



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 29.XII.1965 (P 112 260)

Pierwszeństwo: 30.XII.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 30.X.1968

Kl. 12 p, 4/05

MKP

UKD

COX p. 93/14
93/14

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupę trójfluorometylową, niższy rodnik alkilowy, grupę alkanoilową, alko-
ksylową, alkilosulfonylową lub dwualkilosulfamy-
lową, Y oznacza atom wodoru lub grupę acylową
kwasu karboksylowego, A oznacza rodnik alkileno-
wy o 2—5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub
rozgałęzionym, a R oznacza niższy rodnik alkilowy
lub A i R razem tworzą łącznie z atomem azotu
należącym do grupy NOY, podstawioną przy ato-
mie azotu przez -O—Y i ewentualnie przy atomach
węgla przez niższy rodnik alkilowy grupę C-pirolidynyloalkilową, C-piperydyloalkilową lub C-sze-
ściowodorooazepinyloalkilową, przy czym w gru-
pach tych może występować najwyżej 8 atomów
węgla. Związki te stanowią wartościowe środki
lecznicze.

Wiadomo, że fenotiazyna i jej pochodne są wra-
żliwe na działanie tlenu i światła. Przeprowadze-
nie 10-III-rzęd. aminoalkilofenotiazyn w odpowie-
dnie N-tlenki za pomocą nadtlenu wodoru jest
możliwe według niemieckiego opisu patentowe-
go nr 1090217 tylko przy zastosowaniu specjal-
nych środków. Wskutek tego nie można było prze-
widzieć, jak będą się zachowywać jeszcze bardziej
wrażliwe na działanie tlenu 10-alkiloaminoalkilo-
fenotiazyny i drugorzędowe zasadowe pochodne
fenotiazyny podczas traktowania ich nadtlenkami

2

acylowymi. Traktowanie nadtlenkami acylowymi
prowadzi według S.Gambaran'a, Chem.Ber.58, 1775
(1925), 60, 390 (1927) i G.Zinner'a Arch.Pharmaz.296,
57 (1963) w przypadku pewnych o prostej budowie,
nie zawierających siarki pierwszo-i drugorzędo-
wych amin w określonych warunkach, do powsta-
wania N-podstawionych o-acylo-hydroksyloamin.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że można również
poddawać reakcji z nadtlakiem acylu pochodne
fenotiazyny o wzorze 2, w którym X, A i R mają
wyżej podane znaczenie.

Według wynalazku drugorzędową aminę o wzo-
rze 2, w którym X, A i R mają znaczenie wyżej
podane, poddaje się reakcji z nadtlakiem acylu
kwasu mono- lub dwukarboksylowego w środo-
wisku obojętnego rozpuszczalnika, w temperaturze
najwyżej 20° w obecności środka wiążącego kwas.
W wyniku reakcji otrzymuje się związek N-acy-
loksylowy o wzorze ogólnym 1, w którym Y ozna-
cza grupę monoacylową kwasu mono- lub dwu-
karboksylowego, a X, A i R mają wyżej podane
znaczenie, po czym otrzymany związek ewentual-
nie poddaje się hydrolizie otrzymując związek
o wzorze 1, w którym Y oznacza atom wodoru.
Otrzymane związki o wzorze 1, w których Y ozna-
cza atom wodoru ewentualnie przeprowadza się
w sole addycyjne z kwasem lub w inne pochod-
ne O-acylowe odpowiadające wzorowi ogólnemu 1.
Sposób według wynalazku można stosować w

skali technicznej, przy czym unika się tworzenia niepożądanych produktów ubocznych.

W reakcji nadtlenu acylu ze związkiem o wzorze ogólnym 2 zostają uwolnione stechiometryczne ilości kwasu monokarboksylowego, albo przy stosowaniu nadtlenu acylu kwasu dwukarboksylowego reszta acylowa zawiera wolną grupę karboksylową. W obu przypadkach równoważne ilości produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 2 zostają związane w postaci soli i usunięte ze środowiska reakcyjnego.

Korzystnie stosuje się zasadowe produkty wyjściowe. Jako środki wiążące kwas, to znaczy nadtlenek acylu wprowadza się w reakcję z podwójną ilością stechiometryczną aminy o wzorze ogólnym 2. Z utworzonej soli aminę o wzorze 2 uwalnia się za pomocą zasady i znowu poddaje reakcji z nadtlakiem acylu. Uwolniony z nadtlaku acylu kwas można związać przez dodanie nieorganicznej lub organicznej zasady odpornej na działanie nadtlaku acylu. Wyżej opisane procesy można ewentualnie przeprowadzać w jednej operacji, gdy po zużyciu nadtlaku acylu wprowadza się dodatkową substancję zasadową, a następnie wprowadza połowę początkowo stosowanej ilości nadtlaku acylu i w ten sposób postępuje dalej, aż do ustalenia, że nie występuje już dalsze zwiększenie się wydajności, ewentualnie już cała ilość wprowadzonego w reakcję związku o wzorze ogólnym 2 prze-reagowała. Jako dodatkową substancję zasadową stosuje się na przykład wodorotlenek metalu alkalicznego, jak wodorotlenek sodowy lub alkohol metalu alkalicznego, jak metanolan lub etanolan sodowy.

Według wynalazku pierwsze stadium procesu prowadzi się korzystnie z wykluczeniem światła i w atmosferze obojętnego gazu, przy czym roztwór nadtlaku acylu, zwłaszcza nadtlaku benzoilu, nadtlaku acetylobenzoilu lub nadtlaku acetylu dodaje się do roztworu aminy o wzorze ogólnym 2 lub odwrotnie do roztworu nadtlaku acylu wprowadza się roztwór aminy. Okazało się przy tym, że konieczne jest utrzymywanie temperatury reakcji -60° — $+20^{\circ}\text{C}$, korzystnie -30° — 0°C .

Jako rozpuszczalnik dla aminy i nadtlaku acylu korzystnie stosuje się N,N-dwupodstawione amidy, jak niższy N,N-dwualkiloamid szczególnie dwumetyloformamid i N-alkilolaktam, jak na przykład N-metylo-2-pirolidon oraz niższe sulfotlenki dwualkili, jak sulfotlenek dwumetylu, ewentualnie z dodatkiem niższego ketonu, jak na przykład aceton lub związek typu eterów na przykład czterowodorofuran, ażeby utrzymać temperaturę krzepnięcia środowiska reakcyjnego poniżej temperatury, w której prowadzi się reakcję. Następnie można również stosować chlorowane węglowodory, jak na przykład chloroform lub czterochlorek węgla, niższe etery dwualkylowe, jak na przykład eter etylowy oraz węglowodory, na przykład toluen lub mieszaniny tych związków.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza acyl, można w łagodnych warunkach poddawać solwolizie. Poddaje się je na przykład w znany sposób hydrolizie za pomocą roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, zwłaszcza wodorotlenku potasowego w zawierającym wodę alkanolu, na

przykład w metanolu lub etanolu, otrzymując związki o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza atom wodoru, albo przeestryfikowuje się je za pomocą roztworu alkanolanu metalu alkalicznego w niższym alkanolu, na przykład metanolanu sodowego w metanolu.

Związki o wzorze 1, w którym Y oznacza atom wodoru można ewentualnie znów acylować. To reacylowanie prowadzi się znanymi metodami acylowania, na przykład przez reakcję związku N-hydroksylowego z halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu karboksylowego w obecności środka wiążącego kwas, zwłaszcza trzeciorzędowej zasady organicznej, jak pirydyna, kolidyna, trójetyloamina lub dwuizopropylometyloamina ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład eteru, czterowodorofuranu lub benzenu, korzystnie w temperaturze 0° — 8°C . Można również acylować związki N-hydroksylowe kwasem karboksylowym w obecności środków wiążących wodę, takich jak dwuimidy.

Uwolnienie związków hydroksylowych i następne reacylowanie stosuje się wtedy, gdy jako produkty końcowe pożądane są związki o wzorze ogólnym 1, w którym reszta acylowa Y pochodzi od kwasu, który nie jest łatwo dostępny oraz ewentualnie trudniej go przeprowadzić w nadtlenek acylu, niż na przykład kwas octowy lub kwas benzoowy. Jako środki acylujące stosuje się zwłaszcza halogenki kwasów monokarboksylowych, jak na przykład chlorek piwaloilowy, oraz bezwodniki kwasów mono- i dwukarboksylowych, jak na przykład bezwodnik kwasu octowego, bezwodnik kwasu propionowego, bezwodnik kwasu bursztynowego i bezwodnik kwasu ftalowego.

W związkach o wzorze ogólnym 1, A może oznaczać resztę etylenową, propylenową, etyloetylenową, propyloetylenową, trójmetylenową, 1- i 2-metylotrójmetylenową lub 1- i 2-etylotrójmetylenową, R może oznaczać niższą grupę alkilową, na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową lub izopropylową. A łącznie z R może oznaczać podstawioną resztę 2-(2'-pirolidynylo)-etylową, 2-(2'-piperydylo)-etylową, 2-(6'-metylo-2-piperydylo)-etylową, 2-(2'-sześciowodorozepinylo)-etylową, 3-pirolidynylometylową, 3-pierydylometylową, 6-metylo-3-piperydylometylową, 3-sześciowodorozepinylometylową, 4-piperydylometylową lub 4-sześciowodorozepinylometylową. X oznacza na przykład atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, resztę trójfluorometylową, resztę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, formylową, acetylową, propionylową, metoksyloową, etoksyloową, n-propoksyloową, izopropoksyloową, metylosulfonyloową, etylosulfonyloową, dwumetylosulfamylową, Y jako rodnik acylowy oznacza na przykład grupę acetylową, β -karboksypropionylową, benzoilową lub o-karboksybenzoilową.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 są znane. Jako związki o wzorze 2 wymienia się 10-(2'-metyloaminoetylo)-, 10-(2'-metyloamino-1'-metyloetylo)-, 10-(3'-metyloaminopropyl)-, 10-(3'-metyloamino-2'-metylopropyl)-, 10-(4'-metyloaminobutyl)-, 10-[2'-(2"-pirolidynyloetylo)]-, 10-[2'-(2"-piperydyloetylo)]- i 10-[2'-(2"-sześciowodorozepi-

nyloetylo)]-fenotiazynę i fenotiazyny podstawione w położeniu 2 podstawnikiem X, oraz odpowiadające wymienionym wyżej związkom metyloaminowym związku etyloaminowe i izopropylaaminowe.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Odmaczają się one właściwościami psychotropowymi i wpływają na motoryczne i wegetatywne funkcje centralnego układu nerwowego. Zmieniają one działanie katechoaminy, zmniejszają spontaniczną ruchliwość, posiadają działanie antykataleptyczne i wpływają na ciepłotę ciała. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku zasadniczo nie wykazują szkodliwego działania ubocznego i mogą znaleźć zastosowanie jako psychoregulatory. Korzystnie stosuje się te związki doustnie lub doodbytniczo. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza wodór można stosować pozajelitowo bezpośrednio lub ewentualnie w postaci ich soli jako wodne zawiesiny.

Ponadto związki o wzorze ogólnym 1 posiadają działanie niszczące mikroorganizmy i można je stosować na przykład do zwalczania grzybic, przy czym mogą one być stosowane miejscowo.

W medycynie weterynaryjnej związki o wzorze ogólnym 1 mogą znaleźć zastosowanie na przykład do uspokajania podnieconych zwierząt.

Poza tym związki otrzymywane sposobem według wynalazku, zwłaszcza takie, które odpowiadają wzorowi ogólnemu 1, w którym Y oznacza wodór, znajdują zastosowanie jako inhibitory w polimeryzacji styrenu oraz jako produkty pośrednie w wytwarzaniu innych środków leczniczych.

Związki o wzorze ogólnym 1, jak już poprzednio wspomniano, stosuje się doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Dawki dzienne tych związków lub nietoksycznych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze 1, w którym Y oznacza wodór, wynoszą 10—800 mg dla pacjentów dorosłych. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych, takie jak drażetki, tabletki, czopki lub ampułki zawierają zwłaszcza 5—50 mg substancji czynnej otrzymanej sposobem według wynalazku lub jej nietoksycznej soli.

Przeznaczone do użytku sole powinny być korzystnie niehigroskopijne lub mało higroskopijne i łatwo krystalizujące. Jako nietoksyczne sole addycyjne związków o wzorze 1, w którym Y oznacza wodór, można wymienić na przykład sole z kwasem solnym i bromowodorowym, kwasem siarkowym i fosforowym, kwasem metanosulfonowym, etanosulfonowym, β -hydroksyetanosulfonowym, kamforosulfonowym i etanodwusulfonowym.

Dawki jednostkowe w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego zawierają jako substancję czynną korzystnie 1—90% związku o wzorze ogólnym 1 ewentualnie jego nietoksycznej soli. W tym celu miesza się substancję czynną, na przykład ze stałym nośnikiem, takim jak lektaza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, na przykład skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana miazga cytrusowa, z pochodnymi celulozy lub żelatyną, ewentualnie z dodatkiem środków nadających poślizg, takich jak stearynian magnezu lub wapnia lub glikol polietylenowy o odpowiednim ciężarze

cząsteczkowym i sprasowuje. Otrzymuje się tabletki lub rdzenie drażetek. Te ostatnie powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, zawierającymi jeszcze na przykład gumę arabską, talk i/albo dwutlenek tytanu lub lakierem rozpuszczonym w łatwotnych organicznych rozpuszczalnikach lub w mieszaninach rozpuszczalników. Te powłoki mogą zawierać dodatek barwników, na przykład dla odróżnienia różnych dawek substancji czynnej.

Do stosowania doodbytniczo odpowiednie są dawki jednostkowe w postaci na przykład czopków, które składają się z substancji czynnej lub jej soli na podstawie obojętnego tłuszczu lub kapsulek żelatynowych, które zawierają połączenie substancji czynnej lub jej soli z glikolem polietylenowym.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego zawierają zwłaszcza w zawierającym wodę środowisku zdolną do dyspersgowania lub rozpuszczalną sól addycyjną z kwasem związku N-hydroksylowego o wzorze ogólnym 1 w stężeniu korzystnie 0,5—5% w wodnym roztworze, ewentualnie z dodatkiem odpowiednich stabilizatorów, środków ułatwiających rozpuszczenie i substancji buforujących.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotychczas nieznanymi związkami pośrednimi, nie ograniczają jednak zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 135 g 10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny rozpuszcza się w 500 ml dwumetyloformamidu i oziębia w ciemności w atmosferze azotu do temperatury -60° . Proces prowadzi się z wykluczeniem światła aż do zakończenia następującej reakcji. Do otrzymanego roztworu wkrapla się mieszając w ciągu 10 minut w temperaturze -60° — -50° roztwór 60 g nadtlenu benzoilu (97%) w 500 ml dwumetyloformamidu, a gdy temperatura wzrośnie do -20° miesza jeszcze 4 godziny w temperaturze -20° . Następnie temperatura podnosi się do 10° i wkrapla się powoli 100 ml wody. Po zaszczepieniu małą ilością N-[3-(fenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy (otrzymanej z nastawionej na odczyn kwaśny wobec wskaźnika Kongo próbki mieszaniny reakcyjnej przez wytrząsanie z eterem, przemycie ekstraktu eterowego 2n roztworem węgla sodowego, wysuszenie ekstraktu eterowego nad siarczanem sodowym, odparowanie i krystalizację pozostałości z mieszaniny eteru i pentanu) wkrapla się dalszych 900 ml wody i miesza do całkowitego zakończenia krystalizacji jeszcze jedną godzinę w temperaturze 10° . Wytrącone kryształy odsąca się i kolejno przemycza 100 ml mieszaniny wody i dwumetyloformamidu (1:1) i 100 ml wody. Po wysuszeniu w próżni uzyskanej za pomocą pompy wodnej w temperaturze 50° otrzymuje się N-[3-(fenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 121 — 128° . Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru etylowego, temperatura topnienia wynosi 129 — 131° .

Połączone przesącze z wody i dwumetyloforma-

midu ekstrahuje się dwa razy po 100 ml eteru, następnie alkalizuje 2n ługiem sodowym i dokładnie ekstrahuje eterem lub benzenem. Z połączonych ekstraktów eterowych usuwa się produkty zasadowe (produkty wyjściowe) za pomocą 2n kwasu solnego, ekstrakt w kwasie solnym alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i następnie ekstrahuje eterem. Po przemyciu ekstraktu eterowego wodą, wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu w próżni pozostaje 25 g 10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny, którą można zawrócić z powrotem do reakcji.

W analogiczny sposób otrzymuje się przy użyciu nadtlenu benzoilu:

z 10-(3'-metyloamino- 2'-metylopropyl)-fenotiazyny N-[3-(fenotiazynylo- 10')- 2-metylopropyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 167—168°,

z 10-(2'-metyloamino- 1'-metyloetyl)-fenotiazyny N-[2-(fenotiazynylo- 10')-1-metyloetyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 150—152°,

z 10-[2'-(2"-piperydylo)-etyl]-fenotiazyny 10-[2'-(1"-benzoiłoksy-2"-piperydylo)-etyl]-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 139—140°,

z 10-[3'-pirolidynylometylo]-fenotiazyny 10-(1'-benzoiłoksy-3'-pirolidynylometylo)-fenotiazyny,

z 10-(2'-metyloaminoetyl)-fenotiazyny N-[2-(fenotiazynylo-10')-etyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę i

z 10-(2-etyloaminoetyl)-fenotiazyny N-[2-(fenotiazynylo-10')-etyl]-N-etyl-O-benzoilohydroksyloaminę.

Przykład II. 153 g 2-chloro-10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny rozpuszcza się w 500 ml dwumetyloformamidu i w atmosferze azotu z wykluczeniem światła oziębia do temperatury -60°. Do otrzymanego roztworu wkrapla się podczas mieszania w ciągu 10 minut, w temperaturze -60° -50° roztwór 60 g nadtlenu benzoilu w 500 ml dwumetyloformamidu, a gdy temperatura wzrosła do -20°, miesza się dalej w ciągu 4 godzin w temperaturze -20°. Następnie temperatura podnosi się do 10° i wkrapla się powoli 100 ml wody. Po zaszczerpieniu N-[3-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminą (otrzymaną z zakwaszonej 2n kwasem solnym wobec Kongo próbki mieszaniny reakcyjnej przez wytrząsanie z eterem, przemycanie ekstraktu eterowego 2n roztworem węgla sodowego, wysuszenie ekstraktu eterowego nad siarczanem sodowym, odparowanie i krystalizację pozostałości z mieszaniny eter-pentan), wkrapla dalszych 900 ml wody i miesza aż do całkowitego zakończenia krystalizacji w ciągu jeszcze jednej godziny w temperaturze 10°.

Wytrącone kryształy odsącza się i kolejno przemycywa 100 ml mieszaniny woda-dwumetyloformamid (1:1) i 100 ml wody. Otrzymuje się po wysuszeniu w temperaturze 50° przy 12 mm Hg N-[3-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 97—106°. Przez przekrystalizowanie z etanolu temperatura topnienia wzrasta do 109—110°, a po jeszcze jednym przekrystalizowaniu z aceto-

nu-eteru substancja topnieje w temperaturze 110—111°. Ługi macierzyste zawierające wodę i dwumetyloformamid (2,1 litra) przemycywa się dwukrotnie po 100 ml eteru, alkalizuje 2n ługiem sodowym i starannie ekstrahuje benzenem.

Połączone ekstrakty eterowe ekstrahuje się dokładnie 2n kwasem solnym otrzymane ekstrakty alkalizuje stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemycywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 76 g 2-chloro-10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny, którą ponownie można użyć w reakcji.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

z 2-trójsfluorometylo-10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny N-[3-(2'-trójsfluorometylofenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę,

z 2-metoksy-10-(3'-metyloamino-2'-metylopropyl)-fenotiazyny N-[3-(2'-metoksyfenotiazynylo-10')-2-metylopropyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 150—152°,

z 2-acetylo-10-(3'-metyloaminopropyl)-fenotiazyny N-[3-(2'-acetylofenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę,

z 2-etyl-10-(3'-metyloamino-2'-metylopropyl)-fenotiazyny N-[3-(2'-etylifenotiazynylo-10')-2-metylopropyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 120°,

z 2-chloro-10-(2'-metyloaminoetyl)-fenotiazyny N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 90—92° i

z 2-chloro-10-(2'-etyloaminoetyl)-fenotiazyny N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etyl]-N-etyl-O-benzoilohydroksyloaminę.

Przykład III. 39 g N-[3-(fenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy rozpuszcza się w temperaturze 70° w 1 litrze etanolu i w tej temperaturze zadaje kolejno 85 ml wody i 85 ml 2n ługu sodowego i natychmiast oziębia do temperatury 20°. Po 15 minutach w temperaturze 20° oddestylowuje się etanol w próżni utworzonej za pomocą pompy wodnej, pozostałość rozcieńcza 100 ml wody i starannie ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe przemycywa się do odczynu obojętnego wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość w postaci oleistej krystalizuje się z mieszaniny aceton-eter, temperatura topnienia 140—143°. Po powtórnej krystalizacji z takiej samej mieszaniny rozpuszczalników otrzymuje się czystą N-[3-(fenotiazynylo-10')-propyl]-N-metylohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 143—144°.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

z N-[3-(fenotiazynylo-10')-2-metylopropyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(fenotiazynylo-10')-2-metylopropyl]-N-metylohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 143—146°,

z N-[2-(fenotiazynylo-10')-1-metyloetyl]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[2-(fenotiazynylo-10')-1-metyloetyl]-N-metylohydroksyloaminę, w postaci bromowodorku, temperatura topnienia 155—157°,

