawet w temperaturze pokojowej. Ponadto dalej stwierdzono, że nawet w obecności wody jako rozpuszczalnika, kondensacja według wynalazku przebiega gładko. Obowiązuje przy tym ograniczenie, ażeby ilość dodawanej wody ograniczona była ilością stosowanego wodorotlenku sodowego. Im bardziej się podwyższa dodatek NaOH , tym więcej wody można stosować do kondensacji. Ilość NaOH w przypadku wprowadzania do reakcji wody z zewnątrz wynosi co najmniej 20 moli w stosunku do ilości 3-acylofenotiazyny.

W tym miejscu konieczne jest zwrócenie uwagi na to, że kondensacja według wynalazku, w czasie której powstaje woda z kondensacji i woda z neutralizacji, a dodatkowo może być obecna woda jako rozpuszczalnik, jest wyraźnie sprzeczna z metodami kondensacji metalizującej proponowanymi w literaturze. W związku z tym przedmiot wynalazku wykazuje nie tylko wysoką wartość praktyczną, lecz również dużą wartość teoretyczną.

Poniżej przetoczone są przykłady, które nie ograniczają przedmiotu wynalazku:

Przykład I. 3-butyrylo-10-[2-(4-n-amylopiperazyno)-2-(metylo)-etylo]-fenotiazyna.

49 g 3-butyrylo-fenotiazyny gotuje się mieszając pod chłodnicą zwrotną w 400 ml toluenu z 70 g wodorotlenku potasowego. Następnie wkrapla się roztwór 44 g N'-n-amylo-N-[α -metylo- β -chloroetylo]-piperazyny (K_{p18} : 161°C) w toluenie i ogrzewa mieszaninę reakcyjną do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wlewa się do lodowatej wody, oddziela warstwę wodną, a zasadę ekstrahuje z warstwy toluenowej za pomocą rozcieńczonego kwasu. Wodny, kwaśny roztwór alkalizuje się i zasadę ekstrahuje toluenem. Roztwór toluenowy suszy się siarczanem sodowym, a toluen oddestylowuje się w próżni.

Pozostającą surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i wlewa do roztworu 60 g kwasu szczawowego w 300 ml acetonu. Otrzymuje się kwaśny szczawian z wydajnością 87,8%, o temperaturze topnienia 205–206°C. Z acetonowego ługu macierzystego można odzyskać jeszcze po rozcieńczeniu wodą 1,5 g 3-butyrylo-fenotiazyny. 3-butyrylo-10-[2-(4-n-amylopiperazyno)-2-(metylo)-etylo]-fenotiazyna wrze w temperaturze 286–292°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg i daje jasnożółty dwumaleinian o temperaturze topnienia 160°C.

Przykład II. 3-butyrylo-10-[2-(4-metylopiperazyno)-2-(metylo)-etylo]-fenotiazyna.

94,5 g 3-butyrylofenotiazyny gotuje się pod chłodnicą zwrotną w 350 ml toluenu z 160 g wodorotlenku metalu alkalicznego, mieszając przy tym. Następnie wkrapla się toluenowy roztwór 62 g N'-metylo-N-(α -metylo- β -chloroetylo)-piper-

zyny (temperatura wrzenia 91°C/11 mm Hg) gotuje mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wlewa się do lodowatej wody, wodny kwaśny roztwór alkalinizuje się a zasadę ekstrahuje się toluenem.

Roztwór toluenowy suszy się siarczanem sodowym, a toluen oddestylowuje się w próżni. Pozostającą surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i wlewa do roztworu 120 g kwasu szczawiowego w 1000 ml acetonu. Otrzymuje się kwaśny bis-szczawian z wydajnością 87,9% o temperaturze topnienia 191—193°C.

3-butyrylo-10-[2-(4-metylopiperazyno-2-metylo)-etylo]-fenotiazyna wrze w temperaturze 239—246°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg i daje jasno żółty dwumaleinian o temperaturze topnienia 139—140°C.

Przykład III. 3-butyrylo-10-[α-4-metylopiperazyno-propylo]-fenotiazyna.

216 g 3-butyrylofenotiazyny gotuje się pod chłodnicą zwrotną w 1100 ml toluenu z 260 g wodorotlenku sodowego, mieszając przy tym. Następnie wkrapla się toluenowy roztwór 140 g N'-metylo-N-(γ-chloropropylo)-piperazyny (temperatura wrzenia 104°C/11 mm Hg) i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wlewa się do wody lodowatej, oddziela wodną warstwę i ekstrahuje zasadę z warstwy toluenowej za pomocą rozcieńczonego kwasu. Wodny, kwaśny roztwór alkalinizuje się, a zasadę ekstrahuje się toluenem. Roztwór toluenowy suszy się siarczanem sodowym, a toluen oddestylowuje się w próżni. Pozostałą surową zasadę rozpuszcza się w metanolu i dodaje do roztworu kwasu maleinowego w metanolu. Otrzymuje się kwaśny dwumaleinian o temperaturze 182—183°C z wydajnością 80% teorii.

3-butyrylo-10-[γ-(4-metylopiperazyno)-propylo]-fenotiazyna wrze w temperaturze 262—265°C, pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Przykład IV. 3-butyrylo-10-[2-(4-izopropylpiperazyno)-2-(metylo)-etylo]-fenotiazyna.

33 g 3-butyrylofenotiazyny, 34 g dwuchlorowodoru N'-izopropyl-N-[α-metylo-β-chloroetylo]-piperazyny (temperatura topnienia 210°C) i 118 g wodorotlenku potasowego gotuje się mieszając, pod chłodnicą zwrotną w 220 ml toluenu w ciągu 3 godzin. Produkt reakcji wlewa się następnie do wody lodowatej, oddziela warstwę wodną, a zasadę ekstrahuje z warstwy toluenowej za pomocą rozcieńczonego kwasu. Wodny kwaśny roztwór alkalinizuje się, a wydzieloną zasadę ekstrahuje się toluenem. Roztwór toluenowy suszy się siarczanem sodowym, a toluen oddestylowuje się w próżni. Pozostałą surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i dodaje do roztworu 35 g kwasu szczawiowego w 200 ml acetonu. Otrzymuje się przy tym kwaśny bis-szczawian 3-butyrylo-10-[2-(4-izopropylpiperazyno)-2-(metylo)-etylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 180—181°C, z wydajnością 80% teorii.

Przykład V. 106 g 3-butyrylofenotiazyny (temperatura wrzenia 296—298°C/11 mm Hg)

i 450 technicznego, wodorotlenku sodowego ogrzewa się w 1800 ml toluenu mieszając, na łaźni wodnej, do temperatury 85°C. Następnie wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 100 g bis-chlorowodoru chlorku N-metylopiperazyno-N'-propylo w 35 ml wody. Miesza się w ciągu 2 godzin utrzymując temperaturę kąpieli 85°C. Następnie kapiel wodną ogrzewa się do wrzenia i miesza w tej temperaturze w ciągu dalszych dwóch godzin. Następnie mieszaninę ogrzewa się w kąpieli olejowej aż do wrzenia toluenu i po jednej godzinie kończy się reakcję.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się do dużej ilości wody i oddziela warstwę wodno-alkaliczną od warstwy toluenowej. Po wysuszeniu warstwy toluenowej za pomocą siarczanu sodowego oddestylowuje się toluen. Pozostaje surowa zasada z prawie ilościową wydajnością. Surową zasadę rozpuszcza się na ciepło w 200 ml metanolu i wprowadza ją mieszając do 120 g kwasu maleinowego w 800 ml metanolu. Wytrąca się żółty dwumaleinian, z którego po wysuszeniu otrzymuje się 212 g (85% wydajności teoretycznej). Z soli można zwykłym sposobem otrzymać wolną zasadę, która pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 270—280°C destyluje jako lekko czerwony silnie fluoryzujący olej.

Przykład VI. 48 g 3-acetylofenotiazyny, 250 g technicznego wodorotlenku sodowego i 700 ml toluenu ogrzewa się mieszając do temperatury 85°C. Następnie wkrapla się roztwór 50 g bis-chlorowodoru chlorku N-metylopiperazyno-N'-propylo w 300 ml wody, w ciągu 15 minut. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 85°C, a następnie ogrzewa do temperatury wrzenia toluenu. Z kolei utrzymuje się całość w temperaturze wrzenia w ciągu 2—3 godzin, w celu przeprowadzenia reakcji do końca. Następnie wlewa się całość do dużej ilości wody, oddziela i ekstrahuje warstwę toluenową dokładnie za pomocą 1 litra 1-normalnego kwasu solnego. Roztwór kwasu solnego oddziela się.

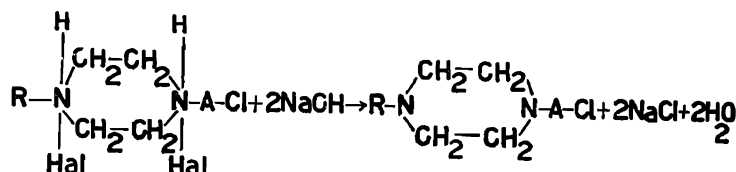
W celu całkowitego oczyszczenia tego roztworu ponownie ekstrahuje się go stosując kolejno 500 ml estru kwasu octowego, 500 ml toluenu i 500 ml estru kwasu octowego. Pozostały całkowicie czysty roztwór kwasu solnego alkalinizuje się, a zasadę ekstrahuje toluenem. Po oddzieleniu i wysuszeniu warstwy toluenowej oraz po oddestylowaniu toluenu, pozostaje surowa zasada, którą w celu dokładnego oczyszczenia poddaje się destylacji i redestylacji. Temperatura wrzenia 268—275°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się produkt z wydajnością 50 g, całkowicie czysty, co stwierdza chromatografia na papierze.

Zastrzeżenie patentowe

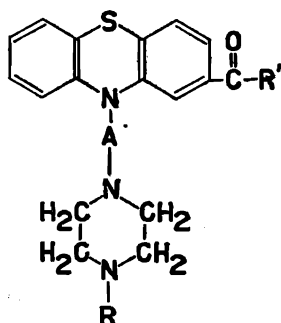
Sposób wytwarzania 3-acylo-10-(N'-alkilopiperazyno-N-alkilo)-fenotiazyn o wzorze 1, w którym R' oznacza ewentualnie rozgałęziony rodnik alkilowy, A oznacza ewentualnie rozgałęziony rodnik alkilenowy, a R — ewentualnie rozgałęziony

rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, na drodze kondensacji 3-acylofenotiazyn o wzorze 2, w którym R' ma znaczenie wyżej podane, z chlorkami zasadowymi o wzorze 3, w którym A i R mają znaczenie wyżej podane lub ich solami z chlorowcokwasami w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności wody powstającej w czasie reakcji i ewentualnie doprowadzanej

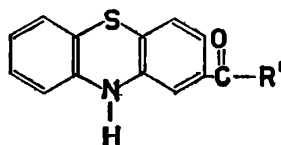
z zewnątrz i w obecności nadmiaru wodorotlenków metali alkalicznych, przy czym nadmiar ten w stosunku do 3-acylofenotiazyny wynosi co najmniej 5 moli w przypadku kondensacji z chlorkami zasadowymi lub co najmniej 10 moli w przypadku kondensacji z solami zasadowych chlorków lub co najmniej 20 moli w przypadku wprowadzenie wody z zewnątrz, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.



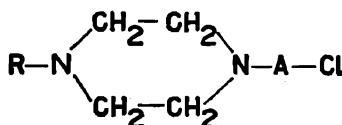
SCHEMAT 1



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3