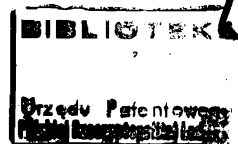




COA d 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 42846

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône — Poulenc

Paryż, Francja

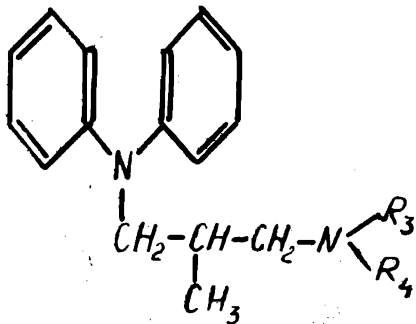
Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 31 października 1955 r.

Pierwszeństwo: 29 listopada 1954 r. dla zastrz. 1—6 (Wielka Brytania).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, ich; soli, czwartorzędowych pochodnych amoniowych oraz związków powstałych przez przyłączenie (na przykład z 8-chloro- lub 8-bromoteofiliną).

Te nowe aminy mają ogólny wzór:



obejmujący też optycznie czynne izomery, mieszaniny tych izomerów i ich związki racemiczne.

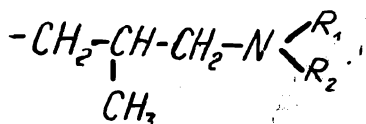
We wzorze powyższym X oznacza atom siarki lub rodnik $-SO-$ lub $-SO_2-$, R_1 i R_2 są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, zawierające najwyżej

4 atomy węgla; poza tym grupa $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ mo-

że oznaczać rodnik heterocykliczny, jak pirodyny, piperidyny lub morfoliny.

Wiadomo, że pewne 10-aminoalkilofenotiazyny podstawione w położeniu 1 lub 3 pierścienia fenotiazyny (numeracja Beilsteina) atomami lub różnymi rodnikami, a zwłaszcza atomami chlorowców, rodnikami alkilowymi, alkoksylowymi, aryłowymi, aryloksylowymi, aralkilowymi lub aralkiloksylowymi, posiadają właściwości znieczulające lub nasenne, podczas gdy odpowiednie pochodne niepodstawione w pierścieniu posiadają te właściwości tylko w słabym stopniu. Nasuwa to przypuszczenie, że te właściwości pochodnych fenotiazyny mają związek z obecnością wspomnianych podstawników.

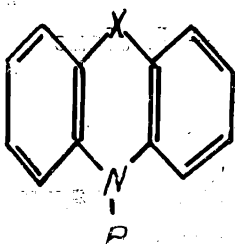
Stwierdzono, że wbrew przewidywaniom produkty wyżej określone, charakteryzujące się łańcuchem



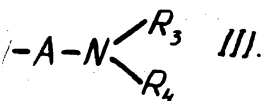
wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają podane właściwości w bardzo wysokim stopniu. Ponadto wykazują one w porównaniu z uprzednio znanymi produktami wyższość pod względem właściwości terapeutycznych i działania ubocznego. Związki te wykazują również działanie antyhistaminowe i spasmolityczne.

Związki te można otrzymać według wynalazku:

1. przez poddanie reakcji fenotiazyny o wzorze ogólnym:



ze związkiem Q, przy czym reszta P i związek Q reagują w ten sposób, że wprowadzają lub tworzą w położeniu 10 pierścienia fenotiazyny podstawnik o wzorze ogólnym:



We wzorze tym A oznacza bądź rodnik $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$, bądź dwuwartościowy rodnik, da-

CH₃

jący się przekształcić za pomocą redukcji w rodnik na przykład $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}-$, R₁ i R₂

CH₃

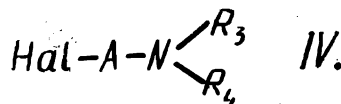
oznaczają bądź rodniki R₁ i R₃, bądź rodniki dające się przekształcić za pomocą redukcji w R₁ i R₂, jak na przykład w R'-CO-, przy czym R' oznacza niższy rodnik alkilowy.

Wspomnianych redukcji tych różnych rodników można dokonać metodami klasycznymi, na przykład na drodze chemicznej za

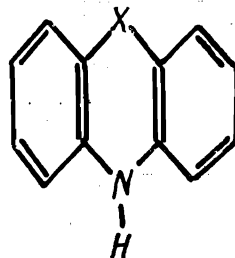
pomocą wodoru litoglinowego lub przez katalityczne uwodornianie.

Szczególne postacie wykonania tego sposobu są następujące:

- a) Reakcja chlorowcoaminy o wzorze ogólnym:



z fenotiazyną o wzorze ogólnym:

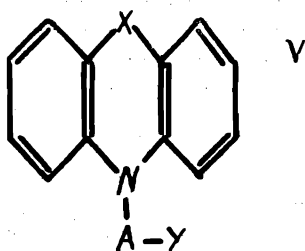


We wzorach tych Hal oznacza atom chlorowca, a X, A, R₃ i R₄ mają znaczenie podane powyżej.

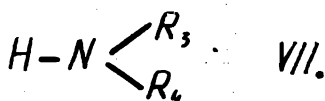
Reakcję można prowadzić w rozpuszczalniku lub bez niego i jeżeli jest to pożądane w obecności środka kondensującego. Zwłaszcza korzystnie jest stosować rozpuszczalnik z grupy węglowodorów aromatycznych (na przykład toluen lub ksylen) w obecności środka kondensującego, najlepiej z grupy metali alkalicznych i ich pochodnych (jak wodoroków, amidków, wodorotlenków, alkoholów, alkilometali i arylometali), a zwłaszcza sodu metalicznego, amidku sodowego, węglanu sodowego lub potasowego w postaci proszku, wodoru litowego, III-rzęd. butylanu sodowego, butylolitu, fenylolitu. Reakcję prowadzi się najkorzystniej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Chlorowcoaminę (1-dwualkiloamino-2-metylo-3-chlorowcopropan) korzystnie jest stosować w postaci wolnej zasady w rozpuszczalniku, na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodawać ją do mieszaniny innych reagentów, w której fenotiazyna może występować, przynajmniej częściowo w postaci soli zasadowej.

Reakcję można przeprowadzić również z solą chlorowcoaminy, lecz w tym przypadku oczywiście trzeba dodać więcej środka kondensującego, aby zubożnąć kwas użytej soli.

b) Reakcja pochodnej fenotiazyny o wzorze ogólnym:



ze związkiem o wzorze ogólnym:

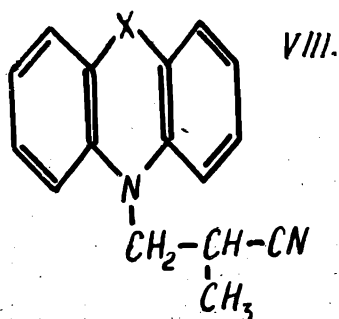


We wzorach tych Y oznacza resztę estru zdolną do reakcji, jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, a pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej.

Reakcję można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez niego i ewentualnie w obecności środka kondensującego z grupy metali alkalicznych. Zwłaszcza korzystnie jest stosować *rozpuszczalnik z grupy alkoholi i prowadzić reakcję przy nadmiarze związku (VII). Jeżeli związek jest lotny, to korzystnie jest prowadzić reakcję w autoklawie.

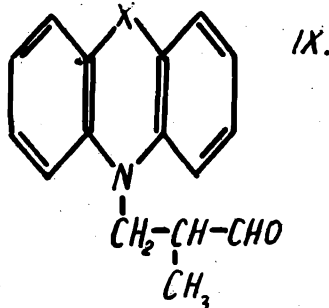
2. W przypadku gdy R₁ i R₂ oznaczają rodniki alkilowe, przez alkilowanie amin pierwszorzędowych lub odpowiednich amin drugorzędowych według sposobów klasycznych. Czasami korzystniej jest prowadzić alkilowanie w dwóch operacjach najpierw acylowanie, następnie, redukcję, przy czym te dwie operacje w pewnych przypadkach prowadzi się równocześnie.

3. przez redukcję, według metod klasycznych, nitrylu o wzorze ogólnym:



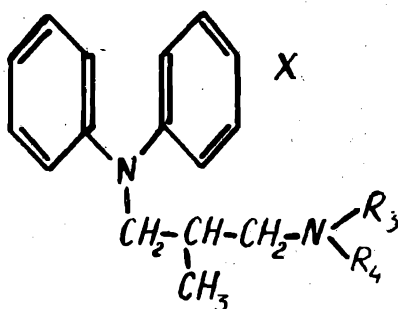
Reakcję można prowadzić w obecności lub bez aminy pierwszorzędowej lub drugorzędowej zależnie od tego czy się chce otrzymać aminę (I) pierwszorzędową, drugorzędową czy trzeciorzędową.

4. przez kondensację aldehydów o wzorze:

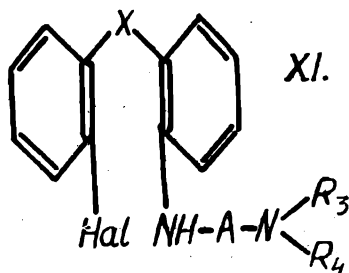


z aminami pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi i redukcję, przy czym te dwie operacje mogą być prowadzone jednocześnie.

5. przez cyklizację za pomocą siarki w obecności niewielkiej ilości jodu, podstawionej dwufenyloaminy:



6. przez cyklizację związku o wzorze ogólnym:



w którym Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej. Cyklizację tę prowadzi się najkorzystniej w rozpuszczalniku typu alifatycznych niższych amidów, w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak wodorotlenku lub węgla i jeżeli jest to pożądane w obecności katalizatora, na przykład sproszkowanej miedzi.

W powyższych różnych sposobach, jeżeli jeden z rodników A , A_1 , R_1 lub R_4 oznacza grupę dającą się przekształcić, to sposób obejmuje też dalsze redukcje prowadzące do żądanych końcowych atomów lub grup.

Można również wytworzyć związki w których $X = -SO-$ lub $-SO_2-$ we wzorze (I) przez utlenienie znanymi sposobami odpowiednich pochodnych fenotiazyny, w których $X = S$ we wzorze (I). Utlenienie to może nastąpić na przykład za pomocą wody utlenionej w obecności kwasu octowego, lub pomocą kwasu azotowego. Na odwrót produkt, w którym $X = -SO-$ lub $-SO_2-$ można przekształcić przez redukcję w związek, w którym $X = S$.

Izomery optycznie czynne można otrzymać przez rozszczepianie odpowiednich racematów lub drogą syntez wychodząc z odpowiednich optycznie czynnych związków.

Przytoczone poniżej przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Podane w nich temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. Do roztworu 9,6 g fenotiazyny w 140 cm³ ksylenu, ogrzanego do temperatury 130°C dodaje się 2,27 g 95%-owego amidku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie w ciągu 50 minut dodaje się 90 cm³ 0,61 n roztworu 1-chloro-2-metylo-3-dwuetyloaminopropanu w ksylenie i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Po oziębieniu dodaje się 40 cm³ wody i 70 cm³ n kwasu metanosulfonowego.

Warstwę wodną przemywa się eterem, dodaje 10 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$) i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się nad węglanem potasowym, odparowuje i destyluje pod próżnią. Otrzymuje się 12,6 g 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropilo)-fenotiazyny destylującej w temperaturze 150 — 175°C pod ciśnieniem około 0,3 mm Hg.

Przez rozpuszczenie tej zasady w acetonie i dodanie eterowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się chlorowoderek o temperaturze topnienia 216° — 217°C.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I z 15,7 g fenotiazyny, 4,5 g technicznego amidku sodowego i 15,6 g 1-chloro-2-metylo-3-dwuetyloaminopropanu otrzymuje się 23 g 10-(2'-metylo-3'-dwuetyloaminopropilo) - fenotiazyny, destylującej w temperaturze 180 — 182°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg. Po dodaniu suchego chlorowodoru do acetonowego roztworu tej zasady wykrystalizowuje chlorowoderek,

który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i izopropanolu na temperaturę topnienia 158°C. 1-chloro-2-metylo-3-dwuetyloaminopropan w postaci chlorowodoru otrzymuje się działaniem chlorku tionylu we wrzącym roztworze benzenowym na 3-dwuetyloamino-2-metylo-1-propanol, o temperaturze wrzenia 81°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Ten ostatni produkt wytwarza się przez redukcję za pomocą wodoru litoglinowego 3-dwuetyloamino-2-metylopropionianu metylu, otrzymanego metodą Biebera CR 231, 291 (1950).

