

Opublikowano dnia 14 marca 1960 r.



COA 93/14

## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 42849

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

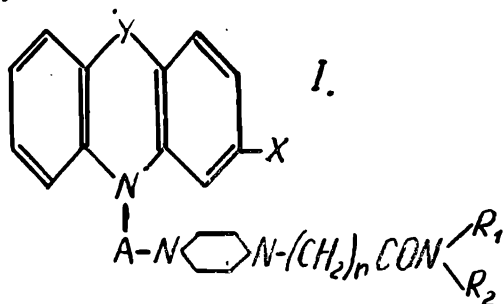
Patent trwa od dnia 20 listopada 1957 r.

Pierwszeństwo: 15 stycznia 1957 r. dla zastrz. 1—9;

15 marca 1957 r. dla zastrz. 11;

25 września 1957 r. dla zastrz. 10 i 12 (Francja).

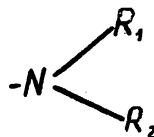
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze:



ich soli i czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

We wzorze (I) A oznacza nasyconą dwuwartościową resztę węglowodorową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 2 — 4 atomów węgla, Y oznacza atom siarki albo resztę

-SO- lub -SO<sub>2</sub>-, X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy, alkoksylowy, acylowy lub karbalkoksylowy niższy, cyjanowy, metylotio, metanosulfonylowy lub dwumetylo-sulfamidowy, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru niższe reszty alkilowe albo rodniki benzyłowy lub cykloheksylowy, przy czym grupa

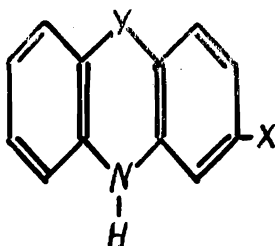


może też oznaczać rodnik pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, a n może mieć wartość 1 lub 2. Przez rodnik „niższy” należy rozumieć rodnik o 1 — 4 atomach węgla.

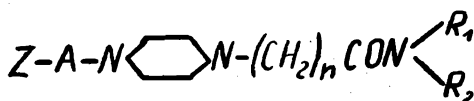
Nowe pochodne fenotiazyny otrzymuje się według wynalazku jednym z następujących sposobów:

1. Sposób kondensacji w następujących odmianach:

a) Działanie na pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

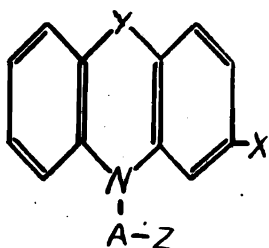


pochodną piperydyny o ogólnym wzorze:

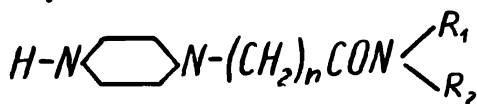


przy czym Z oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, taką jak atom chlorowca lub reszta estru sulfonowego, a pozostałe symbole mają znaczenie, jak wyżej.

b) Działanie pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

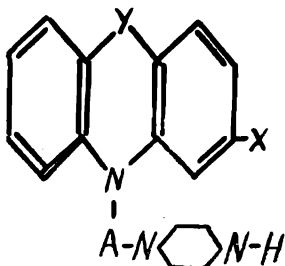


na pochodną piperazyny o wzorze ogólnym:

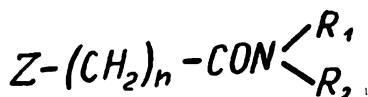


przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

c) Działanie na pochodną fenotiazyny o wzorze:

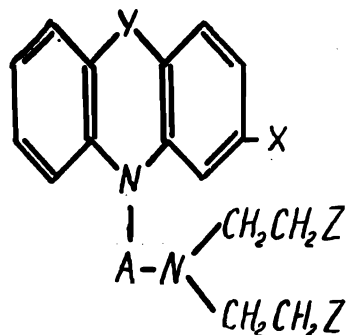


zdolnym do reakcji estrem o wzorze:

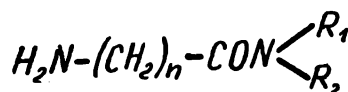


w którym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

d) Działanie pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:

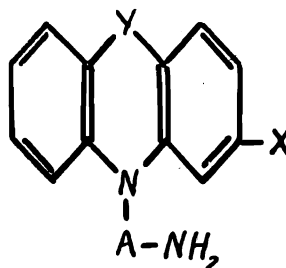


na aminę o wzorze ogólnym:

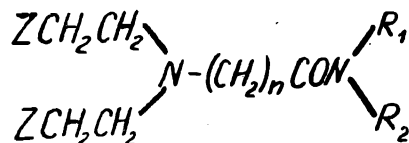


przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

e) Działanie na pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:



zdolnym do reakcji podwójnym estrem o wzorze ogólnym:

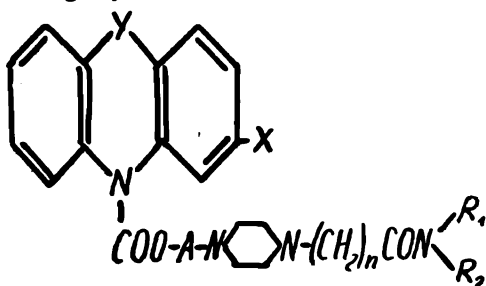


przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

Kondensacja może zachodzić bez rozpuszczalnika, lecz na ogół korzystnie jest przeprowadzać ją w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jednym z węglowodorów aromatycznych, najlepiej w benzenie, toluenie

lub ksilenie, w eterze, na przykład w eterze etylowym lub w amidzie, na przykład w dwumetyloformamidzie. Zastosowanie alkalicznego czynnika kondensującego jest również często korzystnym. Najlepiej jest stosować metal alkaliczny lub jego pochodną, jak wodorotlenek, wodorek, amidek lub alkohol. Reakcję przeprowadza się w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej, w zależności od składników biorących udział w reakcji, a ewentualnie również w zależności od rozpuszczalnika i czynnika kondensującego.

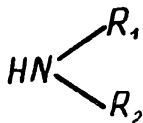
2. Sposób przez odkarboksylowywanie polegający na tym, że przeprowadza się rozkład na gorąco, najlepiej w temperaturze wyższej od temperatury 100°C, na przykład między 150°C i 220°C, pochodnej fenotiazyny o wzorze ogólnym:



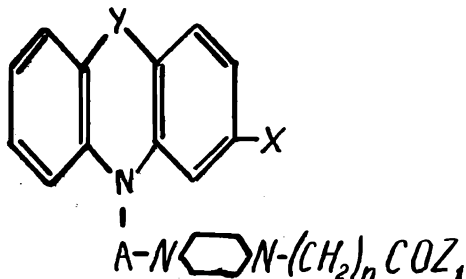
w którym poszczególne symbole mają znaczenie, jak wyżej.

Reakcję przeprowadza się przez proste ogrzewanie materiałów wyjściowych, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, o wysokiej temperaturze wrzenia, jak dwufenyl, tlenek dwufenylu, chinolina, słabe zasady, o-dwuchlorobenzen.

3. Sposób przez aminolizę polegający na tym, że działa się związkiem o wzorze ogólnym:



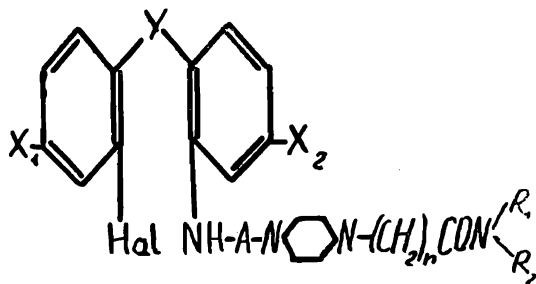
na pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:



przy czym -COZ<sub>1</sub> oznacza grupę funkcyjną pochodnej kwasu, takiej jak haloidek kwasowy (najlepiej chlorek), azydek lub ester, a inne symbole mają znaczenie, jak wyżej.

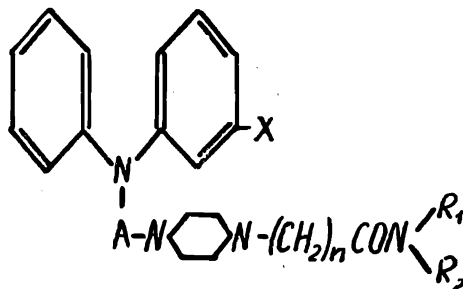
4. Sposób cyklizacji w następujących odmianach:

- a) Ogrzewanie pochodnej o wzorze ogólnym.



w którym X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> oznaczają: jeden — atom wodoru, a drugi — rodnik X, Hal oznacza atom chlorowca, najlepiej chloru lub bromu, a pozostałe symbole mają znaczenie, jak wyżej; najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, takiego jak wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego i ewentualnie również w obecności katalizatora takiego, jak sproszkowana miedź.

- b) Ogrzewanie w obecności siarki lub jej pochodnej i ewentualnie katalizatora takiego, jak jod, dwufenyloaminy o wzorze ogólnym:



w którym poszczególne symbole mają znaczenie, jak wyżej.

5. W przypadku wytwarzania pochodnych dla których Y = -SO- lub -SO<sub>2</sub>- utlenianie odpowiednich pochodnych dla których Y = -S- lub -SO-

Nowe pochodne fenotiazyny otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają interesujące właściwości farmakodynamiczne są one w szczególności bardzo aktywne, jako środki

usmierzające, przeciwwymiotne i antyhistaminowe.

Ich działanie usmierzające może być kontrolowane laboratoryjnie według klasycznych testów, jak pogłębianie narkozy, odruch warunkowy, próba Wintera i Flatakera. Ich działanie przeciwwymiotne może być wykazane przez zmniejszenie torsji, wywołanych u psa za pomocą apomorfiny. Wykazują one również silne działanie kateleptyczne. Szczególnie silnie działają związki, w których łańcuch A oznacza resztę  $-(CH_2)_n$ . Niektóre z nich są również antyhistaminowe.

Przytoczone przykłady, nie ograniczające wynalazku wyjaśniają, jak można praktycznie stosować wynalazek. Temperatury topnienia oznaczono w bloku Kofler'a.

**Przykład I.** Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając przez 20 godzin, 9 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny z 3,3 g N-dwumetylochloaoacetamidu, 2 g węglanu sodowego i 75 cm<sup>3</sup> bezwodnego toluenu. Do mieszaniny dodaje się 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i roztwór toluenowy przemyma się najpierw 50 cm<sup>3</sup>, a po tym 30 cm<sup>3</sup> wody. Warstwę toluenową miesza się z 50 cm<sup>3</sup> 10%-owego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną dekantuje się, uwalnia zasadę za pomocą 20 cm<sup>3</sup> ługu sodowego ( $d = 1,33$ ) i ekstrahuje ją stosując trzykrotnie po 50 cm<sup>3</sup> eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 11 g surowej zasady. Przez dodanie eteru nasyconego chlorowodorem otrzymuje się 11 g chlorowodoru. Zasadę uwalnia się za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego, ekstrahuje ją eterem i przekrystalizowuje w 250 cm<sup>3</sup> heptanu. Otrzymuje się 7 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(dwumetylokarbamylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 134°C.

**Przykład II.** Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 20 godzin, 7,2 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny z 2,1 g chloroacetamidu, 2,8 g węglanu sodowego i 75 cm<sup>3</sup> bezwodnego toluenu. Do mieszaniny dodaje się 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i przemyma się roztwór toluenowy najpierw 50 cm<sup>3</sup>, a po tym 30 cm<sup>3</sup> wody.

Warstwę toluenową miesza się z 50 cm<sup>3</sup> 10%-owego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną dekantuje się, uwalnia zasadę za pomocą 20 cm<sup>3</sup> ługu sodowego ( $d = 1,33$ ). Następnie zasadę wyciąguje się chloroformem, stosując trzykrotnie po 50 cm<sup>3</sup> chloroformu. Wyciąg chloroformowy

suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się w izopropanolu i otrzymuje 6 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(karbamylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 134°C.

**Przykład III.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 2,15 g 2-chloropropionoamidu otrzymuje się przez przekrystalizowanie w mieszaninie cykloheksanonu z benzenem 6,5 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(karbamylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 128°C.

**Przykład IV.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 2,8 g N-dwumetylo-2-chloropropionamidu otrzymuje się z kwasem maleinowym w octanie etylu 5,3 g kwaśnego dwumaleinianu 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(dwumetylokarbamylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 180°C.

**Przykład V.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 3 g N-dwumetylochloaoacetamidu wyodsaśnia się 7 g surowej zasady, którą przeprowadza się w izopropanolu w chlorowodorek. Otrzymuje się 5,5 g dwuchlorowodoru 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(dwumetylokarbamylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 128°C.

**Przykład VI.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 3,3 g chloroacetomorfolidu otrzymuje się po przekrystalizowaniu w octanie etylowym 6,4 g 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(morfolinokarbonylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 128°C.

**Przykład VII.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 3,2 g chloroacetopiperydydu wyodsaśnia się zasadę, którą w roztworze izopropanolu przeprowadza się w chlorowodorek. Otrzymuje się 4,8 g dwuchlorowodoru 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(piperydynokarbonylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 225°C.

**Przykład VIII.** Postępując, jak w przykładzie II i wychodząc z 3,0 g chloroacetopirolidydu otrzymuje się 8 g zasady, którą przeprowadza się w roztworze izopropanolu w dwuchlorowodorek 1-[3'-(3''-chloro-10''-fenotiazynylo)-propylo]-4-(pirolidynokarbonylometylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 245°C.

**Przykład IX.** Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 4 godzin 11 g p-toluenosulfonianu 3 - (3' - metoksy - 10'' - fenotiazynylo) - propylu z 4,6 g 1 - dwumetylokarbamylometylopiperazyny i 3,5 g węgla potasowego w 75 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Oddestylowuje się 60 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu i pozostałość rozpuszcza w 50 cm<sup>3</sup> chloroformu. Przemysławia się dwukrotnie 25 cm<sup>3</sup> wody. Warstwę chloroformową miesza się z 60 cm<sup>3</sup> normalnego kwasu solnego. Dekantuje się kwaśną warstwę wodną, uwalnia zasadę dodając 15 cm<sup>3</sup> ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje się ją trzykrotnie 20 cm<sup>3</sup> chloroformu. Wyciąg chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i stęża. Zasadę rozpuszczoną w izopropanolu przeprowadza się w chlorowodorek o temperaturze topnienia 225°C. Przeprowadzając chlorowodorek ponownie w zasadę, po przekrystalizowaniu otrzymuje się 4,3 g 1 - [3' - (3'' - metoksy - 10'' - fenotiazynylo) - propylu] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 95°C.

1 - dwumetylokarbamylometylo - piperazynę otrzymuje się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny 24,4 g N-dwumetylochloacetamidu z 69 g bezwodnej piperazyny, 30 g jodku sodowego i 800 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, 760 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu oddestylowuje się i pozostałość rozpuszcza w 200 cm<sup>3</sup> benzenu, oziębia i odsacza nadmiar piperazyny. Produkt destyluje się w próżni otrzymując 28 g 1 - dwumetylokarbamylometylopiperazyny o temperaturze wrzenia 105 — 109°C pod ciśnieniem 0,3 mm słupa rtęci.

**Przykład X.** Postępując, jak w przykładzie IX i ogrzewając pod chłodnicą zwrotną przez 17 godzin otrzymuje się z 11,2 g p-toluenosulfonianu 1 - (3' - 10'' - fenotiazynylo) - 2 - -propylu, 3,5 g 1 - [1 - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - 2' - propylu] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny, którą w izopropanolu przeprowadza się w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 230°C.

**Przykład XI.** Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się mieszając przez 16 godzin 6,5 g 10 - (2' - chlorometylo) - fenotiazyny z 4,6 g 1 - dwumetylokarbamylometylopiperazyny, 3,5 g węgla potasowego i 75 cm<sup>3</sup> ksyleny. Przeprowadzając operacje poprzednio wymienione otrzymuje się 9 g surowej zasady, którą przeprowadza się w roztworze etanolu w dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 215°C. Zasadę uwalnia się przez działanie alkali

i otrzymuje się 1 - [2' - (10'' - fenotiazynylo) - -etylo] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazynę o temperaturze topnienia 95°C.

**Przykład XII.** Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin 6 g 3 - dwumetylosulfamidofenotiazyny z 50 cm<sup>3</sup> ksyleny i 1 g amidku sodowego. Następnie kroplami dodaje się w ciągu pół godziny 5,5 g 1 - (3' - chloropropylu) - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny w roztworze 30 cm<sup>3</sup> ksyleny. Ogrzewa się jeszcze w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wykonując operacje wyżej omówione wyodsobnia się 5 g 1 - [3' - (3'' - dwumetylosulfamido - 10'' - fenotiazynylo) - -propylu] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny, którą przeprowadza się w dwumetanosulfonian o temperaturze topnienia 165°C.

43 g dwuchlorowodoru 1 - (3' chloropropylu) - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 225°C otrzymuje się przez działanie 18 g chlorku tionylu w 300 cm<sup>3</sup> chloroformu na 31 g 1 - (3' - hydroksypropylu) - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny i przeprowadzenie w dwuchlorowodorek.

31,5 g 1 - (3' - hydroksypropylu) - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny (o temperaturze wrzenia 172°C pod ciśnieniem 0,4 mm słupa rtęci) otrzymuje się działając 15,7 g 1 - chloro - 3 - propanolu na 59 g 1 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny w temperaturze 130°C. Ten sam produkt można również otrzymać przez działanie N-dwumetylochloacetamidem na 1 - (3' - hydroksypropylu) - piperazynę.

**Przykład XIII.** Na łaźni olejowej ogrzewa się w temperaturze 125°C przez 15 godzin, mieszając 15 g chlorku kwasu 3 - chloro - 10 - fenotiazynylo - karboksylowego z 11,5 g 1 - (3' - hydroksypropylu) - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny w 10 cm<sup>3</sup> toluenu. Do mieszaniny dodaje się 20 cm<sup>3</sup> wody i 50 cm<sup>3</sup> normalnego roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie miesza się z 50 cm<sup>3</sup> chloroformu i przeemywa dwukrotnie 25 cm<sup>3</sup> chloroformu. Wyciągi chloroformowe zebrane razem miesza się ze 100 cm<sup>3</sup> normalnego kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną dekantuje się, dodaje 25 cm<sup>3</sup> ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje zasadę najpierw 50 cm<sup>3</sup>, a następnie dwukrotnie 25 cm<sup>3</sup> chloroformu. Otrzymuje się 16,5 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - karbonyloksypropylu] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny, której dwumetanosulfonian prze-

krystalizowany w etanolu posiada temperaturę topnienia 280° C.

4,2 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - karbonyloksypropylo] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny ogrzewa się w temperaturze około 200 — 240° C pod ciśnieniem 1 — 2 mm słupa rtęci przez 15 minut do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla, przy czym ustala się ciśnienie 0,6 mm słupa rtęci. Następnie do mieszaniny dodaje się 50 cm<sup>3</sup> eteru i 12 cm<sup>3</sup> normalnego kwasu solnego i pozostawia w spokoju na noc. Następnego dnia odfiltruje się krystaliczny chlorowodorek, na który działa się 20 cm<sup>3</sup> normalnego roztworu wodorotlenku sodowego i 100 cm<sup>3</sup> eteru.

Roztwór eterowy suszy się nad węglanem potasowym i stęża pod próżnią. Otrzymuje się 2,5 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (dwumetylokarbamylometylo) - piperazyny, która po przekrystalizowaniu w heptanie posiada temperaturę topnienia 134° C.

Przykład XIV. W ciągu 7 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej 2,2 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazyny z 20 cm<sup>3</sup> jodku metylowego. Po stężeniu otrzymuje się 2,7 g dwujodometylanu, który po przekrystalizowaniu w 95%-owym etanolu topnieje w temperaturze 242° C.

Przykład XV. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, mieszając 1,2 g dwuchlorowodoru 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (karbometoksymetylo) - piperazyny z 10 cm<sup>3</sup> piperydyny. Roztwór stęża się w próżni, rozpuszcza w wodzie, działa wodorotlenkiem sodowym i chloroformem, stęża i po rozpuszczeniu w izopropanolu działa roztworem eterowym chlorowodoru. Otrzymuje się 0,7 g dwuchlorowodoru 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (piperydynokarbonylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 225° C.

Przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin 9 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - piperazyny z 3,8 g bromooctanu metylu i 3,9 g węglanu potasowego w 75 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, wydzielanie zasady, rozpuszczenie jej w izopropanolu i działanie roztworem eterowym chlorowodoru otrzymuje się 6,2 g dwuchlorowodoru 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (karbometoksymetylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 220° C.

Przykład XVI. 7,2 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - piperazyny, 2,2 g N-metylochloroacetamidu, 2,8 g węglanu potasowego i 75 cm<sup>3</sup> toluenu ogrzewa się, mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 10 godzin. Następnie dodaje się 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i dekantuje. Warstwę toluenową miesza się z 50 cm<sup>3</sup> 10%-owego kwasu solnego, dekantuje, uwalnia zasadę za pomocą wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chloroformem, koncentruje i działając roztworem eterowym chlorowodoru na zasadę rozpuszczoną w izopropanolu otrzymuje 6,3 g dwuchlorowodoru 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (metylokarbamylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 220° C.

Przykład XVII. Postępując, jak w przykładzie poprzednim i wychodząc z 3,5 g N-cykloheksylochloroacetamidu otrzymuje się 7 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (cykloheksylokarbamylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 130° C, po przekrystalizowaniu w octanie etylowym.

Przykład XVIII. Postępując, jak w przykładzie poprzednim i wychodząc z 4 g N-benzylchloroacetamidu otrzymuje się 11 g dwuchlorowodoru 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (benzylkarbamylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 228° C.

Przykład XIX. Postępując, jak w przykładzie poprzednim i wychodząc z 6 g 1 - [3' - (3'' - cyjano - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - piperazyny i 2,8 g chloroacetopirolidydu otrzymuje się 6,8 g zasady, z której w roztworze etanolowym po dodaniu 3,5 g kwasu maleinowego otrzymuje się 8,5 g kwaśnego dwumaleinianu 1 - [3' - (3'' - cyjano - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 180° C.

Przykład XX. Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się, mieszając przez 20 godzin, 4,5 g p-toluenosulfonianu 3 - (3' - metylo - 10' - fenotiazynylo) - propylo z 4 g 1 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazyny (temperatura topnienia 90° C) i 80 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Po przeprowadzeniu zwykłych operacji wyodsośnia się 4,8 g zasady, z której z 2,3 g kwasu maleinowego w roztworze etanolowym otrzymuje się 5 g kwaśnego dwumaleinianu 1 - [3' - (3'' - metylo - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 170° C.

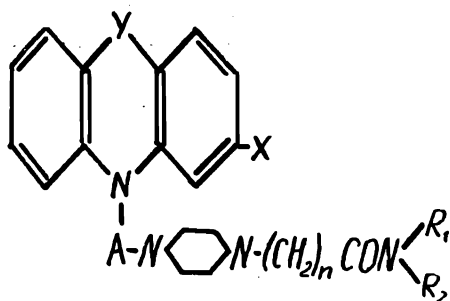
1 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazynę (temperatura topnienia 90°C) otrzymuje się przez kondensację chloroacetopirolidyny z bezwodną piperazyną w metyloetyloketonie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin w obecności jodku sodowego.

Przykład XXI. 2,15 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (karbamyletylo) - piperazyny (o temperaturze topnienia 128°C) rozpuszcza się w 10 cm<sup>3</sup> normalnego kwasu solnego i 15 cm<sup>3</sup> wody i dodaje się małymi porcjami 10 cm<sup>3</sup> kwasu azotowego (d = 1,38) w temperaturze pokojowej. Powstaje z parami nitrozowymi intensywne czerwono-fioletowe zabarwienie, które po paru minutach znika, pozostawiając jasno-żółtą barwę roztworu. Roztwór oziębia się i po 5 minutach dodaje 20 cm<sup>3</sup> ługu sodowego (d = 1,33). Wytrąconą zasadę ekstrahuje się trzykrotnie 20 cm<sup>3</sup> chloroformu, suszy nad węglanem potasowym i następnie odparowuje na łaźni wodnej. Po przekrystalizowaniu w benzenie otrzymuje się 1,6 g 1 - [3' - (3'' - chloro - 9'' - okso - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - (karbamyletylo) - piperazyny o temperaturze topnienia 176°C.

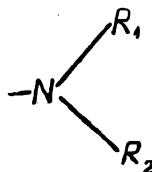
Przykład XXII. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 17 godzin roztwór 4,8 g p-toluenosulfonianu 3 - (3' - chloro - 9', 9' - dwuokso - 10' - fenotiazynylo) - propylo i 4 g 1 - (pirolidynokarbonylometylo) - piperazyny w 80 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod normalnym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 cm<sup>3</sup> wody i ekstrahuje 50 cm<sup>3</sup> chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się czterokrotnie 30 cm<sup>3</sup> wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odcedza rozpuszczalnik pod ciśnieniem 13 mm słupa rtęci, ogrzewając do temperatury 80°C. Pozostałą surową zasadę rozpuszcza się w mieszaninie benzenu z cykloheksanem (1:1) i otrzymany roztwór filtruje przez kolumnę z tlenkiem glinowym do chromatografii. Eluując mieszaninę benzenu z octanem etylowym (1:1) wyodsobnia się czystą zasadę. Otrzymuje się w ten sposób 1 - [3' - (3'' - chloro - 9'', 9'' - dwuokso - 10'' - fenotiazynylo) - propylo] - 4 - pirolidynokarbonylometylo) - piperazynę w postaci białego, krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 176°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

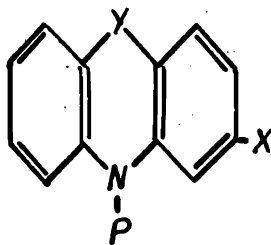
1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o ogólnym wzorze:



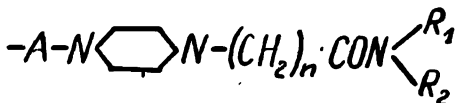
w którym A oznacza nasyconą dwuwartościową resztę węglowodorową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 2 — 4 atomów węgla, Y oznacza atom siarki, X oznacza atom wodoru albo chlorowca lub rodnik alkilowy, alkoksylowy, acylowy lub karbalkoksylowy o 1 — 4 atomach węgla, cyjanowy, metylotio, metanosulfonylowy lub dwumetylosulfamidowy, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, niższe reszty alkilowe albo rodniki benzyłowy lub cykloheksylowy, przy czym grupa



może też oznaczać rodnik pirolidynowy, piperidynowy albo morfolinowy, a n może mieć wartość 1 lub 2, znamienny tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym

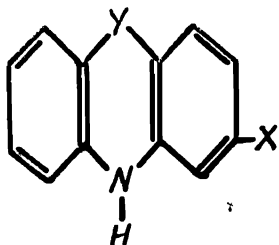


poddaje się reakcji ze związkiem Q, przy czym P i Q są takie, że w wyniku reakcji w położenie 10 fenotiazyny wchodzi podstawnik



lub podstawnik łatwo zamienialny na ten podstawnik, po czym otrzymane produkty przeprowadza się ewentualnie w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:

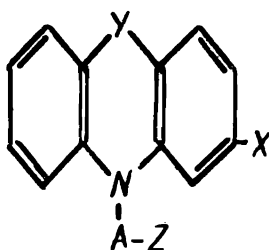


działa się pochodną piperazyny o wzorze ogólnym:

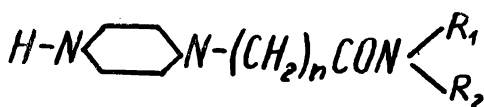


w którym Z oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, jak np. atom chlorowca lub reszta estru sulfonowego, a pozostałe symbole mają znaczenie, jak poprzednio.

3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

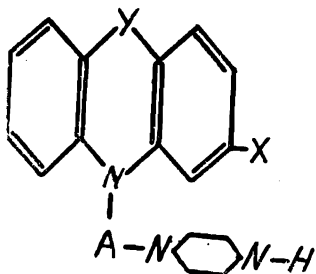


działa się na pochodną piperazyny o ogólnym wzorze:

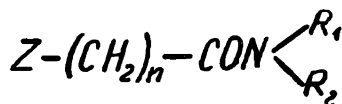


przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak poprzednio.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

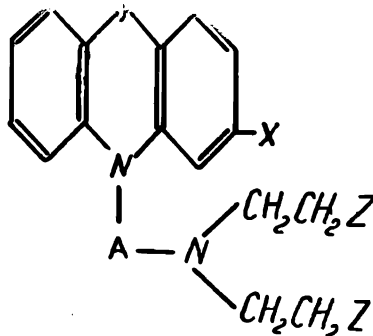


działa się estrem zdolnym do reakcji o wzorze:

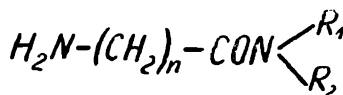


w którym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

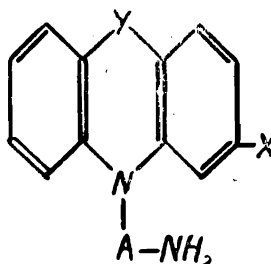


działa się na aminę o ogólnym wzorze:

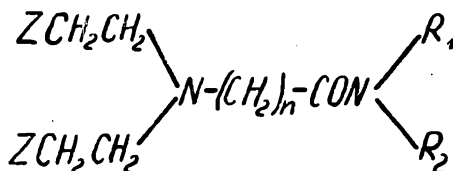


w którym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na pochodną fenotiazyny o ogólnym wzorze:

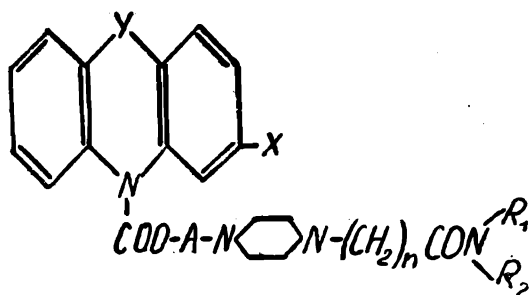


działa się zdolnym do reakcji podwójnym estrem o wzorze ogólnym:



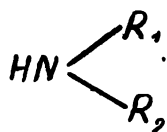
przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak poprzednio.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że odkarboksylowanie przeprowadza się przez rozkład na gorąco pochodnej fenotiazyny o ogólnym wzorze:

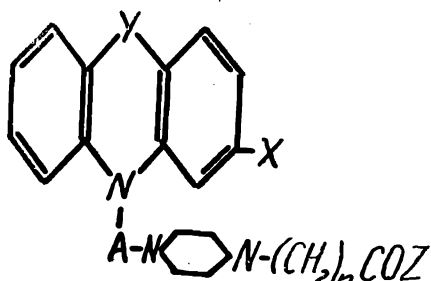


w którym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej, a otrzymane związki przeprowadza się w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że przeprowadza się aminolizę działając związkami o ogólnym wzorze:

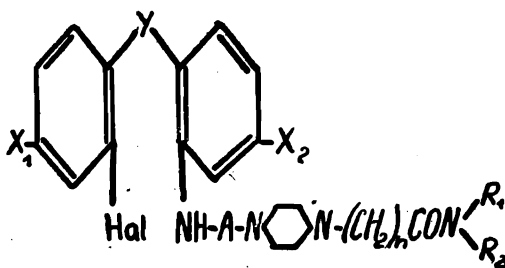


na pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym:



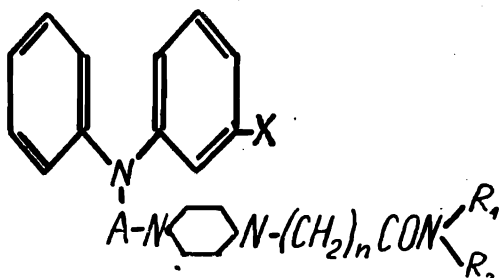
przy czym -COZ oznacza grupę funkcyjną pochodnej kwasu, takiej jak np. haloidek kwasowy, azydek lub ester, pozostałe symbole posiadają znaczenie, jak wyżej i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ogrzewa się pochodną o ogólnym wzorze:



przy czym symbole  $X_1$  i  $X_2$  oznaczają: jeden — atom wodoru, a drugi — rodnik X, Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie, jak poprzednio.

10. Sposób według zastrz. 1 — 9, znamienny tym, że stosuje się wyjściowe związki fenotiazynowe, w których Y oznacza rodnik -SO- lub -SO<math>\_2</math>.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ogrzewa się dwufenyloaminę o ogólnym wzorze:



w obecności siarki lub jednej z jej pochodnych, przy czym wszystkie symbole mają znaczenie, jak wyżej.

12. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że dla otrzymania pochodnych, w których ogólnym wzorze Y oznacza resztę -SO- albo -SO<math>\_2</math>- utlenia się odpowiednie pochodne, w których ogólnym wzorze Y oznacza atom S lub resztę -SO-.

Société des Usines Chimiques  
Rhône — Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner  
rzecznik patentowy