



CO4 d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43569

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

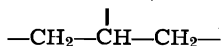
Patent dodatkowy do patentu nr 43386

Patent trwa od dnia 26 czerwca 1956 r.

Pierwszeństwo: 22 listopada 1955 r. (Francja).

W patencie nr 43386 opisano sposób otrzymywania fenotiazyn, o wzorze ogólnym I, ich soli i ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

We wzorze tym A oznacza rodnik trójwartościowy



przy czym rozmaite rodniki z azotem mogą być dowolnie przyłączone do trzech wolnych wartościowości tego rodnika, zaś R oznacza rodnik metylowy lub etylowy. Poza tym pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą być podstawione atomami chlorowca lub niższymi rodnikami alkilowymi, oksyalkilowymi, aryłowymi, oksyaryłowymi, aryloalkilowymi, arylooksyalkilowymi lub acylowymi. Pod niższymi rodnikami alkilowymi, oksyalkilowymi lub acylowymi rozumie się rodniki zawierające 1—4 atomów węgla.

Produkty te posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne (porażające. zwoje nerwowe,

znieczulające miejscowo, a szczególnie spazmolityczne).

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania związków, które wymieniono wyżej, polegającego na tym, że 10-fenotiazynylokarboksylan aminoalkoholu, o wzorze ogólnym II, w którym poszczególne symbole mają znaczenie podane wyżej, rozkłada się za pomocą ciepła.

Rozkład 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu powoduje się przez ogrzewanie do temperatury powyżej 100°C, najkorzystniej do temperatur 150°C — 220°C. Nie należy stosować wyższych temperatur, ponieważ otrzymuje się wówczas produkty reakcji więcej zabarwione. Związek wyjściowy można ogrzewać sam, bez rozpuszczalnika lub też w obojętnym rozpuszczalniku, jak w oleju wazelinowym, dwufenylu, tlenku dwufenylu lub klasycznych rozpuszczalnikach dekarboksylujących, np. w cholinie lub innych słabych zasadach.

10-fenotiazynylokarboksylany aminoalkoholi można otrzymać znanymi sposobami, na przykład działaniem haloidku lub estru kwasu 10-fenotiazynylokarboksylowego na odpowiedni aminoalkohol albo działaniem odpowiedniego 10-fenotiazynylokarboksylanu chlorowcoalkilu na aminę drugorzędową albo też działaniem odpowiedniej fenotiazyny na chlorowęglan aminoalkoholu.

Szczególnie korzystny sposób nie wymagający wydzielenia w stanie czystym pośredniego 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu, polega na ogrzewaniu 10-fenotiazynylokarboksylanu alkilu z aminoalkoholem. Reakcja zachodzi wówczas w dwóch fazach, które mogą ewentualnie zachodzić równocześnie i które polegają na eliminowaniu alkoholu i tworzeniu się 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu oraz na wydzielaniu się bezwodnika kwasu węglowego z utworzeniem pożądanego produktu.

Podczas reakcji zachodzi izomeryzacja i otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów o wzorach III i IV.

W przypadku gdy $R = CH_3$, izomer A tworzy się w ilości przeważającej i można go oddzielić np. przez krystalizację z alkoholu takiej soli, jak dwuchlorowodorek, jednakże rozdział taki nie jest konieczny, ponieważ obydwa izomery posiadają właściwości farmakodynamiczne bardzo podobne.

Podane niżej przykłady, nie ograniczając wynalazku, obrazują jak sposób według wynalazku można praktycznie przeprowadzić. Wymienione w nich temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. 6 g 10-fenotiazynylokarboksylanu 1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylu o temperaturze topnienia 94–95°C ogrzewa się przez 30 minut do temperatury 160–230°C, po czym destyluje w próżni. Otrzymuje się 5 g żółtawego oleju, o temperaturze wrzenia, pod ciśnieniem 0,12 mm słupa rtęci, 176–177°C, składającego się w większej części z 10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propyl]-fenotiazyny, której obojętny fumaran posiada temperaturę topnienia 168–169°C.

Ester wyjściowy można wytworzyć działaniem chlorku kwasu 10-fenotiazynylokarboksylowego na 1,3'-bis-(dwumetyloamino)-2-propanol. Jego jednodometylan posiada temperaturę topnienia 168°C, a jego dwupikrynian topnieje w temperaturze 145°C z rozkładem.

Przykład II. 20 g 10-fenotiazynylokarboksylanu 1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylu

traktuje się, jak przykładzie I. Otrzymuje się ostatecznie 7,4 g żółtawego oleju wrzącego pod ciśnieniem 0,17 mm słupa rtęci, w temperaturze 200–202°C, z którego przez krystalizację w wodnym izopropanolu wydziela się 5,8 g 10-[2',2'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propyl]-fenotiazyny, o temperaturze 58°C.

Odpowiadający dwupikrynian posiada temperaturę topnienia 162–163°C.

Ester wyjściowy można otrzymać przez kondensację 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-propanolu z chlorkiem kwasu 10-fenotiazynylokarboksylowego w pirydynie.

Przykład III. 14,1 g 3-acetylo-10-fenotiazynylokarboksylanu 1', 3'-bis-(dwumetyloamino)-2'-propylu, o temperaturze topnienia 128°C, rozpuszczonego w 25 ml ortodwuchlorobenzenu, ogrzewa się w ciągu 1 godziny do wrzenia, do ukończenia wydzielania się CO_2 . Otrzymany roztwór rozcieńcza się 50 ml eteru i wyekstrahuje produkty zasadowe za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwę organiczną odrzuca się, a kwaśny roztwór przemycza się eterem, po czym alkalizuje się go rozcieńczonym roztworem ługu. Po wyekstrahowaniu eterem, wysuszeniu wyciągu eterowego siarczanem sodowym i odpędzeniu eteru, otrzymuje się 11,5 g surowej zasady oleistej.

Produkt ten można oczyścić przez traktowanie go kwasem fumarowym w bezwodnym alkoholu. Przez krystalizację otrzymanej soli w metanolu otrzymuje się obojętny fumaran 3-acetylo-10-[2', 3'-bis-(dwumetyloamino)-1'-propyl]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 222°C.

Ester wyjściowy otrzymuje się przez kondensację w toluenie 1,3-bis-(dwumetyloamino)-2-propanolu z chlorkiem kwasu 3-acetylo-10-fenotiazynylokarboksylowego, o temperaturze topnienia 123°C, który otrzymuje się działaniem fosgenu na 3-acetylofenotiazynę w toluenie w obecności pirydyny.

Zastrzeżenie patentowe

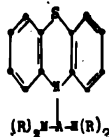
Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny według patentu nr 43386, odpowiadających ogólnemu wzorowi I, w którym A oznacza rodnik trójwartościowy $-CH_2-CH-CH_2-$, przy czym rozmaite rodniki z azotem mogą być dowolnie przyłączone do trzech wolnych wartościowości tego rodnika, R oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a pierścienie benzenowe fenotiazyny mogą zawierać podstawniki, takie jak atom

chlorowca lub niższe rodniki alkilowe, oksyalkilowe, aryłowe, oksyaryłowe, aryloalkilowe, aryloksyalkilowe, acylowe znamienne tym, że 10-fenotiazynylokarboksylan aminoalkoholu, o wzorze ogólnym II, w którym poszczególne symbole mają znaczenie podane wyżej, poddaje się ogrzewaniu do temperatury powyżej 100° C, najkorzystniej do temperatury 150° C—220° C, aż do

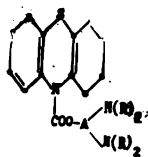
zakończenia wydzielania się bezwodnika kwasu węglowego.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

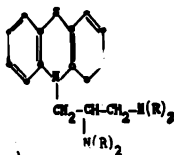
Zastępca: inż. Józef Felkner,
rzecznik patentowy



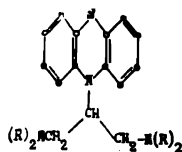
WZÓR I



WZÓR II



WZÓR



WZÓR IV (B)