

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41870

Kl. 12 p, 4

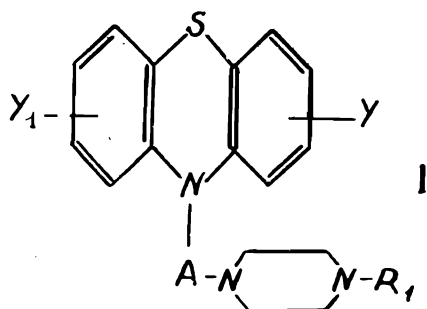
Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 26 maja 1955 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych o ogólnym wzorze:



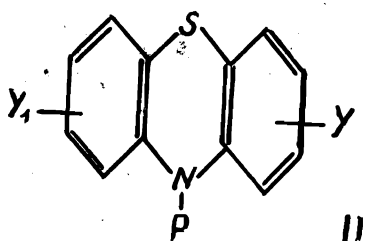
We wzorze tym A oznacza alifatyczny, nasycony dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla.

R₁ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową niższą, aryłową lub aralifatyczną.

Y i Y₁ — oznaczają atom wodoru lub chlorowca, albo grupę alkilową, niższą alkoksy, aryłową lub aryloksy, znajdującą się najkorzystniej w przypadku Y w położeniu 1 lub 3 (numeracja Beilsteina), przy czym pierścień fenotiazyny może posiadać dalsze podstawniki poza Y i Y₁, a jeden lub kilka atomów węgla w pierścieniu piperazynowym może być podstawionych grupą metylową. Przez „niższą grupę alkilową“ należy rozumieć grupę alkilową zawierającą nie więcej niż 6 atomów węgla, a najkorzystniej nie więcej niż 4.

Wynalazek dotyczy nie tylko zasad odpowiadających wzorowi I, lecz również ich soli i ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych, a także ich soli ze związkami, na przykład z 8-chloroteofiliną.

Te nowe związki można otrzymywać różnymi sposobami, przy czym najważniejszy sposób polega ogólnie na reakcji między pochodną fenotiazyny o wzorze:



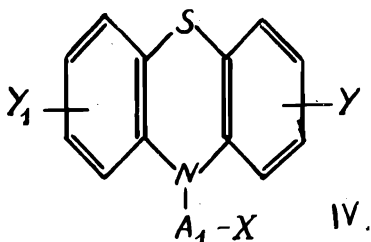
a związkiem Q, przy czym grupa P i związek Q są tego rodzaju, że Q działając na związek odpowiadający wzorowi II wprowadza lub tworzy w położeniu 10 pierścienia podstawnik o wzorze:



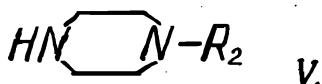
We wzorach II i III, A_1 oznacza bądź grupę A (wzór I), bądź dwuwartościową grupę dającą się przekształcić przez redukcję w grupę A, B_2 — oznacza bądź grupę R_1 (wzór I), bądź grupę dającą się przekształcić w grupę R_1 , a Y i Y_1 — mają znaczenie podane powyżej. Jeden lub kilka atomów węgla w pierścieniu piperazynowym mogą być podstawione grupą metylową, a pierścień fenotiazyny może zawierać poza podstawnikami Y i Y_1 równie inne podstawniki.

Szczególne postacie wykonania ogólnego sposobu podanego w ustępie poprzednim są następujące:

1. Reakcja fenotiazyny o ogólnym wzorze:



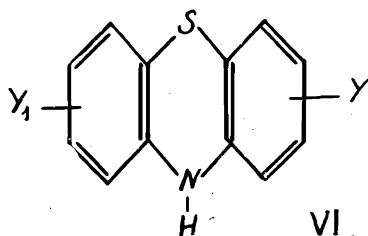
z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze:



przy czym X oznacza resztę estru zdolnego do reakcji (na przykład atom chlorowca, lub

resztę estru siarkowego lub sulfonowego, jak rodnik p-toluenosulfonianu), a pozostałe symbole posiadają znaczenie podane powyżej.

2. Reakcja fenotiazyny o ogólnym wzorze:

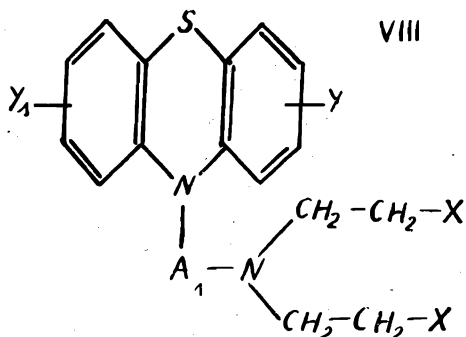


z pochodną piperazyny o ogólnym wzorze:



w których symbole posiadają znaczenie podane powyżej.

3. W przypadku wytwarzania związków, w którym pierścień piperazynowy nie jest zamknięty reakcją fenotiazyny o ogólnym wzorze:

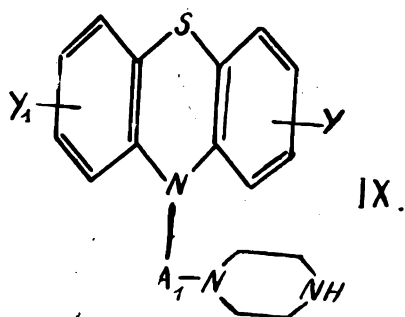


ze związkiem o wzorze R_2NH_2 , przy czym symbole posiadają znaczenie podane powyżej.

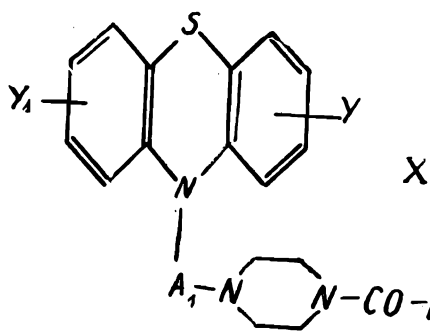
Sposoby te można przeprowadzać ogrzewając reagenty w obecności lub bez rozpuszczalnika organicznego i jeżeli jest to pożądane, w obecności alkalicznego środka kondensującego, na przykład metalu alkalicznego, lub pochodnej metalu alkalicznego jak wodorotlenek, wodorek, amidek, lub alkohol, a zwłaszcza w obecności wodorotlenku lub amidku sodowego.

Jako przypadki związków o grupie dającej się przekształcić w grupę R_1 (jeżeli R_1 nie oznacza

atomu wodoru) można przytoczyć następujące związki pośrednie, które można wytworzyć sposobami powyżej podanymi i przekształcić je jak podano poniżej:



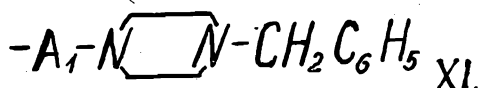
związek dający się przekształcać przez alkilowanie w odpowiednie pochodne w których R_1 oznacza grupę alkilową, i



(R_3 oznacza grupę alkilową, aralkilową lub aryłową) związek dający się przekształcić przez redukcję w odpowiednie związki, w których grupa R_1 jest grupą alkilową lub aralkilową.

