

CO7d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44343

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône—Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 30 listopada 1957 r.

Pierwszeństwo: 27 grudnia 1956 r. dla zastrz. 2, 7, 12;
14 lutego 1957 r. dla zastrz. 3, 8, 13;
15 marca 1957 r. dla zastrz. 4, 9, 14;
19 lipca 1957 r. dla zastrz. 5, 10, 15 (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, ich soli oraz czwartorzędowych związków amoniowych, zawierających aniony terapeutycznie dopuszczalne.

W podanym wzorze R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik acylowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, a R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy przy czym n oznacza liczbę 2 lub 3, a m — liczbę 1, 2 lub 3. W wypadku gdy m oznacza liczbę 2 lub 3 poszczególne rodniki ($C_nH_{2n}O$) mogą być identyczne lub różne.

Według wynalazku związki te można otrzymać za pomocą następujących sposobów:

1. przez działanie na 3-cyjanofenotiazynę zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 2 lub jego solą. W podanym wzorze X oznacza

resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego. Reakcję można prowadzić w rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika, w obecności lub nieobecności czynnika kondensującego. Korzystne jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalniku z grupy węglowodorów aromatycznych (np. w toluenie lub ksylenie), w obecności czynnika kondensującego, najkorzystniej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (takich jak np. wodoroki, amidki, wodorotlenki, alkohole, metaloalkile lub -aryle), a w szczególności w obecności sodu metalicznego, amidku sodowego, sproszkowanego wodorotlenku sodowego lub potasowego, wodoroku litowego trzeciorzędowego butylanu sodowego, butylolitu i fenylolitu. Korzystne jest prowadze-

nie reakcji w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika oraz stosowanie haloalkidu aminoalkoholu pod postacią wolnej zasady w roztworze, np. w benzynie, toluenie lub ksylenie i dodawanie go do mieszaniny pozostałych reagentów, w której 3-cyjanofenotiazyna może już się znajdować, przynajmniej częściowo pod postacią soli metalu alkalicznego. Reakcję można również prowadzić z solą haloalkidu aminoalkoholu, lecz w tym przypadku trzeba oczywiście stosować większą ilość czynnika kondensującego, w celu zobojętnienia kwasu pochodzącego z zastosowanej soli.

W przypadku gdy $R = H$ korzystnie jest do kondensacji stosować odpowiednią pochodną czterohydropiranylową o wzorze 3 i następnie otrzymany produkt reakcji odpiranoliwać przez hydrolizę kwasem.

W przypadku gdy $R = \text{acyl}$ jest raczej wskazane prowadzenie kondensacji w obecności czynnika takiego, jak metal alkaliczny, amidek lub wodorek, aniżeli w obecności wodorotlenku lub alkoholu.

2. przez działanie na piperazynę o wzorze ogólnym 4 zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym 5. Znaczenie poszczególnych symboli zostało podane wyżej.
3. przez ogrzewanie do temperatury wyższej niż 100°C , najkorzystniej do temperatury $150\text{--}220^{\circ}\text{C}$ 10-fenotiazynylokarboksylanu aminoalkoholu o wzorze ogólnym 6, aż do chwili ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Reakcję można przeprowadzać bez rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chlorowany węglowodór aromatyczny albo też w klasycznym rozpuszczalniku do odkarboksylowania, na przykład w chinolinie w słabej zasadzie.
4. przez kondensację fenotiazyny o wzorze ogólnym 7 ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym:



lub w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{etylen}$ lub propylen , a $m = 1$ z tlenkiem etylenu lub z tlenkiem propylenu.

5. w przypadku wytwarzania produktów, w których R oznacza acyl, przez acylowanie znanymi sposobami alkoholi odpowiadających wzorowi ogólnemu, w którym R oznacza atom wodoru.
6. w przypadku wytwarzania produktów, w których m oznacza liczbę 2 lub 3, przez kondensację alkoholi o wzorze ogólnym 8, w

którym m_1 oznacza liczbę 1 lub 2, ze zdolnymi do reakcji estrami alkoholi o wzorze $\text{X}-(\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O})_{m_2}\text{R}$, przy czym m_1 i m_2 są takimi liczbami całkowitymi, że suma $m_1 + m_2$ jest równa liczbie 2 lub 3. Jeśli $m_2 = 1$, a R oznacza atom wodoru można ester zastąpić odpowiednio tlenkiem etylenu lub propylenu. Odwrotnie można też stosować do kondensacji zdolne do reakcji estry, odpowiadające alkoholom i alkohole odpowiadające wyżej wspomnianym zdolnym do reakcji estrami.

7. przez cyklizację — najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, takich jak formamidy lub acetamidy, albo w dwumetyloaniline w obecności czynnika kondensującego (wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego) ewentualnie katalizatora takiego jak sproszkowana miedź — pochodnej odpowiadającej wzorowi 9, w którym H_1 oznacza atom chlorowca, zaś jedna z reszt R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a druga rodnik cyjanowy.

Opisane produkty wykazują działanie na centralny układ nerwowy, a także na układ nerwowy wegetatywny. Są one bardzo dobrymi środkami uspakajającymi oraz środkami przeciwwymiotnymi. Z klasycznych prób czynności na centralny układ (wzmaganie narkozy, próba odruchu warunkowego, próba Wintera i Flatakera), a zwłaszcza z prób czynności przeciwwymiotnej i kateleptycznej wynika, że wykazują one działanie znacznie silniejsze, aniżeli najbardziej czynne produkty znane w tej dziedzinie.

Opisane pochodne najkorzystniej stosuje się pod postacią zasady lub soli addycyjnych, zawierających aniony farmaceutycznie dopuszczalne, na przykład chlorowodorów fosforanów, siarczanów, maleinianów, fumaranów, cytrynianów. Można je również stosować pod postacią czwartorzędowych pochodnych amoniowych, takich jak jodometylany, chlorometylany itd.

Podane wyżej przykłady, nie ograniczając wynalazku wyjaśniają jak można go przeprowadzać w praktyce. Podane w nich temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera. Przykład I. Roztwór 7,7 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-cyano-10'-fenotiazynylo)-propylu i 4,6 g 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazyny w 60 cm^3 bezwodnego toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem 15 mm Hg rozpuszcza się pozostałą częściowo skryształizowa-

ny olej, w 125 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się 100 i 50 cm³ wody, po czym ekstrahuje się go 100, 50 i 50 cm³ około 0,2 n kwasu solnego. Do połączonych kwaśnych wodnych wyciągów dodaje się 50 cm³ normalnego roztworu ługu sodowego i uwolnioną zasadę ekstrahuje się 150 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy po przemyciu 100 cm³ wody osusza się bezwodnym siarczanem sodowym i stęża do suchości pod ciśnieniem 15 mm Hg. Otrzymaną surową oleistą zasadę przeprowadza się w metanosulfonian przez rozpuszczenie w 80 cm³ etanolu i dodanie roztworu 2,63 g kwasu metanosulfonowego w 20 cm³ etanolu. Otrzymuje się 7,7 g bis-metanosulfonianu 3-cyjano-10-[3'-(4"-β-hydroksyetylo-1"-piperazy--nylo)-1'-propylo]-fenotiazyny, w postaci żółtego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 238—240°C.

Wyjściowy p-toluenosulfonian 3-(3'-cyjano-10'-fenotiazynylo)-propylo, topniejący w temperaturze 151°C, otrzymuje się działając p-toluenosulfochlorkiem na 3-cyjano-10-(3'-hydroksypropylo)-fenotiazynę w pirydynie. 3-cyjano-10-(3'-hydroksypropylo)-fenotiazynę (temperatura topnienia 141°C) otrzymuje się przez kwaśną hydrolizę 3-cyjano-10-(3'-czterohydropiranylooksypropylo)-fenotiazyny (temperatura topnienia 105—108°C), a tę ostatnią przez kondensację 3-cyjano-fenotiazyny z 1-czterohydropiranylooksy-3-chloropropanem w ksylenie w obecności amidku sodowego.

Przykład II. Roztwór 2,62 g 3-cyjano-10-[3'-(4"-β-hydroksyetylo-1"-piperazy--nylo)-1'-propylo]-fenotiazyny w 30 cm³ bezwodnej pirydyny oraz 4 cm³ bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu półtorej godziny. Rozpuszczalnik odpędza się, ogrzewając roztwór najpierw pod ciśnieniem 15 mm Hg do temperatury 80°C, a następnie w ciągu pół godziny pod ciśnieniem 0,5 mm Hg do temperatury 100°C. Pozostały olej rozpuszcza się w 40 cm³ chloroformu i roztwór miesza z 40 cm³ 5%-owego roztworu węgla potasowego. Wodną alkaliczną warstwę oddziela się i ekstrahuje znów dwukrotnie 40 cm³ chloroformu. Po 3-krotnym przemyciu 40 cm³ wody połączone wyciągi chloroformowe osusza się nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje najpierw pod ciśnieniem zwykłym, a następnie pod ciśnieniem 0,5 mm Hg, ogrzewając je do temperatury 80°C w ciągu pół godziny. Otrzymaną surową, oleistą zasadę (2,9 g) przeprowadza się w dwumaleinian działając kwasem maleinowym w etanolu.

Otrzymuje się w ten sposób dwumaleinian 3-cyjano-10-[3'-(4"-β-acetoksyetylo-1"-piperazy--nylo)-1'-propylo]-fenotiazynę w postaci krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 220—224°C.

Przykład III. Roztwór 15 g 3-cyjano-10-[3'-(1"-piperazy--nylo)-1'-propylo]-fenotiazyny i 4,7 g chloropropanolu w 30 cm³ toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w obecności 6,8 g bezwodnego węgla potasowego. Po ochłodzeniu do temperatury 80°C dodaje się 30 cm³ wody, po czym oziębia się do temperatury 20°C. Produkt kondensacji, który wykrystalizowuje, odsąca się, przemywa 30 cm³ wody i dwukrotnie 30 cm³ toluenu, a następnie suszy w eksykatorze. Po przekrystalizowaniu w izopropanolu otrzymuje się 8,8 g 3-cyjano-10-[3'-(4"-γ-hydroksypropylo-1"-piperazy--nylo)-1'-propylo]-fenotiazyny, w postaci żółtego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 135—136°C.

Przykład IV. Roztwór 17,7 g 3-cyjano-10-[3'-(1"-piperazy--nylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny i 6,75 g 2-bromoetanolu w 30 cm³ toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 8 godzin, w obecności 7,4 g bezwodnego węgla potasowego. Po oziębieniu dodaje się 100 cm³ chloroformu i 50 cm³ wody, po czym z warstwy chloroformowej ekstrahuje się produkty zasadowe za pomocą 10%-owego kwasu siarkowego. Po dekantacji warstwę wodną alkaliczuje się węglanem sodowym i ekstrahuje zasadę chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się kilkakrotnie wodą, osusza nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 13,2 g surowej żywcowatej zasady. Przez przeprowadzenie w kwaśny dwumaleinian w etanolu i przekrystalizowanie go w metanolu otrzymuje się ostatecznie 4,2 g kwaśnego dwumaleinianu 3-cyjano-10-[3'-(4"-β-hydroksyetylo-1"-piperazy--nylo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 196—197°C.

Przykład V. Roztwór 4,55 g 3-cyjano-10-[3'-(4"-β-hydroksyetylo-1"-piperazy--nylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny w 37 cm³ pirydyny oraz 5 cm³ bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu półtorej godziny. Po zakończeniu reakcji odpędza się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza pozostałość w 50 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się kilkakrotnie 10%-owym roztworem węgla sodowego, a następnie wodą, po czym osusza się nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu roz-

puszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3,75 g surowej żywicowatej zasady.

Przez przeprowadzenie w kwaśny dwumaleinian w etanolu i przekrystalizowanie w metanolu otrzymuje się ostatecznie 3,85 g kwaśnego dwumaleinianu 3-cyano-10-[3'-(4"-β-acetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 189—190°C. Przykład VI. Roztwór 3,04 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-cyano-10'-fenotiazynylo)-propylu i 2,49 g 1-(2'-hydroksyetoksyetylo)-piperazyń w 50 cm³ toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu roztwór toluenowy przemywa się trzykrotnie 50 cm³ wody, po czym ekstrahuje się 55 cm³ 0,5 n kwasu solnego. Po zdekantowaniu, kwaśną warstwę wodną przemywa się 50 cm³ eteru, a następnie 50 cm³ octanu etylu. Zasadę uwalnia się przez dodanie 5 cm³ ługu sodowego (d = 1,33), ekstrahuje się za pomocą 40 cm³ chloroformu i osusza warstwę chloroformową nad siarczanem sodowym. Po przesączeniu odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią. Po wysuszeniu w temperaturze 75°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg otrzymuje się 2,61 g 3-cyano-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-1'-propylo]-fenotiazyny.

Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w 40 cm³ wrzącego etanolu i dodaje wrzący roztwór 1,40 g kwasu maleinowego w 40 cm³ etanolu. Po oziębieniu wytrąca się kwaśny maleinian. Odsąca się go, przemywa 3-krotnie 10 cm³ etanolu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 3,69 g kwaśnego dwumaleinianu 3-cyano-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-1'-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 209—210°C.

Przykład VII. Postępując, tak jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z 6,61 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-cyano-10'-fenotiazynylo)-propylu oraz 8,75 g 1-(2'-hydroksyetoksyetoksyetylo)-piperazyń otrzymuje się 6,42 g 3-cyano-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-1'-propylo]-fenotiazyny, której dwumaleinian topnieje w temperaturze 166—168°C.

Przykład VIII. Roztwór 6 g 3-cyano-10-[3'-(1"-piperazyńlo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny (temperatura topnienia 101°C) w 6 cm³ toluenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin z 2,95 g suchego węgla potasowego i 2,67 g 2-hydroksyetoksy-1-chloroetanu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną oziębia się i traktuje 35 cm³ chloroformu i 25 cm³ wody. Po dekantacji warstwy wodnej z roztworu chlo-

roformowego ekstrahuje się kilkakrotnie produkty zasadowe za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Połączone kwaśne wyciągi alkalizuje się z węglanem sodowym, po czym ekstrahuje się je kilkakrotnie chloroformem. Roztwory chloroformowe łączy się i osusza nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 6,15 g surowej krystalicznej zasady.

Zasadę tę oczyszcza się przez rozpuszczenie w mieszaninie równych części benzenu i cykloheksanu i przepuszczenie roztworu przez kolumnę z zasadowym tlenkiem glinowym. Po kolejnych elucjach za pomocą mieszaniny równych części benzenu i cykloheksanu, czystego benzenu oraz mieszanin benzenu z 10, 25 i 50%-ami octanu etylu, eluaty łączy się i odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się ostatecznie 4,5 g 3-cyano-10-[3'-(4"-hydroksyetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 106—108°C.

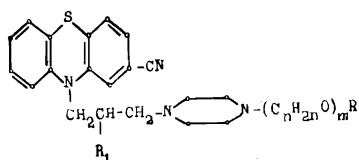
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym I, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik acylowy, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, n oznacza liczbę 2 lub 3, a m oznacza liczby 1, 2, 3 oraz ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych z anionami terapeutycznie dopuszczalnymi, znamieny tym, że kondensuje się albo 3-cyano-fenotiazynę ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 2 lub z jedną z jego soli, przy czym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, jak na przykład atom chlorowca lub rodnik siarkowy albo sulfonowy, albo też piperazyń o wzorze ogólnym 4, ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 5, w którym symbole mają znaczenie podane wyżej, albo też fenotiazynę o wzorze ogólnym 7 poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym: X-(C_nH_{2n}O)_mR, lub w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, a C_nH_{2n} oznacza rodniki etylenowy lub propylenowy, z tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu lub też, w celu otrzymania związków, we wzorze którym m oznacza liczbę 2 lub 3, poddaje się reakcji alkohol o wzorze ogólnym 8, w którym m oznacza liczbę 1 lub

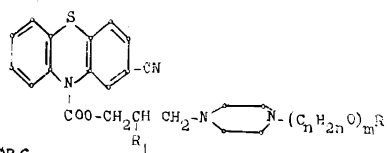
- 2, że zdolnym do reakcji estrem alkoholu o wzorze $X-(C_nH_{2n}O)_{m_2}R$, przy czym m_1 i m_2 są takimi liczbami całkowitymi, aby suma ($m_1 + m_2$) była równa liczbie 2 lub 3, a w przypadku gdy $m_2 = 1$, a R oznacza atom wodoru stosuje się zamiast estru zdolnego do reakcji tlenek etylenu lub tlenek propylenu albo poddaje się reakcji estry odpowiadające alkoholom z alkoholami odpowiadającymi zdolnym do reakcji estrom, określonymi powyżej albo ewentualnie w celu otrzymania związków, w których wzorze R oznacza rodnik acylowy, acyluje się według znanych metod odpowiednie alkohole, w których wzorze ogólnym oznaczają atom wodoru, albo ewentualnie otrzymaną fenotiazynę o wzorze ogólnym (1) przeprowadza się pod działaniem kwasów w jej sole lub pod działaniem zdolnych do reakcji estrów w jej czwartorzędowe pochodne amoniowe.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się pochodne, w których wzorze ogólnym $n = 2$ i $m = 1$.
 3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się pochodne, w których wzorze ogólnym $n = 2$ i $m = 2$.
 4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się pochodne, w których wzorze ogólnym $n = 2$ i $m = 3$.
 5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się pochodne, w których wzorze ogólnym $n = 3$ i $m = 1$.
 6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że fenotiazynę o wzorze ogólnym 8 ogrzewa się do chwili ustania wydzielania się dwutlenku węgla.
 7. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się pochodne, w których wzorze ogólnym $n = 2$ i $m = 1$.
 8. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
 9. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
 10. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się produkty, w których wzorze $n = 3$ i $m = 1$.
 11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że cyklizuje się pochodną o wzorze ogólnym 9, w którym H_{al} oznacza atom chlorowca, jedna z reszt R_2 i R_3 oznacza atom wodoru, a druga rodnik cyjanowy.
 12. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 2$ i $m = 1$.
 13. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 2$ i $m = 2$.
 14. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 2$ i $m = 3$.
 15. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne, w których wzorze $n = 3$ i $m = 1$.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

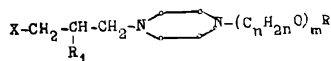
Do opisu patentowego nr 44343



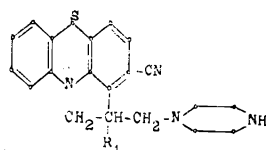
WZOR 1



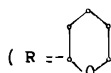
WZOR 6



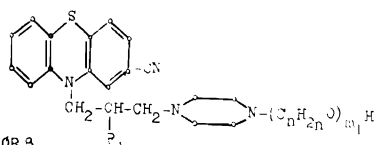
WZOR 2



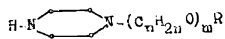
WZOR 7



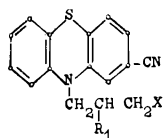
WZOR 3



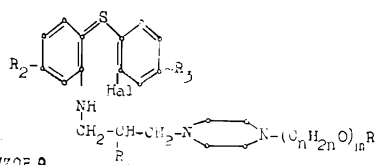
WZOR 8



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 9