



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 4/05

Zgłoszono: 20.VI.1964 (P 104 944)

Pierwszeństwo: 21.VI.1963 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

MKP C 07 d

93/14

Opublikowano: 20.X.1967

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Helmut Wunderlich, Andreas Stark

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

**Sposób wytwarzania 9,9-dwuokso-10 - (dwualkiloaminoalkilo)
- fenotiazyn**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania zasadowo podstawionych 9,9-dwuoksofenotiazyn o wzorze 1, w którym X oznacza rozgałęziony lub prosty łańcuch alkilowy o co najmniej dwóch atomach węgla, Y — grupę dwualkiloaminową, która również może tworzyć pierścień i pierścien ten może zawierać dalszy heteroatom jak tlen, azot, a R — oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, propylową, butylową, acetylową, butyrylową, propionylową, atom chloru lub bromu.

Związki o tej budowie są znane.

W przypadku fenotiazyn, w których siarka w pierścieniu nie jest utleniona do dwutlenku, opisano już szereg sposobów kondensacji z zasadowymi chlorkami alkilowymi w obecności środków metalizujących. Do tego rodzaju kondensacji stosuje się głównie typowe środki metalizujące, takie jak NaNH_2 , wodorek litowy, fenylohit, butylohit lub podobne substancje, które zakładają całkowite wykluczenie wody podczas reakcji kondensacji, a manipulowanie którymi jest technicznie trudne.

Opisano już także w kilku przypadkach kondensację nieutlenionych fenotiazyn, prowadzoną w obecności wodorotlenków metali alkalicznych zamiast wyżej wymienionych środków metalizujących. Wówczas ogólnie postępowano w ten sposób, że przed właściwą kondensacją z zasadowym chlorkiem alkilowym dokładnie oddzielano wodę z reakcji za pomocą oddzielacza wody i oddestylowy-

2

wano ją z mieszaniny reakcyjnej w wyższej temperaturze.

Jednakże tego rodzaju kondensacji nie opisano dotąd w przypadku 9,9-dwuoksofenotiazyn. Zasady 9,9-dwuoksofenotiazynowe wytwarzano dotychczas na drodze kondensacji 9,9-dwuoksofenotiazyn z zasadowymi chlorkami alkilowymi w obecności amideku sodowego i na drodze utleniania zasad fenotiazynowych wodą utlenioną lub innym silnym środkiem utleniającym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się 9,9-dwuokso-10-(dwualkiloaminoalkilo) — fenotiazyny na drodze technicznie prostej kondensacji 9,9-dwuoksofenotiazyn z zasadowymi chlorkami alkilowymi w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, bez wykluczania wody, z dużą wydajnością i w bezpiecznym procesie technologicznym.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że reakcja przebiega korzystnie, jeżeli 9,9-dwuoksofenotiazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z zasadowymi chlorkami alkilowymi o wzorze ogólnym $\text{Cl} - \text{X} - \text{Y}$, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, w obecności wodorotlenków metali alkalicznych w ilości znacznie przewyższającej wymaganą ilość teoretyczną, korzystnie więcej niż 3,5 mola wodorotlenku metalu alkalicznego na 1 mol 9,9-dwuoksofenotiazyny o wzorze 2. Reakcję prowadzi się

ewentualnie w środowisku rozpuszczalników organicznych takich jak toluen, benzen, aceton i ewentualnie w obecności wody dodanej do mieszaniny reakcyjnej.

Według wynalazku do reakcji kondensacji, zamiast stałego wodorotlenku metalu alkalicznego

DOP		Zasadowy chlorek		NaOH		H ₂ O	Wydajność krystalicznego produktu końcowego	
g	mol	g	mol	g	mol	g	g	%
23	0,1	13	0,11	5	0,125	5	8,0	około 25
23	0,1	13	0,11	15	0,375	15	24,0	„ 76
23	0,1	13	0,11	30	0,750	30	25,0	„ 80

Dalsze zwiększanie ilości NaOH może mieć wpływ na przyspieszanie reakcji.

Zamiast stężonego roztworu wodorotlenku sodowego, jako środek kondensujący można stosować stały wodorotlenek. Stały wodorotlenek korzystnie stosuje się zwłaszcza wówczas, gdy w kondensacji bierze udział rozpuszczalna w wodzie sól (z kwasem nieorganicznym) zasadowego chlorku alkilowego, którą stosuje się w postaci stężonego roztworu wodnego. W przypadku stosowania do kondensacji soli zasadowych chlorków alkilowych z kwasami nieorganicznymi, należy zwiększyć ilość wodorotlenków metali alkalicznych.

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że uzyskuje się lepsze wydajności, niż w przypadku prowadzenia kondensacji wobec NaNH_2 jako środka kondensującego w warunkach bezwodnych.

Związki wytwarzane według wynalazku można stosować jako środki lecznicze w postaci trzeciorzędowych zasad lub czwartorzędowych soli.

Przykład I. 23 g 9,9-dwuoksofenotiazyny i 13 g chlorku β -dwumetyloaminoizopropylu (Dimapropyl) miesza się we wrzącej kąpieli wodnej i do gęstej papki powoli wkrapla gorący roztwór 30 g NaOH w 30 ml H_2O z naczynia ogrzewanego parą. W miarę dodawania ługu powstaje emulsja dająca się łatwo mieszać. Po zakończeniu wkraplania w ciągu 2 i 1/2 godzin utrzymuje się temperaturę wrzącej kąpieli wodnej i po ostudzeniu zadaje mieszaninę reakcyjną dużą ilością wody.

Po wielogodzinnym staniu krystalizuje zasada o temperaturze topnienia około 120°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się bez większej straty czystą zasadę, która topnieje w temperaturze 129—131°C. Można również ekstrahować zasadę toluenem, z którego wydziela się ją za pomocą 2 n HCl. Z zakwaszonego kwasem solnym roztworu po dodaniu ługu sodowego wydziela się oleista zasada, która krzepnie po parogodzinnym staniu.

Można także postąpić odwrotnie, przy czym bierze się dwuoksofenotiazynę i stały NaOH i wkrapla się do tego 30—50 procentowy gorący wodny roztwór chlorowodoru chlorku β -dwumetyloaminoizopropylowego.

Przykład II. 23 g 9,9-dwuoksofenotiazyny i 50 g technicznego wodorotlenku sodowego w postaci łusek miesza się dokładnie w 100 ml toluenu i ogrzewa w kąpieli wodnej do temperatury 80°C.

można stosować także 40—50 procentowy roztwór wodny wodorotlenków metali alkalicznych.

W przytoczonej poniżej tabeli wykazano wpływ zwiększania ilości wodorotlenku sodowego na wydajność reakcji chlorku β -dwumetyloaminoizopropylu z dwuoksofenotiazyną (DOP).

Następnie wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 17 g chlorowodoru chlorku β -dwumetyloaminoizopropylu w 40 ml wody. W czasie wkraplania występuje intensywne żółte zabarwienie i wydziela się sól. Mieszanina reakcyjna daje się łatwo mieszać. Dalej miesza się w ciągu dwóch godzin w temperaturze 80°C i na koniec w ciągu dwóch godzin we wrzącej kąpieli wodnej. Do dalszego przeobrażenia mieszaninę wylewa się do 500 ml wody i 40 ml świeżego toluenu i oddziela warstwę toluenową.

Po wysuszeniu warstwy toluenowej siarczanem sodowym i po oddestylowaniu toluenu pozostaje prawie biała masa, która w stanie surowym topi się w temperaturze 105—120°C.

Wydajność wynosi około 31 g i jest ilościowa. W celu oczyszczenia krystalizuje się otrzymany związek ze 150 ml izopropanolu. Temperatura topnienia 129—131°C. Wydajność czystego produktu 23 g. Z ługu macierzystego krystalizuje dalsza ilość 9,9-dwuokso-10 - (2-dwumetyloamino - 2'-metyloetylo-1)-fenotiazyny.

C z wyliczenia 64,6 %;	C znaleziono 64,57%
H „ 6,33%;	H „ 6,23%
N „ 8,87%;	N „ 8,95%

Temperatura topnienia chlorowodoru 9,9-dwuokso (2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1) fenotiazyny wynosi 269—271°C, temperatura topnienia soli addycyjnej siarczanu monoetylowego i 9,9-dwuokso-10 (2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1)-fenotiazyny wynosi 164—166°C.

Przykład III. 23 g 9,9-dwuoksofenotiazyny, 100 ml toluenu i 50 g NaOH miesza się dokładnie w temperaturze 80°C. Teraz wkrapla się roztwór 15 g chlorowodoru 2-dwumetylo-amino-1-chloroetanu w 40 ml wody i miesza w temperaturze 80°C w ciągu dwóch godzin. Na zakończenie miesza się przez dalsze dwie godziny we wrzącej kąpieli wodnej. Następnie mieszaninę wylewa się do 500 ml wody i 200 ml toluenu, przy czym następuje obfite wydzielanie się kryształów, które odsąca się i otrzymuje około 20 g 9,9-dwuokso-10-(2-dwumetylo-aminoetylo-1)-fenotiazyny.

W przesączu oddziela się warstwę toluenową, którą suszy się i destyluje. Pozostaje dalsza ilość około 10 g powyższej zasady. Połączone produkty po przekrystalizowaniu z izopropanolu w stanie

czystym wykazują temperaturę topnienia 160°—162°C. Po powtórnej krystalizacji temperatura topnienia podnosi się do 166,5—167°C.

C z wyliczenia	63,25%;	C znaleziono	63,36%
H	„ 5,97%;	H	„ 6,15%
N	„ 9,28%;	N	„ 9,52%

Temperatura topnienia chlorowodoru 9,9-dwuokso-10-(2'-dwumetyloaminoetylo-1) - fenotiazyny wynosi 231—233°C.

Przykład IV. W sposób opisany w przykładach I—III otrzymuje się 9,9-dwuokso-10-(2'-dwuetyloaminometylo-1)-fenotiazynę o temperaturze topnienia 81—83°C.

C z wyliczenia	65,45%;	C znaleziono	65,33%
H	„ 6,66%;	H	„ 6,79%
N	„ 8,48%;	N	„ 8,41%

chlorowodorek 9,9-dwuokso-10-(2'-dwuetyloaminoetylo-1')-fenotiazyny o temperaturze topnienia 247—249°C, sól addycyjną siarczanu monometylowego 9,9-dwuokso-10 - (2'-dwuetyloaminoetylo-1')-fenotiazyny o temperaturze topnienia 170—172°C.

9,9-dwuokso-10 - (N-metylopiperazyno-N'-n-propylo-1')-fenotiazynę o temperaturze topnienia 138—140°C.

C z wyliczenia	64,60%;	C znaleziono	64,69%
H	„ 6,72%;	H	„ 6,87%
N	„ 11,32%;	N	„ 11,22%
ClS	„ 17,20%;	ClS	„ 17,14%

dwuchlorowodorek 9,9-dwuokso-10-N-metylopiperazyno-N'-propylo-1')-fenotiazyny o temperaturze topnienia 279—281°C.

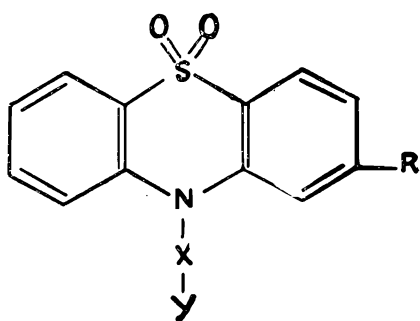
9,9-dwuokso-10- (2-dwuetyloamino-2'-metyloetylo-1)-fenotiazynę o temperaturze topnienia 112—114°C.

C z wyliczenia	66,66%;	C znaleziono	67,03%
H	„ 6,98%;	H	„ 7,32%
N	„ 8,15%;	N	„ 8,34%

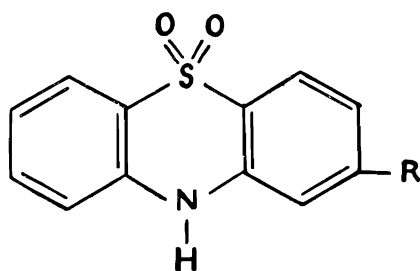
Chlorowodorek 9,9-dwuokso-10-(2-dwuetyloamino-2'-metyloetylo-1)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 253—255,5°C (z alkoholu).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 9,9-dwuokso-10-(dwualkilaminoalkilo)-fenotiazyn o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza rozgałęziony lub nierozgałęziony łańcuch alkilowy o co najmniej dwóch atomach węgla, Y oznacza grupę dwualkilaminową, która może tworzyć pierścień i pierścień ten może zawierać dalszy heteroatom jak tlen, azot, a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, etylową, propylową, butylową, acetylową, propionylową, butyrylową, atom chloru lub bromu, na drodze kondensacji 9,9-dwuoksofenotiazyn o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z zasadowymi chlorkami alkilowymi o wzorze ogólnym Cl—X—Y, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane lub z ich solami z kwasami nieorganicznymi, w obecności wodorotlenków metali alkalicznych w środowisku rozpuszczalników organicznych, ~~zamienny~~ **zamienny** tym, że kondensację prowadzi się w obecności nadmiaru wodorotlenku wynoszącego więcej niż 3,5 mola wodorotlenku w stosunku do 1 mola zastosowanej 9,9-dwuoksofenotiazyny o wzorze 2, przy czym reakcję prowadzi się ewentualnie w środowisku rozpuszczalników organicznych takich jak toluen, benzen, aceton i ewentualnie w obecności wody.



WZÓR 1



WZÓR 2