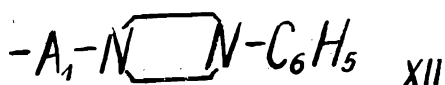
Jako przykłady związków o grupie dającej się przekształcić w grupę R_1 , jeżeli R_1 oznacza atom wodoru, można przytoczyć następujące związki pośrednie, które można wytworzyć sposobami dowolnymi.

a) związki zawierające grupę:



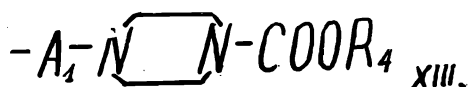
dającą się przekształcić przez redukcję (odbenzylowanie)

b) związki zawierające grupę:



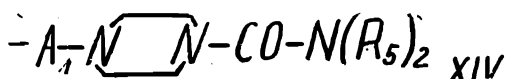
dającą się przekształcić przez nitrozowanie i rozpad,

c) związki zawierające grupę:



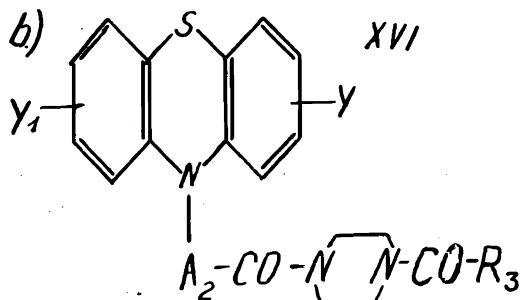
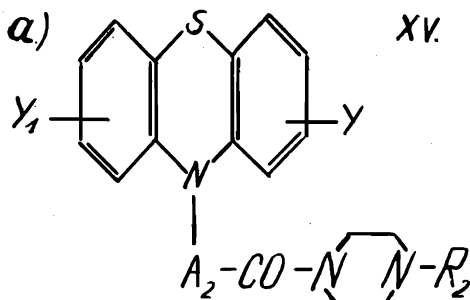
w której R_4 oznacza grupę węglowodorową, dającą się przekształcić przez hydrolizę,

d) związki zawierające grupę:



w której R_5 oznacza każdy dogodny rodnik, np. węglowodorowy, dający się przekształcić przez hydrolizę.

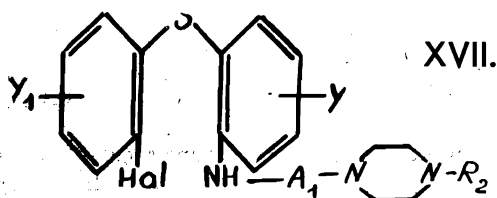
Jako przykłady związków o dwuwartościowej grupie dającej się przekształcić w grupę A_1 z grupą dającą się przekształcić w R_1 , lub bez niej, można przytoczyć amidy pośrednie następujących rodzajów:



przy czym A_2 oznacza rodnik węglowodorowy, alifatyczny, zawierający 1—5 atomów węgla,

a pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej. Przekształcenie dokonuje się za pomocą znanych sposobów redukcji, stosując na przykład wodorek litowo-glinowy.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym I polega na cyklizacji odpowiedniego siarczku dwufenyloвого o ogólnym wzorze:



w którym Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej. Cyklizację przeprowadza się najkorzystniej w rozpuszczalniku rodzaju podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego, i — jeżeli jest to pożądane — w obecności katalizatora wiążącego chlorowcowodór, jak sproszkowana miedź.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku, o budowie odpowiadającej wzorowi I, posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne; stwierdzono zwłaszcza, że są one bardzo czynnymi środkami antyepileptycznymi i przeciwwymiotowymi. Odpowiednie czwartorzędowe pochodne amoniowe wykazują silne działanie jako środki obniżające ciśnienie.

Zwłaszcza silne działanie przeciwwymiotowe wykazują te związki, w których Y jest atomem wodoru lub chloru w położeniu 3, Y₁ — atomem wodoru, A — rodnikiem — (CH₂)₃ — i R₁ — atomem wodoru lub grupą metylową albo etylową, przy czym pierścień piperazynowy może być ewentualnie podstawiony grupą metylową.

Wynalazek wyjaśniają bliżej podane w dalszym ciągu przykłady:

Przykład I. 78,5 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 76 g bezwodnej piperazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w 75 cm³ metanolu. Produkt zadaje się 100 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje chloroformem, stosując 2 razy po 100 cm³. Warstwę chloroformową, przemywa się dwukrotnie 50 cm³ wody i następnie wstrząsa z 150 cm³ 2 n kwasu solnego. Wytrąca się 10,5 g osadu, który odsącza się. Osad przekrystalizowany z butanolu użytego w ilości 60 cm³ na 1 g stanowi dwu-

chlorowodorek 1,4-dwu- (10'-fenotiazynyloetylo) -piperazyny, topiący się ostro w temperaturze 220°C.

Wodny roztwór chlorowodorowy zadaje się 100 cm³ ługu sodowego (=1,33) i ekstrahuje czterokrotnie stosując po 50 cm³ chloroformu. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego i zagęszczeniu go pod próżnią otrzymuje się 74 g 10-[2'-(1"-piperazynylo) — etylo]- fenotiazyny. Po zadaniu zasady alkoholem i eterem zawierającym chlorowodór, otrzymuje się dwuchlorowodorek, który po przekrystalizowaniu z etanolu 90%-owego użytego w ilości 25 cm³ na 1 g, topi się ostro w temperaturze 260°C.

Przykład II. Ogrzewa się 10 g fenotiazyny i 2, 25 g amidku sodowego w 75 cm³ ksylenu i następnie kondensuje z roztworem ksylenowym 1-(2'-chloroetylo) -4-benzylksykarbonylo-piperazyny, otrzymanej z 16 g odpowiedniego chlorowodoru.

Przez traktowanie 100 cm³ wody, wyciąganie dwukrotnie 50 cm³ 2 n kwasu solnego, traktowanie wodorotlenkiem sodowym, ekstrahowanie chloroformem i następnie przeprowadzenie w chlorowodorek, otrzymuje się bezpośrednio ten sam co w przykładzie I dwuchlorowodorek 10-[2'-(1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny.

Chlorowodorek 1-(2'-chloroetylo)- 4-benzylksykarbonylopiperazyny, o ostrej temperaturze topnienia 130—132°C, otrzymuje się działając chlorkiem tionylu w środowisku benzenu na chlorowodorek 1-(2'-hydroksyetylo)- 4-benzylksykarbonylopiperazyny. 1-2'- hydroksyetylo-4-benzylksykarbonylopiperazynę, wrzącą w temperaturze 286—288°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, otrzymuje się przez kondensację tlenku etylenu z 1-benzylksykarbonylopiperazyną w metanolu.

Przykład III. 10,5 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 22,8 g 1-etylopiperazyny ogrzewa się do temperatury 180°C w ciągu 4—5 godzin. Po oziębieniu dodaje się 25 cm³ wody. Ekstrahuje się dwukrotnie 25 cm³ eteru. Roztwór eterowy wstrząsa się z 60 cm³ n HCl. Dekantuje się warstwę kwaśną i zadaje 15 cm³ stężonego ługu sodowego. Zasadę wyciąga się dwukrotnie 20 cm³ eteru i suszy się nad siarczanem sodowym. Po zagęszczeniu pod próżnią otrzymuje się 11,4 g 10-[2'-(4"-etylo-1"- piperazynylo) -etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 72°C. Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 260°C.

2 g 10-[2'-(4"-etylo- 1"-piperazynylo) -etylo]-fenotiazyny i 10 cm³ jodku metylowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar jodku metylowego oddestylowuje się

i rozpuszcza pozostałą żywicę w 10 cm³ wody. Do roztworu dodaje się węglą odbarwiającego, sący i odparowuje w próżni w temperaturze 20°C. Pozostałość przekrystalizowuje się z 50 cm³ 90%-owego etanolu i otrzymuje 2,8 g dwujodometylanu 10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 240°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie III, ale wychodząc z 5,25 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 10 g 1-metylopiperazyny otrzymuje się 5,6 g 10-[2'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny w postaci lepkiej żywicy.

Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 265°C.

5 g 10-[2'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny z 5 cm³ metanolu i z 10 cm³ jodku metylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Kryształki odsąca się, przeemywa dwukrotnie 5 cm³ metanolu, a następnie przekrystalizowuje z 85 cm³ metanolu. Otrzymuje się 4,2 g dwujodometylanu 10-[2'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny topiącego się z rozkładem w temperaturze około 230°C.

Odpowiedni dwupikrynian otrzymany działaniem pikrynianu litu, po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu z wodą (po 50%) topi się w temperaturze 282°C (blok Maquenne'a).

