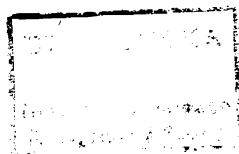


C07 d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35141

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

(Paryż, Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

Patent dodatkowy do patentu nr 35139

Udzielono patentu z mocą od dnia 3 lutego 1949 r.

Pierwszeństwo: 6 kwietnia 1948 r. (Francja)

Najdłuższy czas trwania patentu do dnia 5 stycznia 1963 r.

W patencie nr 35139 dotyczącym wyrobu N-dwualkiloaminoalkilofenotiazyn, podano, że substancje te odznaczają się wybitną aktywnością przeciwdusznicową, znana też jest aktywność antyhistaminowa substancji należących do tej samej grupy chemicznej.

Obecnie wykryto, że N-/2'dwuetyloamino-2'-metyloetylo/-fenotiazyna i w mniejszym stopniu jej izomer metylowany w położeniu 1', odpowiadające ogólnemu wzorowi produktów, których otrzymywanie jest przedmiotem patentu nr 35139, lecz które nie są w nim specjalnie wyszczególnione, odznaczają się szczególną aktywnością przy leczeniu choroby Parkinsona.

Wspomniane związki otrzymuje się przez działanie na fenotiazynę metylo- β -dwuetyloamino-chlorowco-etanem w obecności środka wiążącego kwas chlorowcowodorowy. Bez względu na położenie grupy metylowej (przy węglu w położeniu α lub β w stosunku do chlorowca) podczas reakcji następuje przegrupowanie, powodujące jednoczesne otrzymywanie dwóch produktów izomerycznych, z przewagą izomeru metylowanego w położeniu 2'. Izomery można

oddzielić przez zamianę ich na chlorowodorki, frakcjonowane wykrystalizowanie tychże z alkoholu i uwolnienie zasad przez działanie alkaliami.

Przykład I. Miesza się 30 g fenotiazyny, 120 g ksylenu i 7 g amidku sodu (85%) i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się po trochu w ciągu jednej godziny, utrzymując temperaturę wrzenia, roztwór 28 g α -metylo- β -dwuetyloamino- γ -chloroetanu w równej, na wagę, ilości ksylenu. Mieszaninę ogrzewa się dalej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się ją 400 cm³ wody zakwaszonej kwasem solnym (przy zastosowaniu czerwieni Kongo). Dekantuje się ksylen i silnie alkalizuje wodną warstwę ługiem sodowym, przy czym poszukiwana zasada oddziela się. Wyciąga się ją wstrząsając z eterem, po czym rektyfikuje zbierając frakcję przechodzącą w temperaturze 203–205°C pod ciśnieniem 2 mm słupa rtęci. Wskutek przegrupowania następującego podczas reakcji, otrzymuje się mieszaninę N-/2'dwuetyloamino-2'metyloetylo/-fenotiazyny z N-/2'dwu-

etyloamino-1/-metyloetylo/-fenotiazyną. Oddziela się je przeprowadzając w chlorowodorki działaniem chlorowodoru na zasadę rozpuszczoną w acetonie lub octanie etylu i przekrystalizowując z alkoholu.

Chlorowodorek N-/2'dwuetyloamino-2'-metyloetylo/-fenotiazyny topi się w temperaturze 211°C, jej pikrynian — w 148—149°C a jodometylan — w 238—239°C.

Z ługów po krystalizacji chlorowodoru otrzymuje się chlorowodorek produktu izomerycznego N-/dwu-2'-etyloamino-1'-metyloetylo/-fenotiazyny, który topi się w temperaturze 162°C, jej pikrynian — w 142—143°C a jodometylan — w 221°C.

P r z y k ł a d II. Postępując w sposób podany w przykładzie I, lecz wychodząc z 28 g β -metylo- β -dwuetyloamino- α -chloroetanu zamiast α -metylo- β -dwuetyloamino- α -chloroetanu otrzymuje się ten sam chlorowodorek N-/2'-

dwuetyloamino-2'-metyloetylo/-fenotiazyny, który został opisany w poprzedzającym przykładzie.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny według patentu nr 35139 w szczególności N-/2'-dwuetyloamino-2'-metyloetylo/-fenotiazyny i N-/2'-dwuetyloamino-1'-metyloetylo/fenotiazyny, znamienny tym, fenotiazynę poddaje się reakcji z metylo- β -dwuetyloamino-chlorowcoetanem w obecności środka wiążącego kwas chlorowcowodorowy, a następnie oddziela się obydwie izomery jeden od drugiego.

S o c i é t é d e s U s i n e s C h i m i q u e s
R h ô n e - P o u l e n c

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych