

CO4d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 40605

Kl. 12 p, 4

Établissements Clin-Byla

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania *N*-aminoalkilofenotiazyn

Patent trwa od dnia 21 czerwca 1956 r.

Pierwszeństwo: 30 czerwca 1955 r. (Francja).

Znane jest znaczenie jakie osiągnęła w terapii chloropromazyna czyli 3—chloro—*N*— γ —dwumetyloaminopropylfenotiazyna, którą stosuje się do pogłębienia narkozy, do lokalnego znieczulania wewnętrznego i zewnętrznego, jak również jako środek posiadający właściwości obniżenia temperatury ciała, właściwości przeciwwymiotowe, adrenolityczne i przeciwwstrząsowe.

Związek ten należy do szeregu *N*—dwumetyloaminoalkilofenotiazyn, łącznie z tymi, które w położeniu 3 posiadają podstawnik nieczynny na działanie czynników zasadowych jak amidek sodowy, sól, wodorek sodu i bezwodna soda kaustyczna, które według metod klasycznych stosuje się w celu przyłączenia grupy dwumetyloaminoalkilowej do atomu azotu fenotiazyny.

Ten sposób szczyepienia łańcucha w środowisku zasadowym nie może być stosowany w przypadku takich podstawników jak OH, CHO, CO—CH₃, CO—C₂H₅ itd. Jednakże pochodne *N*—aminoalkilofenotiazyn posiadające takie podstawniki, szcze-

gólnie w położeniu 3, mogą wykazywać cenne właściwości.

Wynalazek dotyczy w pierwszym rzędzie sposobu, który pozwala otrzymywać takie pochodne i który poza tym nadaje się również do otrzymywania pochodnych fenotiazyny w pierw wymienionych. Sposób ten daje się stosować zatem zupełnie ogólnie i przedstawia oczywistą korzyść, a mianowicie przez to, że otwiera nową drogę otrzymywania związków typu chloropromazyny lub typu prometazyny (*N*— β —dwumetyloaminopropylfenotiazyna).

Ogólnie mówiąc, wynalazek polega zasadniczo na przekształceniu fenotiazyny na ester aminoalkilowy kwasu fenotiazynokarboksylowego, a następnie na odkarboksylowaniu tego estru w celu spowodowania bezpośredniego połączenia atomu azotu fenotiazyny z rodnikiem aminoalkilowym.

Dekarboksylację można przeprowadzać bądź za pomocą zwykłego traktowania termicznego, ewentualnie w obecności katalizatora, bądź ester można

destylować w próżni, bądź wreszcie można ogrzewać go w odpowiednim rozpuszczalniku np. w dekalindenaftalenie.

Sposób stanowiący przedmiot wynalazku jest oparty na nieprzewidzianym niżej opisanym stwierdzeniu.

Wiadomo, że zwykły uretan lub karbaminian etylu rozkłada się pod wpływem ciepła w temperaturze około 200°C wydzielając alkohol etylowy i kwas cyjanowy, który oddziela się w postaci jego trójmeru, kwasu cyjanurowego.

W przeciwieństwie do tego stwierdzono nieoczekiwanie, że przy destylacji w próżni powyżej 200°C, ester γ -dwumetyloaminopropylowy kwasu 3-metoksy-N-fenotiazynokarboksylowego, stanowiący mało aktywny związek przy próbie pogłębiania narkozy i będący również uretanem, traci cząsteczkę CO₂ i przekształca się w 3-metoksy-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazynę, której działanie jest podobne do analogicznego związku, posiadającego chlor w położeniu 3 (chloropromazyne). Związek odkarboksylowany tak otrzymany okazał się zresztą identyczny z 3-metoksy-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyną otrzymaną działaniem chlorku γ -dwumetyloaminopropylu na 3-metoksyfenotiazynę w środowisku alkalicznym.

Zaznaczyć należy, że znane są już niektóre estry trzeciorzędowo aminoalkilowe kwasu fenotiazyno-N-karboksylowego. (Dahlbom Acta Chimica Scandinavica — tom VII 1953 r. str. 879—884), a wśród nich znajdują się związki wykazujące znaczną aktywność spazmolityczną i nikotynolityczną.