Zastępując jodek bromkiem metylowym w metanolu i ogrzewając w rurze zatopionej do temperatury 80°C w ciągu 16 godzin, otrzymuje się dwubromometylan 10-[2'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny, topiący się po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze około 250°C (blok Maquenne'a).

Przykład V. Wychodząc z 5,25 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 15,5 g 1-benzylpiperazyny otrzymuje się 80 g 10-[2'-(4"-benzylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny. Traktując zasadę alkoholem i eterem zawierającym chlorowódor otrzymuje się dwuchlorowodorek, który przekrystalizowuje się z wody, użytej w ilości 7 cm³ na 1 g. Dwuchlorowodorek topi się ostro w temperaturze 230°C.

Przykład VI. Wychodząc z 5,25 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 16,2 g 1-fenylpiperazyny, otrzymuje się 6,5 g chlorowodorku, który przekrystalizowuje się z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody (2:1), użytej w ilości 30 cm³ na 1 g. Chlorowodorek 10-[2'-(4"-fenylo-1"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny topi się ostro w temperaturze 245°C.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie

III, lecz wychodząc z 5,25 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny i 15,6 g 1, 2, 3, 5, 6-pięciometylopiperazyny, otrzymuje się 5,2 g 10-[2'-(1", 2", 3", 5", 6"-pięciometylo-4"-piperazyńlo)-etylo]-fenotiazyny w postaci lepkiej żywicy.

Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 228°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 11 g 10-(3'-chloropropilo)-fenotiazyny i 22,8 g 1-etylopiperazyny otrzymuje się 11,7 g 10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 52°C.

Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 258°C.

Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się w ciągu 3 godzin 3 g 10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny z 10 cm³ metanolu i 10 cm³ jodku metylu. Odparowuje się nadmiar jodku i alkoholu, a pozostałość przekrystalizowuje z 250 cm³ 98%-owego alkoholu etylowego. Otrzymuje się 2,3 dwujodometylanu 10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 225°C. Odpowiedni dwupikrynian topi się w temperaturze 220°C.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 5,5 g 10-(3'-chloropropilo)-fenotiazyny i 5,1 g 1-etylo-2,3,5,6-czterometylopiperazyny otrzymuje się 3 g 10-[3'-(1"-etylo-2", 3", 5", 6"-czterometylo-4"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny w postaci lepkiej żywicy. Jej pikrynian topi się ostro w temperaturze 158°C.

Przykład X. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 11 g 10-(2'-chloropropilo)-fenotiazyny i 21 g 1-etylopiperazyny otrzymuje się 7,5 g 10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 68°C.

Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 250°C.

Przykład XI. W ciągu 5 godzin ogrzewa się do temperatury 200°C 5,5 g 10-(2'-chloropropilo)-fenotiazyny i 16,2 g 1-fenylpiperazyny. Do mieszaniny dodaje się 50 cm³ wody i ekstrahuje najpierw 50 cm³ eteru, a następnie 20 cm³ eteru. Roztwór eterowy wstrząsa się z 50 cm³ 7%-owego kwasu solnego. Otrzymuje się 4,5 g chlorowodorku słabo rozpuszczalnego, który przekrystalizowuje się z 50 cm³ wodnego roztworu zawierającego 70% dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 3,5 g chlorowodorku 10-[2'-(4"-fenylo-1"-piperazyńlo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 245°C.

Przykład XII. 9,3 g 3-chlorofenotiazyny

i 2 g amidku sodowego ogrzewa się w 75 cm³ ksylenu. Następnie kondensuje się z 45 cm³ roztworu ksylenowego zawierającego 8 g 1-(2'-chloroetylo)-4-metylopiperazyny utrzymując temperaturę wrzenia w ciągu 5 godzin. Przez dalszą zwykłą przeróbkę otrzymuje się 14,5 g dwuchlorowodoru 3-chloro-10-[2'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny, który można przekrystalizować z alkoholu absolutnego użytego w ilości 10 cm³ alkoholu na 1 g. Otrzymany dwuchlorowodorek topi się ostro w temperaturze 253–255°C.

Dwuchlorowodorek 1-(2'-chloroetylo)-4-metylopiperazyny topi się ostro w temperaturze 265°C. Otrzymuje się go działaniem chlorku tlenku na 1-(2'-hydroksyetylo)-4-metylopiperazynę w chloroformie.

Przykład XIII. Ogrzewa się na łaźni pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin 27 g 3-chloro-10-(3'-chloropropilo)-fenotiazyny z 22,4 g bezwodnej piperazyny i 25 cm³ metanolu. Następnie dodaje się do mieszaniny 100 cm³ wody i 100 cm³ chloroformu. Roztwór wstrząsa się ze 100 cm³ n HCl, potem kwaśny roztwór alkaliczuje 50 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje dwukrotnie 50 cm³ chloroformu. Otrzymuje się 15,2 g zasady, którą zadaje się 10 g kwasu maleinowego i 200 cm³ octanu etylowego. Maleinian przekrystalizowuje się z 750 cm³ etanolu. Otrzymuje się 18 g kwaśnego dwumaleinianu 3-chloro-10-[3'-(1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 186°C.

Przykład XIV. Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się w ciągu 5 godzin 20 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propyłu z 11,6 g bezwodnej piperazyny i 35 cm³ metanolu. Do mieszaniny dodaje się 35 cm³ wody i ekstrahuje 70 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy wstrząsa się z 50 cm³ 10%-owego kwasu solnego. Kwaśny roztwór alkaliczuje się 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje zasadę 50 cm³ chloroformu. 6,5 g otrzymanej zasady zadaje się 5 g kwasu maleinowego 100 cm³ octanu etylowego. Otrzymuje się 8 g kwaśnego dwumaleinianu 3-chloro-10-[3'-(1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny, który przekrystalizowany z etanolu topi się w temperaturze 186°C.

20 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propyłu otrzymuje się dodając do 14,6 g 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propanolu 73 g bezwodnej pirydyny w ciągu 1 godziny w temperaturze około 5°C 10,5 g p-toluenosulfonochlorku. Mieszaninę pozostawia się na okres

48 godzin w temperaturze 0°C, a następnie przemywa w obecności eteru wodą lodową, rozcieńczonym kwasem solnym i 5%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego. Zagęszcza się w temperaturze 20°C.

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 19 g 3-chloro-10-(3'-chloropropilo)-fenotiazyny i 15 g 1-metylopiperazyny otrzymuje się 15,8 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny, której dwuchlorowodorek topi się ostro w temperaturze 195°C. Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 250°C.

2 g otrzymanego 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny z 10 cm³ jodku metylowego. Produkt zagęszcza się, rozpuszcza w wodzie, przesącza, suszy pod próżnią i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 2 g dwujodometylanu 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny topiącego się ostro w temperaturze 266°C. 1,6 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 0,8 g 8-chloroteofiliny i 2,5 cm³ metanolu. Następnie dodaje się 5 cm³ metanolu i 1 cm³ wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 1/2 godziny. Pozostałość nierozpuszczalną odsącza się na gorąco. Roztwór alkoholowy krystalizuje przy oziębianiu. Odsącza się kryształy, przemywa alkoholem i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 8-chloroteofilinian 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 175°C.

Przykład XVI. Z 20 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propyłu i 13,5 g 1-metylopiperazyny postępując jak w przykładzie XIV otrzymuje się 16 g dwumaleinianu 31-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 228°C.

Postępując jak w przykładzie XV, lecz stosując jodek etylowy zamiast metylowego, otrzymuje się dwujodoetylan 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 233°C.

Przykład XVII. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 11,7 g 3-chloro-10-(3'-chloropropilo)-fenotiazyny i 20 g 1-etylopiperazyny, otrzymuje się 10,6 g 3-chloro-10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-propilo]-fenotiazyny w postaci lepkiej żywicy.

Po zadaniu zasady alkoholem i eterem nasyconym chlorowodorek otrzymuje się dwuchloro-

woderek, który przekrystalizowuje się z alkoholu absolutnego biorąc na 1 g 25 cm³ alkoholu. Dwuchlorowoderek ma temperaturę topnienia 220°C (ostry punkt topnienia), a pikrynian — 265°C.

1,2 g otrzymanej 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 10 cm³ jodku etylowego. Odparowuje się na łaźni i otrzymaną żywicę rozpuszcza w 10 cm³ wody. Przez oziębienie otrzymuje się 1,5 g kryształów, które przekrystalizowuje się 25 cm³ 80%-owego etanolu. Otrzymuje się 0,8 g dwujodoetylanu 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 260°C.

3,4 g 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 4 g kwasu teofilinooctowego i 15 cm³ etanolu, następnie oddestylowuje alkohol pod próżnią i pozostałość suszy w próżni w obecności kwasu siarkowego. Otrzymuje się 7,4 g dwuteofilinooctanu 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny niezbyt czystego, rozpuszczalnego w wodzie, topiącego się ostro w temperaturze 100°C.

2 g 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 1,6 g 8-chloroteofiliny w 9 cm³ metyleketonu i 1 cm³ wody. Roztwór zagęszcza się, a następnie rozpuszcza w 10 cm³ etanolu. Roztwór krystalizuje powoli. Otrzymuje się 2,3 g dwu-8-chloroteofilinianu 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny, o ostrej temperaturze topnienia 185°C.

2 g 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny z 3 g jodku metylowego i 10 cm³ acetonu. Mieszaninę zagęszcza się, rozpuszcza w wodzie, sączy, suszy pod próżnią w temperaturze 20°C i przekrystalizowuje z 10 cm³ metanolu. Otrzymuje się 0,6 g dwujodometylanu 3-chloro-10- [3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny, topiącego się ostro w temperaturze 260—265°C.

Przykład XVIII. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 12,4 g 3-chloro-10-(2'-chloropropylo)- fenotiazyny i 22,8 g 1-etylo- piperazyny otrzymuje się 8,3 g 3-chloro-10- [2'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny w postaci lepkiej żywicy. Pikrynian tej zasady topi się ostro w temperaturze 254°C.

Przykład XIX. Postępując jak w przykładzie XI, lecz wychodząc z 6,2 g 3-chloro-10-

(2'-chloropropylo)-fenotiazyny otrzymuje się 3,4 g chlorowodorku 3-chloro-10- [2'-(4"-fenylo-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny topiącej się w temperaturze 225°C.

Przykład XX. Mieszaninę 6,65 g fenotiazyny, 2 g amidku sodowego 85%-owego i 40 cm³ ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 11 g 1-(2'-fenyloalkilo)- 4-(3'-chloropropylo)- piperazyny i ogrzewa dalej w ciągu 4 godzin. Produkt rozpuszcza w 80 cm³ wody i dekantuje warstwę ksylenową, którą zadaje się 90 cm³ n HCl. Chlorowoderek 10-[3'-(4"- (2"- fenyoallilo)-1"-piperazynylo)-propylo]- fenotiazyny wytrąca się w postaci oleju. Zasadę otrzymuje się przez dodanie 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (4 = 1,33) i 25 cm³ alkoholu etylowego. Zasadę tę wyciąga się dwukrotnie 80 cm³ eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odpędza eter na łaźni. Otrzymuje się w ten sposób 14 g 10-[3'—[4"- (2"-fenyoallilo)-1"-piperazynylo]-propylo]- fenotiazyny, którą oczyszcza się za pośrednictwem szczawianu w acetonie. Chlorowoderek oczyszczonej zasady topi się w temperaturze 200—202°C.

Użyta 1-(2'-fenyoallilo)- 4- (3'-chloropropylo)-piperazynę otrzymuje się działaniem 1-chloro-3-bromopropanu na 1-(2'-fenyoallilo)- piperazynę w eterze.

Przykład XXI. Mieszaninę 7,6 g fenotiazyny, 4,5 g 85%-owego amidku sodowego i 150 cm³ bezwodnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie oziębia się do około 30°C i dodaje 15 g bromowodorku 1-(4'- bromobutylo)- 4-etylo-piperazyny. Mieszaninę ogrzewa się stopniowo w dalszym ciągu pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 8 godzin. Nadmiar amidku sodowego rozkłada się po oziębieniu za pomocą 20 cm³ wody i warstwę ksylenową wyciąga dwukrotnie po 50 cm³ n HCl. Wyciągi kwasu solnego alkalizuje się 15 cm³ roztworu ługu sodowego (d = 1,33); zasadę wydzieloną w postaci oleju wyciąga się trzykrotnie 100 cm³ eteru; po wysuszeniu nad siarczanem sodowym oddestylowuje się eter pod ciśnieniem atmosferycznym i pozostałość destyluje pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 5,5 g 10-[4'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-butylo]-fenotiazyny wrzającej w temperaturze 210—215°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg. Jej dwuchlorowoderek topi się w temperaturze 218—220°C.

Bromowoderek 1-(4'-bromobutylo)- 4-etylo-piperazyny będący substancją wyjściową w powyższym sposobie otrzymuje się przez bromowanie bromkiem tionyłu w chloroformie 1-(4'-

hydroksybutylo)-4-etylopiperazyny wrzącej w temperaturze 110—115°C pod ciśnieniem 10,3 mm Hg, przy czym tę ostatnią otrzymuje się przez ogrzewanie do 100°C w ciągu 10 godzin 1 mola 4-chlorobutanolu z 2 molami 1-etylopiperazyny.

Przykład XXII. Postępując jak w przykładzie XII, lecz stosując 3-chlorofenotiazynę i 1-(2'-chloroetylo)-4-etylopiperazynę otrzymuje się dwuchlorowodorek 10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o temperaturze topnienia 228—230°C.

1,7 g 3-chloro-10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną z 10 cm³ jodku metylowego. Nadmiar jodku oddestylowuje się. Utworzoną żywicę rozpuszcza się w 20 cm³ wody, odbarwia węglem, odparowuje pod próżnią w temperaturze 20°C i przekrystalizowuje z 12 cm³ 80%-owego etanolu. Otrzymany dwujodometylan 3-chloro-10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny topi się ostro w temperaturze 262°C.

Przykład XXIII. 7 g 3-chlorofenotiazyny ładuje się 1,4 g amidku sodowego w 50 cm³ ksylenu, następnie dodaje w ciągu 10 minut 7 g 1-(2'-chloroetylo)-4-butylopiperazyny w 30 cm³ ksylenu. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Postępując w sposób zwykły otrzymuje się 11,9 g dwuchlorowodoru 3-chloro-10-[2'-(4"-butylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 208°C.

Dwuchlorowodorek 1-(2'-chloroetylo)-4-butylopiperazyny o ostrej temperaturze topnienia 245°C otrzymuje się działaniem chloroku tionylu w chloroformie na związek wodorotlenowy.

1-(2'-hydroksyetylo)-4-butylopiperazynę wrzącą w temperaturze 98—100°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu 2 godzin na łaźni 1-(2'-hydroksyetylo)-piperazynę z p-toluenosulfonianem normalnego butylu i następnie traktowanie wodorotlenkiem sodowym, chloroformem i destylacją.

Przykład XXIV. Do roztworu 44 g 3-chloro-fenotiazyny w 250 cm³ toluenu dodaje się w temperaturze 120°C 8,2 g amidku sodowego, następnie wlewa po trochu w ciągu 40 minut 37 g 1-(3'-chloropropilo)-4-metylopiperazyny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut, oziębia, rozpuszcza w 200 cm³ wody, zakwasza 40 cm³ kwasu solnego (d = 1,19), oddziela warstwę organiczną i przemywa warstwą wodną 200 cm³ eteru. Następnie alkalizuje się warstwę wodną 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i wyciąga 300 cm³

eteru. Wyciąg eterowy suszy nad siarczanem sodowym, odpędza eter i destyluje. W ten sposób otrzymuje 57 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, wrzącej w temperaturze 260—275°C pod ciśnieniem 2 mm Hg; jej chlorowodorek topi się w temperaturze około 200—210°C.

6,9 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 8,75 g kwasu teobrominooctowego i 20 cm³ etanolu. Oddestylowuje się alkohol pod próżnią i suszy pozostałość w próżni w obecności kwasu siarkowego. Otrzymuje się 15,5 g dwuteobrominooctanu 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, rozpuszczalnego w wodzie o ostrej temperaturze topnienia około 130°C.

1-(3'-chloropropilo)-4-metylopiperazynę o temperaturze wrzenia 82—83°C pod ciśnieniem 3 mm Hg można wytworzyć na przykład działaniem 1-chloro-3-bromopropanu na 4-metylopiperazynę.

Przykład XXV. Do roztworu 23,4 g 3-chlorofenotiazyny w 300 cm³ toluenu, ogrzanego do temperatury 80°C, dodaje się 12,9 amidku sodowego i ogrzewa prawie do wrzenia (110°C). Następnie dodaje się po trochu w ciągu 1 godziny 27,5 g dwuchlorowodoru 1-(3'-chloropropilo)-4-metylopiperazyny. Po ukończeniu dodawania ogrzewa się dalej w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody i zakwasza wobec czerwieni Kongo 30 cm³ kwasu solnego (d = 1,19). Warstwę toluenową oddziela się, a roztwór wodny przemywa 250 cm³ eteru, a następnie alkalizuje wobec fenoloftaleiny 35 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Zasadę wyciąga się eterem, oddziela, odpędza eter i destyluje pozostałość. W ten sposób otrzymuje się 27,3 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, której dwuchlorowodorek topi się w temperaturze około 195°C.

Postępując jak w przykładzie XXIV z 5 g 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, 6,3 g kwasu teofilinooctowego i 20 cm³ etanolu otrzymuje się 11,2 g dwuteofilinooctanu 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny niezbyt czystej, rozpuszczalnej w wodzie, o ostrej temperaturze topnienia 100°C.

Przykład XXVI. 8 g 3-chlorofenotiazyny, 35 cm³ bezwodnego ksylenu i 1,52 g 95%-owego amidku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2 godziny.

Do otrzymanej w ten sposób wrzącej zawiesiny pochodnej 3-chlorofenotiazyny zawierającej sól wlewa się w ciągu 15 minut roztwór 9 g 1-(3'-chloropropyl)-4-butylopiperazyny w 18 cm³ bezwodnego ksyleny i kontynuuje ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godziny.

Nadmiar amidku sodowego rozkłada się za pomocą 30 cm³ wody, dekantuje warstwę wodną, a warstwę ksylenową dwukrotnie wyciąga 50 cm³ mniej więcej normalnego kwasu solnego. Wyciągi kwasu solnego alkalinizuje się 15 cm³ roztworu ługu sodowego ($d = 1,33$); zasadę wydzieloną w postaci oleju wyciąga się trzykrotnie 80 cm³ eteru; po wysuszeniu nad siarczanem sodowym oddestylowuje się eter pod ciśnieniem atmosferycznym i pozostałość destyluje. W ten sposób otrzymuje się 9,43 g 3-chloro-10-[3'-(4"-butylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny wrzącej w temperaturze 237—246°C pod ciśnieniem 0,6 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się ostro w temperaturze 232—234°C.

1-(3'-chloropropyl)-4-butylopiperazynę stanowiącą substancję wyjściową w sposobie powyższym otrzymuje się działaniem 1-chloro-3-bromopropanu na 1-butylopiperazynę w eterze pod chłodnicą zwrotną; wrze ona w temperaturze 85—87°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg.

Przykład XXVII. Postępując jak w przykładzie XII, lecz używając 1-chlorofenotiazynę i 1-(2'-chloroetylo)-4-etylopiperazynę otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-chloro-10-[2'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 238—240°C.

Przykład XXVIII. Postępując jak w przykładzie XXVI lecz wychodząc z 1-chlorofenotiazyny i 1-(3'-chloropropyl)-4-etylopiperazyny otrzymuje się 1-chloro-10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazynę wrzącą w temperaturze 213—230°C pod ciśnieniem 2,25 mm Hg, z wydajnością 55%. Jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 200—202°C.

Przykład XXIX. Postępując jak w przykładzie XXVI, lecz wychodząc z 1-chlorofenotiazyny otrzymuje się 1-chloro-10-[3'-(4"-butylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazynę wrzącą w temperaturze 236—245°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg z wydajnością 71%. Jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 255—256°C.

Przykład XXX. Postępując jak w przykładzie XXI, lecz wychodząc z 1-chlorofenotiazyny otrzymuje się z wydajnością 40% 1-chloro-10-[4'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-butylo]-fenotiazynę wrzącą w temperaturze 180—210°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg. Jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 225—230°C.

Przykład XXXI. 21,3 g 3-metylofenotiazyny, 4,5 amidku sodowego i 180 cm³ ksyleny ogrzewa się do wrzenia. Następnie dodaje się 22,9 g 1-(3'-chloropropyl)-4-etylo-piperazyny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Produkt rozpuszcza się w wodzie i roztwór ksylenowy wyciąga 2 n HCl. Warstwę wodną alkalinizuje się a następnie wyciąga eterem; wyciąg eterowy suszy się, eter odpędza i pozostałość destyluje. W ten sposób otrzymuje się 30 g 3-metylo-10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny wrzącej w temperaturze 233—235°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg; jej chlorowodorek topi się w temperaturze 242—244°C.

1-(3'-chloropropyl)-4-etylopiperazynę wrzącą w temperaturze 83—84°C pod ciśnieniem 1 mm Hg można wytworzyć na przykład działając 1-chloro-3-bromopropanem na 1-etylopiperazynę.

Przykład XXXII. Postępując jak w przykładzie XXVI, lecz wychodząc z 12 g 3-metoksyfenotiazyny i 11,5 g 1-(3'-chloropropyl)-4-etylopiperazyny otrzymuje się 12,5 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, wrzącej w temperaturze 238—243°C pod ciśnieniem 0,7 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 229°C.

Przykład XXXIII. Postępując jak w przykładzie XXVI, lecz wychodząc z 3-metoksyfenotiazyny otrzymuje się 3-metoksy-10-[3'-(4"-butylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazynę, wrzącą w temperaturze 230—243°C pod ciśnieniem 0,35 mm Hg, z wydajnością 56%. Jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 252—254°C.

Przykład XXXIV. Do roztworu 5,5 g 1-fenylofenotiazyny w 55 cm³ ksyleny ogrzanego do temperatury około 100°C dodaje się 0,9 g amidku sodowego. Następnie ogrzewa się do temperatury zbliżonej do wrzenia (120—130°C), i dodaje powoli roztworu 3,9 g 1-(3'-chloropropyl)-4-metylopiperazyny w 8 cm³ ksyleny. Po dodaniu kontynuuje się ogrzewanie w ciągu 1½ godziny. Po oziębieniu dodaje się 55 cm³ wody, a następnie zakwasza się wobec czerwieni Kongo 6 cm³ kwasu solnego ($d = 1,19$). Warstwę organiczną oddziela się. Roztwór wodny przemywa się 50 cm³ eteru, następnie alkalinizuje wobec fenolofaleiny 6,5 cm³ roztworu ługu sodowego ($d = 1,33$).

Wydzieloną zasadę wyciąga się trzykrotnie 150 cm³ eteru. Eter odpędza się a pozostałość destyluje w próżni. W ten sposób otrzymuje się 5,2 g 1-fenylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny wrzącej w temperatu-

rze 275—285°C pod ciśnieniem 1 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze około 210°C.

Przykład XXXV. Postępując jak w przykładzie XXXIV lecz wychodząc z 27 g 3-metylofenotiazyny otrzymuje się 40 g 3-metylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, wrzającej w temperaturze 230—245°C pod ciśnieniem 0,9 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze około 200°C.

Przykład XXXVI. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz wychodząc z 23,4 g 3-metoksyfenotiazyny otrzymuje się 28 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, wrzającej w temperaturze 245—255°C pod ciśnieniem 1 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze około 225°C.

Przykład XXXVII. Postępując jak w przykładzie XXXIV, lecz wychodząc z 20 g 3-fenylfenotiazyny, 200 cm³ ksylenu, 3,1 g amidku sodowego i 14 g 1-(3'-chloropropylo)-4-metylopiperazyny otrzymuje się 25 g 3-fenyl-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny, wrzającej w temperaturze 275—285°C pod ciśnieniem 0,9 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze około 220°C.

Przykład XXXVIII. Postępując jak w przykładzie XXVI, lecz wychodząc z 22,7 g 2,3-dwumetylofenotiazyny, 5 g 85%-owego amidku sodowego, 210 cm³ ksylenu i 19,4 g 1-(3'-chloropropylo)-4-metylopiperazyny w 50 cm³ ksylenu otrzymuje się 24,75 g 2,3-dwumetylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny wrzającej w temperaturze 215—225°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg; jej dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 238°C.

2,3-dwumetylofenotiazynę (o ostrej temperaturze topnienia 204°C) stanowiącą produkt wyjściowy otrzymuje się działaniem siarki na 3,4-dwumetylo-dwufenyloaminę w obecności jodu.

Przykład XXXIX. Mieszając 9,3 g 10-[2'-(1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny z 9,6 g p-toluenosulfonianu n-propylo, 2,4 g bezwodnego węglanu sodowego i 15 cm³ absolutnego alkoholu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po 6 godzinach ogrzewania destyluje się alkohol, następnie traktuje 45 cm³ normalnego wodorotlenku sodowego i 100 cm³ eteru. Roztwór dekantuje się i przemywa 60 cm³ eteru. Roztwory eterowe traktuje się 50 cm³ n HCl. Kwaśny roztwór wstrząsa się z 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 2 razy z 50 cm³ eteru, po czym suszy się i odparowuje. Otrzy-

muje się 6 g zasady. Chlorowodorek wytwarza się w środowisku eter-alkohol. Otrzymuje się 7,7 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(4"-propylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny, który przekryształizowany z 5 części alkoholu topi się ostro w temperaturze 240°C.

Przykład XL. 6,2 g 10-[2'-(1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny, 6,9 g p-toluenosulfonianu n-butylo, 1,6 g bezwodnego węglanu sodowego i 10 cm³ etanolu ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt traktuje się 30 cm³ normalnego wodorotlenku sodowego i 2 razy po 50 cm³ eteru. Roztwór eterowy wyciąga się dwukrotnie 20 cm³ n HCl. Warstwę kwaśną traktuje się 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i wyciąga dwukrotnie 50 cm³ eteru. Po odprowadzeniu traktuje się zasadą alkoholem i eterem zawierającym chlorowódor. Otrzymuje się 4,5 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(4"-butylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 226°C.

Przykład XLI. 0,4 g 3-chloro-10-[3'-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 20°C, w ciągu jednej godziny za pomocą 0,3 g 30%-owego formaldehydu i 10 cm³ kwasu octowego w obecności 0,2 platyny Adams'a uprzednio zredukowanej. Produkt odsącza się i przemywa czterokrotnie 10 cm³ wody. Następnie alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i wyciąga trzykrotnie 25 cm³ eteru i trzykrotnie 25 cm³ chloroformu, po czym suszy się, oddestylowuje rozpuszczalniki i wytwarza przez traktowanie eterem zawierającym chlorowódor, dwuchlorowodorek 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 195—200°C.

Przykład XLII. Roztwór 1,5 g 10-[2'-(4"-propionylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny w 8 cm³ czterohydrofuranu dodaje się w ciągu 15 minut do eterowego 2%-owego roztworu wodoru litoglinowego. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 6 godzin, po czym odstawia się go na noc. Następnie traktuje się kolejno 0,25 cm³ wody, 0,25 cm³ 15%-owej sody, 7 cm³ wody i 20 cm³ chloroformu. Osad odsącza się i przemywa 5 razy 5 cm³ chloroformu. Suszy nad siarczanem sodowym. Wreszcie odparowuje się i po dodaniu eteru zawierającego chlorowódor otrzymuje się 1,5 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(4"-propylo-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 240°C, jak w przykładzie XXXIX.

Chlorowodorek 10-[2'-(4"-propionylo-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze 165°C otrzymuje się działaniem chlorku propionylu na 10-(2'-piperazynyloetylo)-fenotiazynę w obecności pirydyny.

Przykład XLIII. W ciągu $\frac{1}{2}$ godziny dodaje się roztwór 0,6 g 3-chloro-10-[3'-(4"-acetylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny w 8 cm³ czterohydrofuranu do 10 cm³ eterowego 2%-owego roztworu wodorotlenku litoglinowego. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 7 godzin. Postępując jak zwykle otrzymuje się dwuchlorowodorek 3-chloro-10-[3'-(4"-etylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 220–225°C.

Chlorowodorek 3-chloro-10-[3'-(4"-acetylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 215°C otrzymuje się działaniem chlorku acetylu i pirydyny na 3-chloro-10-[3'-(1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazynę.

Przykład XLIV. 1,8 g chlorowodoru 3-chloro-10-[dwu(2"-chloroetylo)-3'-aminopropylo]-fenotiazyny ogrzewa się w rurze zatopionej w temperaturze 140°C w ciągu 4 godzin z 9 cm³ wodnego roztworu metyloaminy zawierającego 290 g na 1 litr. Zawartość rury traktuje się 40 cm³ chloroformu. Warstwę wodną dekantuje się a warstwę chloroformową wstrząsa się z 15 cm³, a następnie z 2 cm³ n HCl. Warstwę wodną traktuje się 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 20 cm³ chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1,5 g zasady, do której dodaje się roztworu 1 g kwasu maleinowego w 5 cm³ etanolu. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się dwumaleinian 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 228°C.

Przykład XLV. 0,4 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(4"-benzylo-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny uwodornia się w 7 cm³ kwasu octowego za pomocą 0,5 g palladu na węglu aktywnym (10% Pd), w temperaturze 20°C, pod zwykłym ciśnieniem. Uwodornianie jest zakończone po 2 godzinach. Produkt odsącza się, przemywa wodą zalkalizowaną stężonym roztworem wodorotlenku sodowego i wyciąga się zasadę 4 razy po 10 cm³ eteru. Przez traktowanie eterem zawierającym chlorowodor otrzymuje się 0,2 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu z alkoholu absolutnego wykazuje temperaturę topnienia 260°C.

Przykład XLVI. 1,15 g chlorowodoru 10-[2'-(4"-fenylo-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny w 20 cm³ dwumetyloformanidu i 2 cm³ kwasu solnego (d = 1,19) traktuje się mieszając w temperaturze poniżej 0°C roztworem 0,2 g azotynu sodowego rozpuszczonego w 2 cm³ wody. Po godzinie dodaje się 3 cm³ roztworu dwusiarczanu sodowego (d = 1,33) i odstawia na noc. Następnie traktuje się 6 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 20 cm³ wody, po czym wytrząsa się dwukrotnie z 25 cm³ chloroformu. Przez dodanie eteru zawierającego chlorowodor otrzymuje się 0,9 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 260°C.

Przykład XLVII. 1, g 10-[2'-(4"-karboetoksy-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin z 15 cm³ alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego (250 g w 1 litrze). Roztwór zagęszcza się i traktuje 5 cm³ wody i 4 razy 10 cm³ eteru. Po dodaniu eteru zawierającego chlorowodor otrzymuje się 0,7 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu z alkoholu wykazuje ostrą temperaturę topnienia 260°C.

10-[2'-(4"-karboetoksy-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazynę można otrzymać ogrzewając w ciągu 4 godzin w temperaturze 195°C — 10,5 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny z 31,6 g 1-karboetoksy-piperazyny. Produkt traktuje się 30 cm³ wody i dwukrotnie 20 cm³ eteru. Roztwór eterowy wstrząsa się z 35 cm³ 10%-owego kwasu solnego. Traktując wodorotlenkiem sodowym 1 eterem wydziela się 16,5 g 10-[2'-(4"-karboetoksy-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 95°C.

Przykład XLVIII. 0,3 g chlorowodoru 10-[2'-(4"-dwuetylokarbamyl-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin z 7 cm³ kwasu solnego (d = 1,19). Do produktu dodaje się 20 cm³ wody, odsącza część nierozpuszczalną i traktuje przesącz 8 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Następnie wyciąga się dwukrotnie 20 cm³ chloroformu, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i traktując eterem zawierającym chlorowodor otrzymuje 0,15 g dwuchlorowodoru 10-[2'-(1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topi się ostro w temperaturze 260°C.

10-[2'-(4"-dwuetylokarbamyl-1"-piperazynylo)-etylo]-fenotiazynę można otrzymać przez

ogrzewanie w ciągu 5 godzin w temperaturze 200°C — 5,2 g 10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny z 18,5 g 1-dwuetylokarbamylpiperazyny. Po zwykłym potraktowaniu otrzymuje się 6 g chlorowodoru 10-[2'-(4"-dwuetylokarbamyl-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 182—184°C.

W ten sam sposób można też traktować następujące pochodne: chlorowodorek 10-[2'-(4"-dwumetylokarbamyl-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 215°C, 10-[2'-(4"-fenylokarbamyl-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazynę o ostrej temperaturze topnienia 160°C, chlorowodorek 10-[2'-(4"-karbamyl-1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny o ostrej temperaturze topnienia 180°C.

Przykład XLIX. 29,6 g 3-chloro-10-(2'-chloroetylo)-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin z 26 g bezwodnej piperazyny i 30 cm³ metanolu. Produkt traktuje się 100 cm³ chloroformu i 100 cm³ wody, sączy i warstwę chloroformową wstrząsa ze 100 cm³ 10%-owego kwasu solnego. Do warstwy wodnej dodaje się 40 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się dwukrotnie 50 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 27,7 g surowej zasady. Rozcieńcza się ją 200 cm³ octanu etylowego i dodaje ciepłego roztworu 20,8 g kwasu maleinowego w 600 cm³ octanu etylowego. Otrzymuje się maleinian, który przekształca się z 1200 cm³ etanolu. Otrzymuje się 34,8 g dwumaleinianu 3-chloro-10-[2'-(1"-piperazylo)-etylo]-fenotiazyny topiącego się w temperaturze 195°C.

Przykład L. 5,7 g 3-etylofenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 3,6 g amidku sodowego w 150 cm³ ksylenu. W ciągu kwadransa dodaje się 7,5 g dwuchlorowodoru 1-metylo-4-(3'-chloropropyl)-piperazyny i kontynuuje ogrzewanie pod chłodnicą w ciągu 6 godzin. Do produktu dodaje się 100 cm³ wody i warstwę ksylenową wstrząsa się z 50 cm³ a następnie z 25 cm³ 7%-owego kwasu solnego. Do warstwy wodnej dodaje się 25 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$), po czym zasadę wyciąga się 2 razy 25 cm³ eteru. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 9 g surowej zasady. Traktując ją ciepłym roztworem 5,8 g kwasu maleinowego w 150 cm³ octanu etylowego otrzymuje się 12 dwumaleinianu 3-etylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazylo)-propyl]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 200°C, który można przekształcić z wody.

Przykład LI. 6,9 g 2,5-dwuetylopiperazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin z 8,9 g p-toluensulfonianu 3-chloro-10-(3'-hydroksypropyl)-fenotiazyny i 10 cm³ metanolu. Produkt traktuje się 100 cm³ chloroformu i 100 cm³ wody. Warstwę chloroformową wstrząsa się z 25 cm³ 10%-owego HCl. Warstwę wodną odsąca się i dodaje do niej 10 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się trzykrotnie 25 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 4 g surowej zasady. Traktując ją eterem zawierającym suchy chlorowódor otrzymuje się 2,7 g dwuchlorowodoru 3-chloro-10-[3'-(2",5"-dwumetylo-1"-piperazylo)-propyl]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 195°C.

Przykład LII. Mieszaninę 13,8 g 10-(2'-chloropropyl)-fenotiazyny z 13 g bezwodnej piperazyny, ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 60°C w ciągu 7 godzin. Produkt traktuje się 40 cm³ wody i 60 cm³ chloroformu, po czym warstwę chloroformową wstrząsa się z 40 cm³ 10%-owego HCl. Warstwę wodną odsąca się i dodaje do niej 30 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się dwukrotnie 20 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 5,9 g surowej zasady. Traktując ją 4,2 g kwasu maleinowego w 50 cm³ octanu etylowego otrzymuje się 8,1 g dwumaleinianu 10-[2'-(1"-piperazylo)-propyl]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 160°C i dającego się przekształcić z etanolu.

Przykład LIII. 7,5 g 10-(3'-chloropropyl)-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5½ godzin z 7 g bezwodnej piperazyny w 10 cm³ metanolu. Do produktu dodaje się 30 cm³ wody i 2 razy po 20 cm³ chloroformu. Warstwę chloroformową wstrząsa się z 20 cm³ 9%-owego HCl, alkalizuje 10 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) i wyciąga zasadę dwukrotnie 20 cm³ chloroformu.

Przez odparowanie otrzymuje się 6,7 g zasady, którą traktuje się 6 g kwasu maleinowego i 150 cm³ octanu etylowego. Otrzymuje się 7,7 g dwumaleinianu 10-[3'-(1"-piperazylo)-propyl]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 185°C.

Przykład LIV. 8 g fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 1,8 g amidku sodowego w 100 cm³ ksylenu. Do roztworu dodaje się po kropli w ciągu 2 godzin roztworu 8,5 g 1-(3'-chloropropyl)-4-metylopiperazyny w 20 cm³ ksylenu, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Produkt zadaje się 100 cm³ wody, a następnie

100 cm³ eteru. Warstwę eterowo-ksylenową wstrząsa się z 60 cm³ i dwukrotnie z 20 cm³ 7%-owego HCl. Roztwór alkaliczuje się 40 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i wyciąga zasadę trzykrotnie 50 cm³ eteru.

Przez odparowanie otrzymuje się 13 g zasady, którą traktuje się 9 g kwasu maleinowego i 230 cm³ octanu etylowego. Surowy maleinian przekrystalizowuje się z 750 cm³ wrzącej wody. Otrzymuje się 15 dwumaleinianu 10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 210°C.

10 g 10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 30 cm³ metanolu i 30 cm³ jodku metylowego. Otrzymane kryształy odsącza się i przemywa dwukrotnie 25 cm³ acetonu. Następnie przekrystalizowuje się je z 350 cm³ 96%-owego metanolu. Otrzymuje się 11,5 g dwujodometylanu 10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-propylo]-fenotiazyny, topiącego się w temperaturze 256°C. Odpowiedni dwupikrynian topi się w temperaturze 268°C. (blok Maquenne'a).

Przykład LV. 11,7 g 3-chlorofenotiazyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin wstrząsając z 2,7 g amidku sodowego w 50 cm³ ksylenu. W ciągu 40 minut dodaje się roztworu 10 g 1-chloro-2-metylo-3-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-propanu w 30 cm³ ksylenu, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Do produktu dodaje się 50 cm³ wody i 50 cm³ eteru, dekantuje warstwę wodną i wstrząsa warstwę organiczną dwukrotnie z 25 cm³ 10%-owego HCl. Do oddekantowanej kwaśnej warstwy wodnej dodaje się 25 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się dwukrotnie 25 cm³ chloroformu, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje.

Traktując zasadę ciepłym roztworem 11 g kwasu maleinowego w 440 cm³ octanu etylowego, otrzymuje się 18 g kwaśnego dwumaleinianu 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny, który po przekrystalizowaniu z etanolu rozcieńczonego 25% wody topi się w temperaturze 230°C. Odpowiedni dwupikrynian topi się w temperaturze 268°C.

Przykład LVI. Postępując jak w poprzednim przykładzie z 10,6 g 3-metylofenotiazyny i 10 g 1-chloro-2-metylo-3-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-propanu, otrzymuje się 10 g 3-metylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny, destylującej w temperaturze 230–235°C pod ciśnieniem 2 mm Hg. Dwumaleinian tej zasady przekrystalizowany z 90%-owego etanolu topi się w temperaturze 204°C.

Przykład LVII. Postępując jak w poprzednich przykładach z 11,3 g 3-etylofenotiazyny i 10 g 1-chloro-2-metylo-3-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-propanu otrzymuje się 8,5 g 3-etylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny, destylującej w temperaturze 230–235°C pod ciśnieniem 1 mm Hg. Dwumaleinian tej zasady przekrystalizowany z 90%-owego etanolu topi się w temperaturze 202°C.

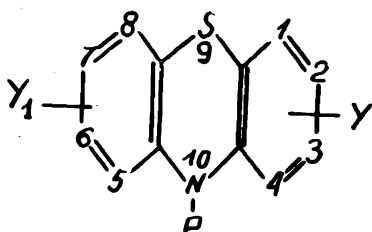
Przykład LVIII. Postępując jak w poprzednich przykładach z 11,4 g 3-metoksyfenotiazyny i 10 g 1-chloro-2-metylo-3-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-propanu otrzymuje się 9 g 3-metoksy-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny, destylującej w temperaturze 230°C pod ciśnieniem 2,5 mm Hg. Dwumaleinian tej zasady przekrystalizowany z etanolu topi się w temperaturze 193°C.

Przykład LIX. Mieszaninę 5,8 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-2-metylo-1-propylo o temperaturze topnienia 100°C i 4,4 g 1-etylopiperazyny ogrzewa się w temperaturze 160° w ciągu 8 godzin. Do produktu dodaje się 25 cm³ wody i 40 cm³ eteru. Eter wstrząsa się z 20 cm³ 10%-owego HCl, po czym dekantuje się. Następnie do kwaśnej warstwy wodnej dodaje się 10 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się dwukrotnie 20 cm³ eteru, suszy, odparowuje i wytwarza dwumaleinian traktując 3 g kwasu maleinowego w 60 cm³ octanu etylowego. Otrzymuje się 7 g kwaśnego dwumaleinianu 3-chloro-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny topiącego się po przekrystalizowaniu z wody w temperaturze 200°C.

Przykład LX. Mieszaninę 5,9 g p-toluenosulfonianu 3-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-2-metylo-1-propylo, topiącego się w temperaturze 100°C i 3,3 g bezwodnej piperazyny w 8 cm³ propanolu, ogrzewa się w temperaturze 120°C w ciągu 7 godzin. Do produktu dodaje się 50 cm³ eteru i 20 cm³ 8%-owego ługu sodowego. Warstwę eterową wstrząsa się z 20 cm³ 10%-owego HCl, po czym dekantuje się. Następnie do kwaśnej warstwy wodnej dodaje się 10 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Zasadę wyciąga się dwukrotnie 25 cm³ eteru, suszy, odparowuje i wytwarza dwumaleinian traktując 2,5 g kwasu maleinowego w 50 cm³ octanu etylowego. Otrzymuje się 6 g kwaśnego dwumaleinianu 3-chloro-10-[3'-(1"-piperazynylo)-2'-metylo-1'-propylo]-fenotiazyny, topiącego się po przekrystalizowaniu z 90%-owego metanolu w temperaturze 222°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, znamienny tym, że poddaje się reakcji pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym

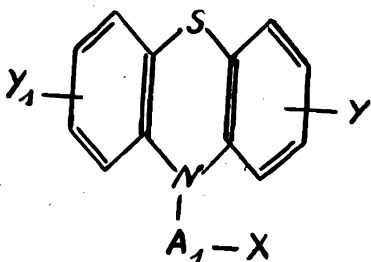


ze związkiem Q, przy czym grupa P i związek Q są tego rodzaju, że w wyniku reakcji w położenie 10 pierścienia fenotiazyny zostaje wprowadzony podstawnik o wzorze ogólnym



w którym A_1 oznacza dwuwartościowy nasycony alifatyczny rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2—6 atomów węgla lub dwuwartościową grupę, dającą się przekształcić w taki rodnik przez redukcję, Y i Y_1 oznaczają atom wodoru lub chlorowca, albo niższą grupę alkilową, alkoksy, aryłową lub aryloksy, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, aryłową albo aralifatyczną lub grupę dającą się w nie przekształcić, po czym o ile obecne są wspomniane grupy dające się przekształcić, przeprowadza się je w żądany końcowy atom i(lub) grupę.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji fenotiazynę o wzorze ogólnym:

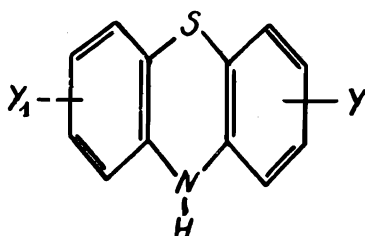


z pochodną piperazyny o wzorze ogólnym:

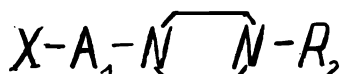


przy czym X oznacza resztę estru zdolnego do reakcji.

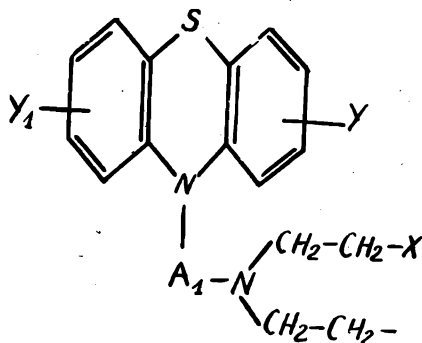
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji fenotiazynę o wzorze ogólnym:



z pochodną piperazyny o wzorze ogólnym:

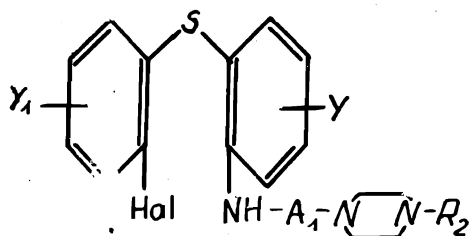


4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania związków, w których pierścień piperazynowy nie posiada podstawnika przy atomie węgla, poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym:



z aminą o wzorze R_2NH_2 .

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności alkalicznego środka kondensującego.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako alkaliczne środki kondensujące stosuje się metal alkaliczny lub jego związki takie jak wodorotlenek, wodorek, amidek lub alkohol.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pochodną siarczku dwufenylowego o wzorze ogólnym:



w którym Hal oznacza atom chlorowca a pozostałe symbole mają znaczenie powyżej podane, poddaje się cyklizacji, po czym ewentualnie jedną lub obydwie grupy A_1 i R_2 przekształca się w żądany końcowy atom i(lub) grupę.

8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że cyklizację przeprowadza się w rozpuszczalniku rodzaju podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych w obecności alkalicznego środka kondensującego.
9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że jako środek kondensujący stosuje się wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego.
10. Sposób według zastrz. 7—9, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora wiążącego chlorowcowodór jak sproszkowana miedź.

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