z 10-[2'-(1"-benzoiłoksy-2"-piperydylo)-etyl]-feno-

tiazyny 10-[2'-(1''-hydroksy- 2''-piperydylo)-etylo]-fenotiazynę, o temperaturze topnienia 163—164°, z 10-(1'-benzoilooksy-3'-pirolidynylometylo)-fenotiazyny 10-(1'-hydroksy-3'-pirolidynylometylo)-fenotiazynę,

z N-[2-(fenotiazynylo-10')-etylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[2-(fenotiazynylo-10')-etylo]-N-metylohydroksyloaminę,

z N-[2-(fenotiazynylo-10'-etylo)-N-etylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[2-(fenotiazynylo-10')-etylo]-N-etylohydroksyloaminę.

Przykład IV. 42,5 g N-[3-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy rozpuszcza się w 700 ml etanolu w temperaturze około 70°, roztwór w tej samej temperaturze zadaje się kolejno 100 ml wody i 100 ml 2n ługu sodowego i natychmiast oziębia do temperatury 20°. Po 15 minutach w temperaturze 20° oddestylowuje się w próżni etanol, rozcieńcza pozostałość 100 ml wody i ekstrahuje dokładnie eterem. Ekstrakty eterowe przemywa się wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eter-pentan i otrzymuje N-[3-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 100—101°.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

z N-[3-(2'-trójfluorometylofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(2'-trójfluorometylofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 108—109° (z eteru — eteru naftowego),

z N-[3-(2'-metoksyfenotiazynylo-10')-2-metylopropylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(2'-metoksyfenotiazynylo-10')-2-metylopropylo]-N-metylohydroksyloaminę,

z N-[3-(2'-acetylofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(2'-acetylofenotiazynylo-10')-propylo]-N-metylohydroksyloaminę,

z N-[3-(2'-etylofenotiazynylo-10')-2-metylopropylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(2'-

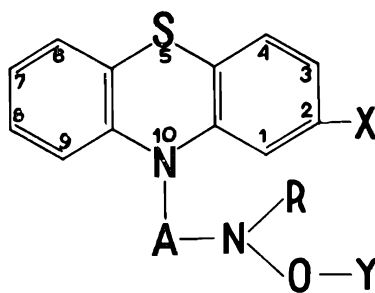
etylofenotiazynylo-10')-2-metylopropylo]-N-metylohydroksyloaminę,

z N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etylo]-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etylo]-N-metylohydroksyloaminę, o temperaturze topnienia 130—133° i

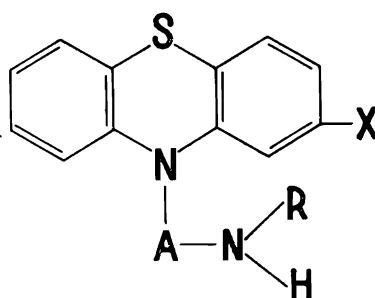
z N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etylo]-N-etylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[2-(2'-chlorofenotiazynylo-10')-etylo]-N-etylohydroksyloaminę.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupę trójfluorometylową, niższy rodnik alkilowy, grupę alkanoilową, alkoksylową, alkilosulfonylową lub dwualkilosulfamylową, Y oznacza atom wodoru lub grupę acylową kwasu karboksylowego, A oznacza rodnik alkilenowy o 2—5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a R oznacza niższy rodnik alkilowy lub A i R razem tworzą łącznie z atomem azotu należącym do grupy NOY podstawioną przy atomie azotu przez —O—Y i ewentualnie przy atomach węgla przez niższy rodnik alkilowy grupę C-pirolidynyloalkilową, C-piperydyloalkilową lub C-sześciowodoroazepinyloalkilową, przy czym w grupach tych może występować najwyżej 8 atomów węgla, **znamienny tym**, że drugorzędową aminę o wzorze ogólnym 2, w którym X, A i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z nadtlakiem acylu kwasu mono- lub dwukarboksylowego w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w temperaturze najwyżej 20°C, w obecności środka wiążącego kwas i otrzymany związek N-acyloksylowy o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę monoacylową kwasu mono- lub dwukarboksylowego, a X, A i R mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie poddaje się hydrolizie, a otrzymany związek N-hydroksylowy ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem lub w inną O-acylową pochodną o wzorze ogólnym 1.



Wzór 1



Wzór 2