Wynalazek dotyczy szczególnie otrzymywania niektórych estrów trzeciorzędowo aminoalkilowych kwasów N-fenotiazynokarboksylowych posiadających podstawniki w położeniu 3, zwłaszcza podstawniki czułe na działanie czynników alkalicznych. Dotyczy to szczególnie estrów γ -dwumetyloaminopropylowych kwasu 3-metoksy-, 3-acetylo- i 3-propionilo-N-fenotiazynokarboksylowych, estrów γ -dwumetyloaminopropylowych kwasu 3-acetylo i 3-propionilo-N-fenotiazynokarboksylowych i estru β -dwumetyloaminoetylowego kwasu 3-acetylo-N-fenotiazynokarboksylowego, jak i soli addycyjnych z kwasami, mianowicie chlorowodorów i szczawianów tych estrów zasadowych oraz chlorków kwasowych N-karboksyfenotiazyn, posiadających podstawniki w położeniu 3. Wynalazek dotyczy również estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu N-fenotiazynokarboksylowego jak również i jego chlorowodoru.

Wynalazek dotyczy poza tym otrzymywania chlorków kwasu N-fenotiazynokarboksylowego, uzyskiwanych działaniem fosgenu na fenotiazynę, posiadającą wymieniony podstawnik, i przyrządzania estrów działaniem odpowiedniego trzeciorzędowego aminoalkoholu na ten chlorek kwasowy.

Wynalazek dotyczy również otrzymywania trzeciorzędowych N-aminoalkilfenotiazyn, które posiadają w położeniu 3 podstawnik wrażliwy na alkalia, a szczególnie 3-acetylo i 3-propionilo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, 3-acetylo i 3-propionilo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny i 3-acetylo-N- β -dwumetyloaminoetylofenotiazyny, ich addycyjnych soli z kwasami, mianowicie szczawianów i maleinianów, ich pochodnych czwartorzędowych, mianowicie jodometylanu 3-acetylo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny i oksymu 3-acetylo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny. Wynalazek dotyczy wreszcie otrzymywania 3- α -hydroksyetylo-N- γ -dwumetyloaminofenotiazyny i jej soli, mianowicie jej kwaśnego szczawianu.

Wśród tych nowych trzeciorzędowych N-aminoalkilfenotiazyn, 3-acetylo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyna zajmuje wyjątkowe miejsce w tym sensie, że swymi właściwościami pogłębiania narkozy i znieczulenia miejscowego, swą zdolnością antywymiotową, swą zdolnością obniżania temperatury ciała i swą zdolnością depresyjną na ośrodki nerwowe, przewyższa ona chloropromazyne, a poza tym wykazuje działanie nasenne, którego chloropromazyne nie posiada. Stwierdzono poza tym, że zwierzęta eksperymentalne, które otrzymały fenotiazynę powracają do swego normalnego stanu prędzej aniżeli w przypadkach aplikowania chloropromazyne.

Stwierdzono poza tym, że solą pochodnej fenotiazyny, która daje najwięcej korzyści w zastosowaniu terapeutycznym jest kwaśny maleinian 3-acetylo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny.

Próby farmakodynamiczne przeprowadzone ze szczawianem i maleinianem 3-acetylo-N- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny doprowadziły do następujących wyników: dla myszy toksyczność szczytowa szczawianu, podanego drogą dożylną, jest analogiczna do chloropromazyne, a maleinianu mniejsza; toksyczność chroniczna (przy podaniu podskórnym) szczawianu i maleinianu jest mniejsza aniżeli chloropromazyne.

Działanie depresyjne, działanie pogłębiania narkozy, działanie obniżania temperatury ciała, działanie znieczulania miejscowego, działanie przeci-

wymiotowe są wszystkie co najmniej równe, a w większości przypadków silniejsze od działań chloropromazyny.

Doświadczenia kliniczne przeprowadzone dotąd w chirurgii (podawanie przedoperacyjne lub pooperacyjne), w neuropsychiatrii i w dermatologii (działanie przeciwdrażniące) potwierdziły na ogół wyższość maleinianu nad chloropromazyną. Zano- towano szczególnie o wiele lepszą tolerancję i cał- kowity brak zaburzeń (palpitacje, suchość w us- tach) częste przy znanych innych środkach neuro- porażeniowych.

Przykład I. Chlorek kwasu 3-acetylo-
N-fenotiazynokarboksylowego. Jako surowiec stosuje się 3-acetylofenotiazynę lub 3-etyleno- fenotiazynę (temperatura topnienia 188—189°C).

W autoklawie umieszcza się 70 g 3-acetylo- fenotiazyny i 245 ml 20%-owego roztworu formenu w toluenie i ogrzewa całość w piecu elektrycz- nym do temperatury 110—115°C mieszając przez 1½ godziny. Autoklaw wyjmuje się następnie z pieca i szybko się ochładza. Po skasowaniu wewnętrznego ciśnienia roztwór toluenowy prze- sącza się, a autoklaw przemywa toluenem. Nastę- pnie odparowuje się roztwory toluenowe razem zebrane aż do suchości i ekstrahuje się gumiąstą i czarną pozostałość 250 ml eteru pod chłodnicą zwrotną. Po zagęszczeniu roztworów eterowych do bardzo małej objętości zachodzi krystalizacja. Kryształy odsącza się i suszy. Uzyskuje się 70 g (wydajność 80%) jasno brunatnego proszku, któ- ry można stosować bezpośrednio do przerobienia na ester. Po przekrystalizowaniu chlorku kwaso- wego z octanu etylu topi się on w temperaturze 116—117°C.

Przykład II. Chlorowodorek estru γ -dwu- metyloaminopropylowego kwasu 3-acetylo-N- fenotiazynokarboksylowego.

W kolbie zabezpieczonej od wilgoci powietrza rurką z chlorkiem wapnia, umieszcza się 30 g chlorku kwasu 3-acetylo-N-fenotiazynokarbok- sylowego, otrzymanego według przykładu I i 11 g (5% nadmiaru) γ -dwymetyloaminopropanolu w 100 ml bezwodnego acetonu (zamiast acetonu można też stosować inny rozpuszczalnik organicz- ny bezwodny, jak np. benzen). Całość utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną przez noc. Tworzy się jasno brunatny osad chlorowodoru estru γ -dwu- metyloaminopropylowego kwasu 3-acetylo-N- fenotiazynokarboksylowego. Osad odsącza się, przemywa eterem i suszy. Uzyskuje się 30 g pro- duktu.

Po przekrystalizowaniu z alkoholu absolutnego chlorowodorek ten topi się w temperaturze 213—215°C z rozkładem.

Przykład III. a) 3-acetylo-N- γ -dwu- metyloaminopropylfenotiazyna. W wodzie roz- puszcza się 30 g chlorowodoru estru otrzymane- go według przykładu II i rozkłada się go za po- mocą dziesięcionormalnego roztworu ługu sodo- wego. Zasadę (ester γ -dwymetyloaminopropyl- owy kwasu 3-acetylo-N-fenotiazynokarboksyl- owego wyekstrahuje się za pomocą eteru, roz- twór eterowy przemywa się wodą i suszy siar- czanem sodowym).

Po odparowaniu eteru na łaźni wodnej otrzy- muje się 21 g czerwonego oleju, który rozpuszcza się w 42 ml dekahydronaftalenu, (zamiast deka- hydronaftalenu można też stosować tę samą ilość innych rozpuszczalników, jak 1,3-dwumetoksy- benzen, chinolinę lub kollidynę); roztwór umiesz- cza się pod chłodnicą zwrotną i ogrzewa aż do ustania wydzielania się CO₂. Po oziębieniu ekstra- huje się związek eterem i wyciąga go roztworem wodnym kwasu solnego. Roztwór wodny chloro- wodoru rozkłada się 10-cio normalnym roztwo- rem ługu sodowego i wyekstrahuje zasadę eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą i wysusza siarczanem sodowym. Po oddzieleniu rozpuszczalnika otrzymuje się 16 g żółtawopo- marańczowego oleju. W stosunku do chlorku kwa- sowego wydajność wynosi 50%, a w stosunku do chlorowodoru estru wynosi ona 78%.

b) Kwaśny szczawian fenotiazyny wymienionej pod a): 8 g tej fenotiazyny rozpuszcza się w 80 ml alkoholu absolutnego i zadaje roztworem 3,1 g kwasu szczawowego w 31 ml alkoholu absolut- nego. Roztwór ogrzewa się mieszając, a następnie pozostawia przez noc do krystalizacji. Produkt krystaliczny o barwie słabożółtej odsącza się i przekrystalizowuje z alkoholu metylowego. W ten sposób otrzymuje się 9,2 g (wydajność 90%) kryształów szczawianu o kolorze słabożół- tym. Temperatura topnienia wynosi 187—189°C (z rozkładem).

Wyniki analizy

obliczono dla	C	H	N	S
C ₁₆ H ₁₂ ON ₂ S, C ₂ O ₄ H ₂	60,57%	5,76%	6,73%	7,69%
znaleziono	60,4%	5,9%	6,82%	8,02%

c) Kwaśny maleinian fenotiazyny opisanej pod a).

10 g tej fenotiazyny rozpuszcza się w 100 ml octanu etylowego i dodaje się roztwór z 3,9 g (10% nadmiaru) kwasu maleinowego w 40 ml octa- nu etylu. Całość ogrzewa się do wrzenia i pozwa- la się powoli wykryształizować produktowi reakcji. Krystaliczny produkt odsącza się i przemywa możliwie małą ilością octanu etylu. Otrzymuje się w ten sposób 12,2 g (wydajność 89%) pro- duktu w postaci żółtych łusek o temperaturze topnienia 136—137°C.

Wyniki analizy

obliczono dla	C	H	N	S
$C_{19}H_{21}ON_2S$, $C_{18}H_{19}O_2$	62,44%	5,88%	6,33%	7,23%
znaleziono	62,8%	5,4%	6,12%	6,95%

d) Oksym fenotiazyny wymienionej pod a).

W kolbce Erlenmayera umieszcza się 6,5 g (0,02 gramocząsteczki) 3-acetylo-*N*- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny i dodaje 2,8 g (0,04 gramocząsteczki) chlorowodoru hydroksyloaminy w 56 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez 15 minut i do tak utworzonego żółto pomarańczowego roztworu dodaje się 4 ml 10-cio normalnego NaOH. Tworzy się jasno-żółte zmętnienie. Całość ogrzewa się do wrzenia przez 5 minut i dodaje się 2 ml 10-cio normalnego NaOH. Tworzy się obfity osad, który odsąca się po oziębieniu. Przemywa się go wodą i suszy na papierze. Produkt ten przekształca się do octanu etylu przy czym w pierwszym rzucie otrzymuje się w ilości 5,5 g bezbarwne igły o temperaturze topnienia 157–158°C. Przez zagęszczenie ługu macierzystego otrzymuje się dalsze kryształy tak, że wydajność całkowita jest ilościowa.

Wyniki analizy

obliczono dla	C	H	N	S
$C_{19}H_{21}ON_2S$	66,86%	6,75%	12,31%	9,39%
znaleziono	67,1%	6,1%	12,26%	9,02%

e) Jodometylan fenotiazyny wymieniony pod a).

W 15 ml alkoholu absolutnego rozpuszcza się w 5 g tej fenotiazyny, po czym dodaje się do roztworu 2 ml jodku metylu rozpuszczonego w 8 ml alkoholu absolutnego i pozostawia w spokoju do krystalizacji. Produkt w postaci żółtego osadu odsąca się, przemywa alkoholem i eterem i przekształca z alkoholu absolutnego. W ten sposób otrzymuje się 6,5 g małych białych kryształów jodometylanu 3-acetylo-*N*- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny o temperaturze topnienia 99–101°C.

Wyniki analizy

obliczono dla	C	H	N	S	J
$C_{18}H_{19}ON_2SJ$	51,28%	5,34%	5,98%	6,84%	27,12%
znaleziono	51,4%	5,4%	5,8%	6,75%	26,4%

f) 3- α -hydroksyetylo-*N*- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyna i jej kwaśny szczawian.

W kolbie z trzema szybkami zaopatrzonej w urządzenie do mechanicznego mieszania z uszczelnieniem rtęciowym, w chłodnicę zwrotną, we wkraplacz i doprowadzenie azotu, umieszcza się 0,5 g wodoru litowo-linowego i 50 ml bezwodnego eteru. Następnie dodaje się stopniowo roztwór 5 g 3-acetylo-*N*- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny w 50 ml bezwodnego eteru.

Roztwór odbarwia się. Po zakończeniu dodawania pozwala się reakcji przebiegać jeszcze przez 15 minut, po czym dodaje się kroplami octanu etylu w celu rozłożenia nadmiaru wodoru. Następnie wprowadza się rozcieńczony roztwór ługu aż do rozpuszczenia wytrąconego wodorotlenku glinowego. Produkt dekantuje się, ekstrahuje eterem i przemywa wodą. Po wysuszeniu roztworu eterowego i destylacji otrzymuje się z ilościową wydajnością 5 g różowawego oleju. Traktując ten olej kwasem szczawiowym rozpuszczonym w acetonie i poddając go rekryształizacji w acetonie, otrzymuje się kwaśny szczawian o temperaturze topnienia 139–141°C.

Wyniki analizy

obliczono dla	C	H	N	S
$C_{18}H_{19}ON_2S$, $C_8H_8O_4$	60,26%	6,22%	6,70%	7,65%
znaleziono	60,6%	6,7%	6,55%	7,29%

Otrzymano również chlorowodorek 2,4-dwunitrofenylohydrazonu fenotiazyny omówionej pod a) jak też sam fenylohydrazon. Chlorowodorek ma postać małych ciemnoczerwonych kryształków o temperaturze topnienia poniżej 265°C, a fenylohydrazon — postać kryształków ciemnoczerwonych o temperaturze topnienia 164–168°C.

Przykład IV. Postępując według przykładu I, lecz wychodząc z 3-metoksyfenotiazyny otrzymuje się chlorek kwasu 3-metoksy-*N*-fenotiazynokarboksylowego (bezbarwne pryzmaty topniejące w temperaturze 96–97°C po przekryształowaniu z cykloheksanu), a wychodząc z tego ostatniego i postępując według przykładów II i III otrzymuje się kolejno:

- chlorowodorek estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu 3-metoksy-*N*-fenotiazynokarboksylowego
- sam ester (olej różowo-brunatny)
- kwaśny szczawian tego estru (kryształy bezbarwne, topniejące w temperaturze 159–160°C z rozkładem)
- 3-metoksy-*N*- γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny (przez zwykłą destylację w próżni estru (b) (olej różowawy destylujący w granicach temperatur 225–230°C, pod ciśnieniem 0,4 mm słupa rtęci)
- kwaśny szczawian fenotiazyny (d), który po przekryształowaniu z alkoholu posiada postać igiełek bezbarwnych o temperaturze topnienia 180–181°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV (b) lecz zastępując γ -dwumetyloaminopropanol- β -dwumetyloaminoetanolem, a chlorek kwasu 3-metoksy-*N*-fenotiazynokarboksylowego chlorkiem kwasu 3-acetylo-*N*-fenotiazyno-

karboksylowym otrzymuje się chlorowodorek estru β -dwumetyloaminoetylowego kwasu 3-acetylo- N -fenotiazynokarboksylowego, który po oczyszczeniu posiada postać białych kryształów o temperaturze topnienia około 245°C (rozkład).

Sam ester wydzielony przez traktowanie chlorowodoru ługiem sodowym stanowi olej brunatno-czerwony.

Traktując ten ester, tak jak opisano w przykładzie III (a), otrzymuje się 3-acetylo- N - β -dwumetyloaminoetylofenotiazynę w postaci żółto-pomarańczowego oleju; jej kwaśny szczawian ma postać pryzmatów złotawo-żółtych o temperaturze topnienia 196–198°C (rozkład).

Przykład VI. Postępując według przykładów poprzednich i wychodząc z chlorku kwasu 3-acetylo- N -fenotiazynokarboksylowego otrzymuje się kolejno chlorowodorek estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu 3-acetylo- N -fenotiazynokarboksylowego, sam ester (jasnobrunatny proszek o temperaturze topnienia 178–179°C z rozkładem, po przekrystalizowaniu go z izopropanolu), 3-acetylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazynę (czerwono-pomarańczowy olej o temperaturze wrzenia 225–235°C pod ciśnieniem 0,3 mm słupa rtęci) oraz kwaśny szczawian tej zasady o temperaturze topnienia 146–148°C, posiadający postać żółtych pryzmatów.

Przykład VII. Wychodzi się z chlorku kwasu 3-propionylo- N -fenotiazynokarboksylowego, otrzymanego według danych przykładu I i posiadającego, po przekrystalizowaniu z octanu etylu, postać bezbarwnych pryzmatów o temperaturze topnienia 156–157°C.

Traktując ten chlorek γ -dwumetyloaminopropanolem w nadmiarze, według przykładu II, otrzymuje się żółte kryształy chlorowodoru estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu 3-propionylo- N -fenotiazynokarboksylowego topniejącego w temperaturze 189–190°C (z rozkładem). Po wydzieleniu tego estru z jego chlorowodoru i po jego dekarboksylacji w temperaturze 200°C w próżni otrzymuje się 3-propionylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazynę, której szczawian (jasno-żółte kryształy) wykazują temperaturę topnienia 147–149°C (z rozkładem).

Przykład VIII. Wychodząc z chlorku kwasu 3-propionylo- N -fenotiazynokarboksylowego (patrz przykład VI) i postępując jak to opisano w poprzednich przykładach otrzymuje się kolejno: a) chlorowodorek estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu 3-propionylo- N -fenotiazynokarboksylowego w postaci jasnobrunatnych

kryształków o temperaturze topnienia 207–209°C z rozkładem, po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu,

- b) wolną zasadę (olej brunatno-czerwony),
- c) przez dekarboksylację w retorcie w próżni w temperaturze 200–205°C, 3-propionylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazynę (czerwony olej przechodzący przy destylacji w temperaturze około 235°C pod ciśnieniem 0,4 mm słupa rtęci),
- d) kwaśny szczawian fenotiazyny (c) w postaci krystalicznego proszku żółtego o temperaturze topnienia 147–149°C z rozkładem, po przekrystalizowaniu z metanolu.

Wynalazek nie ogranicza się oczywiście do szczegółów przeprowadzania reakcji podanych w przykładach; wynalazek nie jest również ograniczony do otrzymywania wymienionych typowych związków, lecz dotyczy ogólnie sposobu otrzymywania N -aminoalkilfenotiazyn przez dekarboksylację estrów kwasów N -fenotiazynokarboksylowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N -aminoalkilfenotiazyn, zwłaszcza 3-acetylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, 3-propionylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, 3-acetylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, 3-propionylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, 3-acetylo- N - β -dwumetyloaminoetylofenotiazyny, i 3- α -hydroksyetylo- N - γ -dwumetyloaminopropylfenotiazyny, znamienny tym, że fenotiazynę, szczególnie fenotiazynę posiadającą w położeniu 3 podstawnik czuły na działanie alkaliów, jak grupę acetylową, propionylową lub α -hydroksyetylową, przekształca się na ester aminoalkilowy, szczególnie na ester γ -dwumetyloaminopropylowy, γ -dwumetyloaminopropylowy lub β -dwumetyloaminoetylowy kwas N -fenotiazynokarboksylowego, po czym ester ten poddaje się dekarboksylacji, by spowodować bezpośrednie połączenie atomu azotu fenotiazyny z rodnikiem aminoalkilowym.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na wybraną fenotiazynę działa się fosgenem w celu otrzymania chlorku odpowiedniego kwasu N -fenotiazynokarboksylowego, a następnie chlorek ten poddaje się reakcji z odpowiednim aminoalkoholem w celu otrzymania estru aminoalkilowego kwasu N -fenotiazynokarboksylowego.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że dekarboksylację przeprowadza się za pomocą zwykłego traktowania termicznego, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika lub/i ewentualnie w obecności katalizatora.
4. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że ester aminoalkilowy kwasu *N*-fenotiazynokarboksylowego poddaje się destylacji w celu jego dekarboksylacji.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że otrzymaną *N*-aminoalkilofenotiazynę przekształca się na sól addycyjną z kwasami, zwłaszcza na sól kwasu szczawiowego lub maleinowego.

Établissements Clin-B y l a

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych