



C07 d 93/1

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 38087

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône – Poulenc

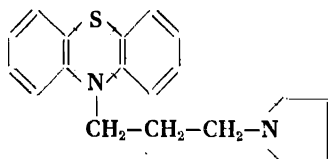
Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 10 kwietnia 1954 r.

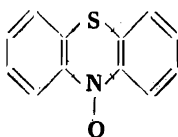
Pierwszeństwo: 23 kwietnia 1953 r. dla zastrz. 2 — 7; 26 marca 1954 r. dla zastrz. 1
(Wielka Brytania)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny. Nowymi pochodnymi fenotiazyny według wynalazku są 10-(3'-pyrolidynopropyl)-fenotiazyna o wzorze

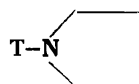


i jej sole, łącznie z czwartorzędowymi solami amoniowymi.

Według wynalazku przytoczone nowe pochodne fenotiazyny otrzymuje się przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym:



ze związkiem o wzorze ogólnym:



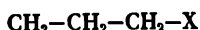
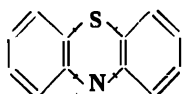
w których Q i T oznaczają atomy lub grupy atomów, zdolne razem utworzyć ugrupowanie —CH₂ — CH₂ — CH₂ —, i przez następne wydzielanie z mieszaniny reakcyjnej wymienionej wyżej pochodnej lub jej soli.

Sposób ten najlepiej jest przeprowadzać następująco:

a) działać 3-pyrolidyno-1-chlorowcopropanem (pod postacią zasady lub jej soli) na fenotiazynę. Kondensację tę można przeprowadzić bez czynnika kondensującego działając roztworem zasady 3-pyrolidyno-1-chlorowcopropanowej, na przykład w ksylenie, na fenotiazynę, a w razie potrzeby ogrzewając pod ciśnieniem zwiększonym. Jednakże lepiej jest prowadzić reakcję w

obecności alkalicznego czynnika kondensującego na przykład metalu alkalicznego lub jego pochodnych takich jak wodorotlenek, wodorek, amidek lub alkoholat, a zwłaszcza w obecności wodorotlenku sodowego lub amidku sodowego w roztworze organicznego rozpuszczalnika (np. toluenu lub ksylenu) w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

b) działać pyrrolidyną na pochodną fenotiazyny o wzorze



w którym X oznacza resztę kwasową estru alkylowego znanego jako środek alkylujący, np. atom chlorowca lub resztę estru sulfonowego albo siarkowego.

Korzystna odmiana wspomnianego sposobu polega na cyklizacji siarczku 2-bromo-2'-(3''-pyrrolidynopropylamino)-dwufenylowego za pomocą ogrzewania w bezwodnym rozpuszczalniku w obecności środka wiążącego kwas. Dogodnymi rozpuszczalnikami są N — podstawione amidy kwasów tłuszczowych, zawierające nie więcej niż 3 atomy węgla, np. dwumetyloformamid i N-metyloacetoamid, z których pierwszy jest lepszy. Zamknięcie pierścienia dogodnie przeprowadza się ogrzewając mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną. Jako środek wiążący kwas najlepiej jest stosować węglan potasowy lub sodowy, chociaż można stosować również inne środki podobne jak soda kaustyczna. W niektórych przypadkach (takich, gdy stosuje się węglan alkaliczny) można przyspieszyć reakcję za pomocą katalizatora wiążącego chlorowcowodór takiego jak sproszkowana miedź.

Przytoczone poniżej przykłady służą do wyjaśnienia wynalazku lecz nie ograniczają jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 23,6 g 3-pyrrolidyno-1-chloropropanu w 50 ml ksylenu wprowadza się stopniowo w ciągu 1/2 godziny, mieszając, do mieszaniny 26,5 g fenotiazyny, 7,8 g 85%-ego amidku sodowego i 100 ml ksylenu, ogrzanej do 110°C. Po dodaniu ogrzewa się w ciągu dalszych 2 godzin do około 140°C. Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się 200 ml wody i zakwasza 25 ml kwasu chlorowodorowego (c. wł. 1,16), stosując jako wskaźnik oranż metylowy. Warstwę ksylenową oddziela się, a warstwę wodną wyciąga 100 ml eteru. Eter dekantuje się i następnie alkalizuje warstwę wod-

ną za pomocą 25 ml roztworu wodorotlenku sodowego (c. wł. 1,33), stosując jako wskaźnik tymolofaleinę. Zasadę wyciąga się 3-krotnie eterem, biorąc za każdym razem po 100 ml. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, eter odparowuje na łaźni wodnej i pozostałość destyluje. W ten sposób otrzymuje się 35 g 10-(3'-pyrrolidynopropyl)-fenotiazyny, wrzającej w temperaturze 210 — 220°C pod ciśnieniem 0,45 mm słupa rtęci. Zadając zasadę rozpuszczoną w acetonie roztworem acetonowym kwasu szczawiowego otrzymuje się kwaśny szczawian o temperaturze topnienia 198°C (Kofler). Zadając zasadę rozpuszczoną w acetonie jodkiem metylowym otrzymuje się jodometylan, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topi się w temperaturze 196 — 198°C (Kofler).

Przykład II. Mieszaninę składającą się z 4,53 g 10-(3'-chloropropyl)-fenotiazyny otrzymanej na przykład sposobem Gilman'a i Shirley'a Am. Soc. 66 890 (1944), 2,34 g pyrrolidyny i 30 ml toluenu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 17 godzin w zatopionej rurze. Po ostudzeniu mieszaninę rozpuszcza się w wodzie, zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym, stosując jako wskaźnik na czerwień Kongo, i wyciąga eterem. Warstwę wodną oddziela się i alkalizuje dodając nadmiaru rozcieńczonej sody kaustycznej. Wydzieloną zasadę wyciąga się eterem. Eter odpędza się, a produkt destyluje. W ten sposób otrzymuje się 10-(3'-pyrrolidynopropyl)-fenotiazynę opisaną w przykładzie I.

Przykład III. 28 g siarczku 2-bromo-2'-aminodwufenylowego i 17,7 g 1-chloro-3-pyrrolidynopropanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 3,9 g amidku sodowego w 370 ml bezwodnego ksylenu.

Po ostudzeniu przemywa się mieszaninę reakcyjną 200 ml wody. Po dodaniu 600 ml wody mieszaninę wyciąga się normalnym kwasem chlorowodorowym, najpierw 100 ml, a potem 50 ml. Kwaśne wyciągi alkalizuje się 16 ml 10 n roztworu sody kaustycznej. Wytrąconą zasadę wyciąga się eterem w 3 porcjach po 100 ml. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, eter odpędza na łaźni wodnej i pozostałość destyluje. Otrzymuje się 17 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-pyrrolidynopropylamino)-dwufenylo -wego w postaci oleju wrzającego w temperaturze 214 — 230°C pod ciśnieniem 0,4 mm słupa rtęci.

Roztwór 15 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-pyrrolidynopropylamido)-dwufenylo -wego w 130 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni z 8 g węglanu potasowe-

go i 0,7 g sproszkowanej miedzi. Po ostudzeniu odsącza się nierozpuszczalne substancje mineralne, a przesącz rozcieńcza się 350 ml wody i wyciąga eterem (3 porcje po 70 ml). Wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, eter odpędza na łaźni wodnej i pozostałość destyluje. W ten sposób otrzymana 10-(3'-pyrolidynopropilo)-fenotiazyna wrze w temperaturze 210 — 219°C pod ciśnieniem 0,5 mm słupa rtęci. Jej szczawian topi się w temperaturze 197 — 198°C.

Siarczek 2-bromo-2'-amino-dwufenylowy (o temperaturze topnienia 63°C) stosowany w tym przykładzie otrzymuje się redukując chlorkiem cynawym, lub żelazem odpowiednią pochodną nitrową (o temperaturze topnienia 111,5°C), którą z kolei otrzymuje się z 2-bromotiofenolu i 2-chloronitrobenzenu.

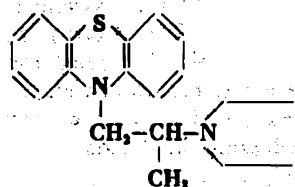
Przykład IV. 15 g p-tolueno sulfonianu 1-(10'-fenotiozynylo)-3-propylowego i 52 g pyrolidyny ogrzewa się w temperaturze 100°C w autoklawie w ciągu 20 godzin. Po ostudzeniu odpędza się nadmiar pyrolidyny w próżni. Pozostałość po dodaniu 35 ml wody wyciąga się eterem (50 ml i następnie 2 razy po 25 ml). Wyciągi eterowe wstrząsa się z normalnym kwasem chlorowodorowym (40 ml i następnie 2 razy po 15 ml), i połączone kwaśne wyciągi odbarwia się węglem drzewnym i następnie alkalinizuje 7,5 ml 10 n roztworu sody kaustycznej. Wytrąconą oleistą zasadę wyciąga się eterem (3 porcje po 50 ml). Po wysuszeniu wyciągów eterowych nad siarczanem sodowym odpędza się eter i otrzymaną w ten sposób zasadę oczyszcza się przekształcając ją w chlorowodorek. Otrzymuje się tym sposobem 11,2 g chlorowodoru 10-(3'-pyrolidynopropilo)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 158°C.

P-tolueno sulfonian 1-(10'-fenotiazynylo)-3-propylowy otrzymuje się działając chlorkiem p-toluenosulfonowym na 10-(3'-hydroksypropilo)-fenotiazynę.

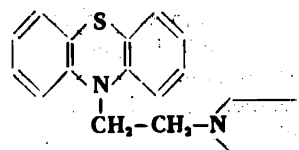
10-(3'-pyrolidynopropilo)-fenotiazyna i jej sole posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne, z których zwłaszcza działanie przeciw wstrząsowe i działanie obniżające ciśnienie krwi mają największe znaczenie. Stosuje się je jednak również jako środki zwiększające i przedłużające działanie środków znieczulających i przeciwbólowych oraz jako środki przeciwwzapalne.

Te różne właściwości 10-(3'-pyrolidynopropilo)-fenotiazyny (oznaczonej w niżej podanej tabeli litera A) można porównać z podobnymi właściwościami związków o pokrewnej budowie,

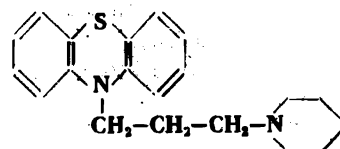
które opisano już w literaturze, na przykład z 10-(2'-pyrolidynopropilo)-fenotiazyną o wzorze:



oznaczoną w tabeli literą B (J.A.C.S. 70, 3100 (1948) 10-(2'-pyrolidynoetylo)-fenotiazynę o wzorze:



oznaczoną w tabeli literą C (J.A.C.S. 70, 3100 (1948) i 10-(3'-piperidynopropilo)-fenotiazynę o wzorze



oznaczoną w tabeli literą D (J.A.C.S. 66, 891 (1944). Próby, za pomocą których porównano te różne produkty podano w skrócie poniżej:

a) Przedłużanie działania środków usypiających

1) Heksabarbitonu

Badaną substancję podawano zwierzęciu doświadczalnemu (myszy) podskórnie w ilości 20 mg/kg. Trzydzieści minut później podawano dożylnie heksabarbiton w ilości 50 mg/kg. Notowano średni czas trwania narkozy w minutach i przeprowadzono próbę porównawczą z samym heksabarbitonem.

2) Eteru

Badany produkt podawano zwierzęciu doświadczalnemu (myszy) podskórnie w ilości 20 mg/kg. Trzydzieści minut później myszy w ten sposób potraktowane umieszczano w balonie szklanym zawierającym znaną ilość eteru w postaci pary. Po ustaleniu się narkozy usuwano myszy z balonu i notowano czas trwania narkozy na wolnym powietrzu. Jako sprawdzian umieszczano w balonie z eterem myszy, którym nie zaaplikowano substancji badanej.

b) Przedłużanie działania środka przeciwbólowego — morfiny.

Badania przeprowadzano metodą Hesse'a (Arch. Exp. Pharm. 158, 233 (1930) na myszach. Badaną substancję podawano podskórnie w ilości 20 mg/kg. Pół godziny później podawano morfinę w ilości 5 mg/kg również podskórnie i notowano w procentach stopień działania przeciwbólowego otrzymany w ciągu trzech godzin. Doświadczenie kontrolne przeprowadzano równocześnie na myszach, którym nie zaaplikowano substancji badanej.

c) Działanie przeciwgorączkowe.

Próby przeprowadzano z myszami. Zwierzęta umieszczano w pokoju o stałej temperaturze (25°C). Notowano dawkę substancji, która wywołuje obniżenie temperatury o 5°C przy podaniu podskórnym.

d) Działanie przeciwwymiotne.

Określano zdolność badanych substancji zapobiegania wymiotom u psów. Wymioty wywołano za pomocą apomorfiny (G. CHEN and Ch. ENSOR — J. Pharmacol. 98, 245 (1950)). W tym celu badane substancje podano podskórnie w dawce 2 mg/kg, na 30 minut przed zastrzykiem również podskórnym 0,1 mg/kg apomorfiny (używa się psów, u których stwierdzono uprzed-

nio wrażliwość na działanie apomorfiny). Dla każdego produktu oznaczano w ciągu 30 minut przeciętny czas trwania wymiotów po zastrzyku apomorfiny i stąd obliczono procentowe zmniejszenie w odniesieniu do zwierząt kontrolnych.

e) Działanie przeciwwstrząsowe.

Stosowano metodę NOBLE — COLLIP — Quart. J. Exp. Physiol. 31, 187 (1942). Wstrząs wywołuje się u szczurów wprowadzając je do poziomych metalowych bębnow obracających się dookoła swych osi z szybkością 40 obrotów na minutę. Przed wprowadzeniem do bębnow szczury otrzymały podskórnie 0,25, 0,5, 1 i 2,5 mg/kg badanych substancji w postaci roztworu o znanej objętości. Notowano śmiertelność wywołaną wstrząsem spowodowanym szybkością 720 obrotów/minutę bębnow.

Zwierzęta służące do porównania otrzymały podskórnie tę samą objętość destylowanej wody co zwierzęta potraktowane roztworem badanej substancji. Porównywano śmiertelność zwierząt traktowanych i nietraktowanych.

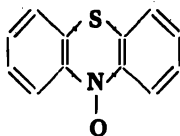
Otrzymane wyniki podsumowano w poniższej tabelce.

Próba porównawcza		A	B	C	D
Przedłużanie działania środków usypiających					
Trwanie narkozy w minutach	Heksobarbiton eter	10	95	38	10
		2	24	5	2
Przedłużanie działania środka przeciwbólowego					
% zwierząt, u których działanie przeciwbólowe trwało 3 godziny	Morfina	0	43	0	3
Działanie przeciwgorączkowe					
dawka mg/kg podana podskórnie wywołująca obniżanie temperatury o 5°C		25	50		50
Działanie przeciwwymiotne					
% zapobiegania przy zastrzyku podskórnym 2 mg/kg		69	58	45	33
Działanie przeciwwstrząsowe					
metodą NOBLE-COLLIP					
Dawki					
mg/kg podskórnie śmiertelność	0,25	6/48	8/11	10/12	5/13
	0,5	0/48	10/12	9/12	2/12
	1	1/48	10/12	10/12	0/12
	2,5	0/48	7/11	10/12	0/12
Razem		35/48	7/192	35/46	39/48
śmiertelność w %		72,9	3,6	76	81
					14,5

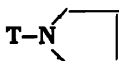
Z zestawionych wyników w powyższej tabeli widoczne jest, że substancja A otrzymywana sposobem wynalazku przewyższa znacznie z punktu widzenia farmakodynamicznego produkty o podobnej budowie podane powyżej, które już opisano w literaturze.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym:



poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym

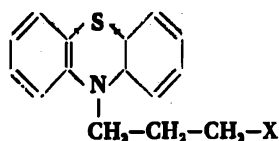


w których Q i T oznaczają atomy lub grupy atomów, zdolne razem utworzyć ugrupowanie $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, przy czym otrzymuje się 10-(3'-pyrolidynopropyl)-fenotiazynę lub jej sole.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na fenotiazynę działa się 3-pyrolidyno-1-chlorowcopropanem lub jego solą.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że

reakcję przeprowadza się w obecności alkalicznego środka kondensującego.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że działa się pyrolidyną na pochodną fenotiazyny o wzorze:



w którym X oznacza resztę kwasową alkylowego estru znanego jako czynny środek alkylujący.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że X oznacza atom chlorowca lub resztę estru sulfonowego lub siarkowego.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się cyklizacji siarczek 2-bromo-2'-(3"-pyrolidynopropylamino)-dwufenyłowy za pomocą ogrzewania w bezwodnym rozpuszczalniku w obecności zasadowego środka kondensującego.
7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się węglan metalu alkalicznego i że cyklizację przeprowadza się w obecności sproszkowanej miedzi jako katalizatora.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych