



## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 46354

Kl. 12 p, 6  
Kl. internat. C 07 d

Egyesült Gyógyszer — és Tapszergyar \*)

Budapeszt, Węgry

### Sposób wytwarzania N - / $\beta$ - hydroksyetylo / - N' - [ $\gamma$ - / 3' - chloro - 10' - - fenotiazynylo / - propylo ] - piperazyny

Patent trwa od dnia 15 listopada 1960 r.

Pierwszeństwo: 17 listopada 1959 r. (Węgry).

Znany związek N-( $\beta$ -hydroksyetylo)-N'-[ $\gamma$ -(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyna o wzorze I, stosowany jest w terapii jako środek o działaniu sedatywnym i ataraktycznym. Związek ten otrzymuje się według znanego sposobu następująco: 3-chloro-10- $\gamma$ -chloropropylofenotiazynę o wzorze II poddaje się reakcji z  $\beta$ -hydroksyetylopiperazyną o wzorze III. Związek o wzorze I można również otrzymywać, jeżeli 3-chloro-10- $\gamma$ -piperazynopropylofenotiazynę, o wzorze IV hydroksyetyluje się np. za pomocą 2-bromoetanolu.

W sposobie tym stosuje się substancje wyjściowe, których otrzymywanie jest niedogodne.

\*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Lajos Toldy, inż. Istvan Toth, inż. Oszkar Winterstein i inż. Geza Gelegonya.

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania N-( $\beta$ -hydroksyetylo)-N'-[ $\gamma$ -(3'-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]piperazyny o wzorze I dającego się prowadzić prościej i za pomocą którego otrzymuje się łatwo krystaliczny produkt końcowy.

W myśl wynalazku związek o wzorze I wytwarza się przez wprowadzenie w reakcję 3-chlorofenotiazyny, o wzorze V z pochodną piperazyny o wzorze VI albo z jej solą w obojętnym rozpuszczalniku i w obecności alkalicznych środków kondensujących ewentualnie wiążących kwasy. We wzorze VI Z oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksysulfonową.

Pochodne piperazyny o wzorze VI są związkami nowymi. Ich sposób wytwarzania jest prosty. Tak np. N- $\beta$ -hydroksyetylo-N'- $\gamma$ -chloropropylofenotiazynę, o wzorze VII można w ten sposób wytworzyć, że N- $\beta$ -hydroksyetylopiperazy-

nę poddaje się reakcji z 1-chloro-3-bromopropanem.

Reakcję prowadzi się w takich rozpuszczalnikach, które w czasie reakcji są obojętne i w których reakcja przebiega selektywnie i z dostateczną szybkością. Takimi rozpuszczalnikami są np. benzen, toluen, ksylen, etanol, aceton, metyloetyloketon itd. Otrzymany związek o wzorze VII można dalej stosować w mieszaninie reakcyjnej bez wydzielania go. Można jednak także związek o wzorze VII wydzielić w postaci jednej z jego soli np. dwuchlorowodoru i stosować w postaci tej soli lub też uwolnić zasadę i następnie tę zasadę stosować do reakcji. Przy wytwarzaniu związku o wzorze I dodaje się korzystnie w małych porcjach związek o wzorze VI ewentualnie o wzorze VII.

Przy wytwarzaniu związku o wzorze I jako rozpuszczalnik obojętny stosuje się korzystnie aromatyczny węglowodór jak benzen, toluen lub ksylen. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia tych roztworów. Jako alkaliczne środki kondensujące, ewentualnie wiążące kwasy można stosować metale alkaliczne albo ich związki działające alkalicznie jak wodorotlenki, tlenki, wodoroki, amidy, alkoholany, węglany albo ich związki alkilowe itd. Przykładowo można wymienić: sól metaliczna, wodorotlenek sodowy, tlenek sodowy, wodorek litu, amidek sodowy, trzeciorzęd. butylan sodowy ewentualnie butylolit.

Z mieszaniny reakcyjnej można otrzymać związek o wzorze I przez odsączenie i następną ekstrakcję przesączu wodnym roztworem kwasu. Kwaśny wodny wyciąg alkalicznie się, przy czym wydziela się związek o wzorze I, który rozpuszcza się w rozpuszczalniku np. chloroformie lub dwuchloroetanie, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymaną pozostałość bezpośrednio przekrystalizowuje się. Korzystnie postępuje się tak, że pozostałość oddestylowuje się i oddestylowany produkt przekrystalizowuje. Związek o wzorze I można również oczyścić poprzez jedną z jego soli. Korzystne może być również, jeżeli do oczyszczania roztworu surowego produktu zastosuje się stałe substancje klarujące jak wodorotlenek glinu lub bentonit, żel krzemionkowy itd.

**Przykład.** W kolbie zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i oddzielną wodę ogrzewa się do wrzenia w ciągu godziny na łaźni olejowej (temperatura 140°C). 23,3 g 3-chloro-feno-

tiazyny z 28 g sproszkowanego wodorotlenku sodowego w 350 ml toluenu. Następnie wśród mieszania i w temperaturze wrzenia dodaje się stopniowo w ciągu 1,5 godziny 33,4 g dwuchlorowodoru N-β-hydroksyetylo-N'-γ-chloropropylpiperazyny. Po dalszym trzygodzinnym ogrzewaniu do wrzenia mieszaninę chłodzi się, sączy i toluenowy roztwór ekstrahuje za pomocą 250 ml 15%-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wodny, kwaśny ekstrakt nastawia się za pomocą 10 n lugu sodowego na odczyn alkaliczny wobec fenoftaleiny i wydzielony produkt rozpuszcza się w dwuchloroetanie. Po oddestylowaniu dwuchloroetanu otrzymuje się 35–38 g (87–94%) surowej N-(β-hydroksyetylo)-N'-[γ-(3-chloro-10'-fenotiazynylo)] - propylpiperazyny. Produkt ten można bezpośrednio przekrystalizować z octanu etylu, acetonu metyloetyloketonu albo najpierw oddestylowuje się go (przy czym wrze on przy ciśnieniu 0,2 mm Hg w temperaturze 260°C) i tak otrzymany destylat przekrystalizowuje się. Temperatura topnienia 95°C.

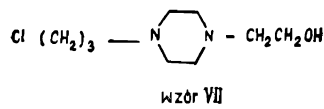
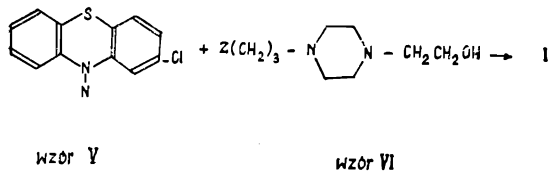
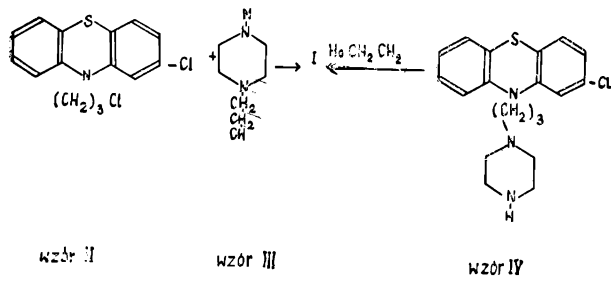
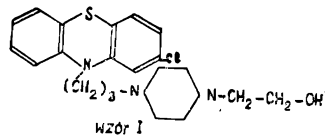
Chlorowodorek N-β-hydroksyetylo-N'-γ-chloropropylpiperazyny można wytworzyć przez wprowadzenie w reakcję 2 moli N-β-hydroksyetylopiperazyny z molem 1-chloro-3-bromopropanu w roztworze acetonu w temperaturze 30–35°C, po czym odsąca się wydzielony bromowodorek N-β-(hydroksyetylopiperazyny i roztwór zakwasza, mieszając przy tym, za pomocą alkoholowego roztworu kwasu solnego wobec czerwieni Kongo. Wydzielony produkt przekrystalizowany z bezwodnego alkoholu topnieje w temperaturze 222–224°C.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-(β-hydroksyetylo)-N'-[γ-(3-chloro-10'-fenotiazynylo)-propylo]-piperazyny, znamienny tym, że 3-chlorofenotiazynę wprowadza się w reakcję z pochodną piperazyny o wzorze VI, w którym Z oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksysulfonową w obojętnym rozpuszczalniku i w obecności alkalicznych środków kondensujących ewentualnie wiążących kwasy.

Egyesült Gyogyszer —  
és Tapszergyár

Zastępca: mgr Józef Kamiński  
rzecznik patentowy





P.W.H. wzór jednoraz. zam. PL/Ke, Czst. zam. 2466 8.IX.62 100 egz. A1 piśm. kl. III