Przykład III. Postępując jak w przykładzie II z 15,7 g fenotiazyny, 4,5 g technicznego amidku sodowego i 16,7 g 1-chloro-2-metylo-3-piperydynopropanu, otrzymuje się 22 g 10-(2'-metylo-3'-piperydynopropilo) -fenotiazyny, destylującej pod ciśnieniem 1 mm Hg w temperaturze około 215°C. Po dodaniu do acetonowego roztworu tej zasady kwasu solnego krystalizuje chlorowoderek, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i izopropanolu ma temperaturę topnienia 186°C.

1-chloro-2-metylo-3-piperydynopropan otrzymuje się w postaci chlorowodoru przez doprowadzenie do wrzenia w roztworze benzenowym chlorku tionylu i 3-piperydino-2-metylopropanolu, destylującego pod ciśnieniem 12 mm Hg w temperaturze 104°C, przy czym ten ostatni otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litoglinowym 3-piperydino-2-metylopropionianu metylu destylującego pod ciśnieniem 13 mm Hg w temperaturze 97 — 98°C. Ten ostatni można otrzymać działaniem piperydiny na metakrylan metylu.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II, z 11,5 g fenotiazyny, 3,3 g technicznego amidku sodowego i 11 g 1-chloro-2-metylo-3-pirolidynopropanu otrzymuje się 18 g 10-(2'-metylo-3'-pirolidynopropilo)-fenotiazyny. Po dodaniu do izopropanolowego roztworu tej zasady kwasu szczawiowego krystalizuje kwaśny szczawian, który po przekrystalizowaniu z 50%-owego etanolu topi się w temperaturze 188°C. 1-chloro-2-metylo-3-pirolidynopropan otrzymuje się w postaci chlorowodoru przez działanie chlorku tionylu we wrzącym benzenie na 3-pirolidino-2-metylopropionian metylu, destylujący pod ciśnieniem 15 mm Hg w temperaturze 92 — 93°C, przy czym ten ostatni otrzymuje się działaniem pirolidiny na metakrylan metylu.

Przykład V. 5 g racemicznej 10-(2'-metylo-3'-aminopropilo)-fenotiazyny topiącej się w temperaturze 100 — 104°C miesza się w obe-

ności 10 g 30%-owego wodnego roztworu formułu i 1 g 5%-go palladu na węglu w środowisku 150 cm³ kwasu octowego w atmosferze wodoru. Teoretycznie obliczona ilość wodoru zostaje zaabsorbowana w ciągu 2 godzin. Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość rozpuszcza się w wodnym roztworze sody kaustycznej i w eterze. Oddziela się warstwę wodną. Po odparowaniu roztworu eterowego pozostaje 5,4 g 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny opisanej już w przykładzie I. Chlorowodorek otrzymany w acetonie topi się w temperaturze 216 — 218° C.

Zasada otrzymana z tego chlorowodoru ma temperaturę topnienia 68° C. Pierwszorzędową aminę wyjściową otrzymuje się przez uwodornienie pod ciśnieniem w obecności niklu Raneya i amoniaku, nitrylu kwasu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 104° C. Nitryl ten wytwarza się działaniem cyjanku potasowego we wrzącym wodnym roztworze alkoholu etylowego na p-toluenosulfonian 10'-(fenotiazynyloizopropylowy, o temperaturze wrzenia 150 — 151° C. Ten ostatni otrzymuje się działaniem p-toluenosulfochloru w pirydynie na 1-(10'-fenotiazynylo)-2-propanol.

Przykład VI. 3 g p-toluenosulfonianu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropylowego, topiącego się w temperaturze 134 — 135° C, ogrzewa się w zatopionej rurze z 1,5 g dwumetyloaminy i 30 cm³ propanolu w ciągu 4 godzin do temperatury 100° C. Z mieszaniny pozostałej po odparowaniu rozpuszczalnika wytwarza się kwaśny malean 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny topiący się w temperaturze 187° C. Zasada wydzielona z tej soli została już opisana w przykładzie I i ma temperaturę topnienia 68° C.

Wyjściowy p-toluenosulfonian otrzymuje się działaniem p-toluenosulfochloru w pirydynie na 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropanol w temperaturze topnienia 115° C. Alkohol ten otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litoglinowym estru metylowego kwasu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropionowego. Ester poddaje się redukcji w stanie surowego oleju, w jakim otrzymuje się go działając dwuazometanem na kwas topiący się w temperaturze 148° C. Sam kwas otrzymuje się przez hydrolizę sodą kaustyczną w mieszaninie wrzącego metanolu

i wody, nitrylu kwasu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropionowego opisanego w przykładzie V.

Przykład VII. 5 g 10-(2'-metylo-3'-aminopropyl)-fenotiazyny o temperaturze topnienia 100° C, i $[\alpha]_D^{15} = -6,3^\circ$ ($c = 3,7$, kwas octowy) wstrząsa się w 150 cm³ kwasu octowego w obecności 10 g wodnego 30%-owego roztworu formułu 0,25 g katalizatora — platyny według Adams'a, w atmosferze wodoru w temperaturze zwykłej. Teoretycznie obliczona ilość wodoru zostaje zaabsorbowana w ciągu 2 godzin. Po odsączeniu katalizatora, roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w wodnym roztworze sody kaustycznej i w eterze. Następnie oddziela się warstwę wodną. Po odparowaniu roztworu eterowego otrzymuje się 4,5 g oleistej pozostałości, którą przeprowadza się w środowisku octanu etylu w kwaśny malean, posiadający następujące cechy charakterystyczne: temperaturę topnienia 175° C, $[\alpha]_D^{17} = +10,7^\circ$ ($c = 4,4$, metanol). 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyna otrzymana z tego maleaniana jest oleista. Wykazuje ona skręcalność $[\alpha]_D^{17} = +5,5^\circ$ ($c = 3,0$, etanol).

Pierwszorzędową aminę wyjściową otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litowym w czterohydrofuranie, nitrylu kwasu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropionowego topiącego się w temperaturze 119 — 120° C, $[\alpha]_D^{13} = -11,2^\circ$ ($c = 4,5$, czterohydrofuran).

Nitryl ten otrzymuje się działaniem cyjanku potasowego w wodnym etanolu na optycznie czynny p-toluenosulfonian 1-(10'-fenotiazynylo)-2-propylowy, otrzymany z 1-bromo-2-propanolu [Levene i Walti, J. Biol. Chem. 68, 415 (1928)] wytworzonego z lewoskrętnego, otrzymanego przez fermentację propanodiolu — 1,2 [Levene i Walti Org. Synth 10, 84 (1930)].

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 6 g prawoskrętnej 10-(2'-metylo-3'-amino-propyl)-fenotiazyny, o temperaturze topnienia 100° C, w kwasie octowym otrzymuje się 2,3 g oleistej 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny lewoskrętnej (w etanolu), jej kwaśny malean topi się w temperaturze 174 — 175° C i posiada skręcalność $[\alpha]_D^{17} = -12,5^\circ$ ($c = 4$, metanol).

Substancje wyjściowe otrzymuje się w sposób podany uprzednio, stosując pierwotnie pra-

woskrętny propanodiol-1,2 otrzymany przez rozkład mannitu według Baer'a i Fischer'a, Am. Sos. 70, 609 (1948).

Przykład IX. 7 g p-toluenosulfonianu 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propylowego, 2 g metyloaminy i 35 cm³ propanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze około 120° C w ciągu 6 godzin. Po odparowaniu propanolu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym. Kwaśny roztwór przemywa się eterem, i następnie alkalizuje nadmiarem ługu sodowego (d = 1,33). Wydzielony produkt ekstrahuje się eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 4 g surowej oleistej zasady 10-(2'-metylo-3'-metyloamino-1'-propylo)-fenotiazyny. Jej chlorowodorek po przekrystalizowaniu z mieszaniny składającej się z 8 objętości acetonu i 2 objętości izopropanolu, posiada temperaturę topnienia 195 — 196° C.

p-toluenosulfonian 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propylowy topiący się w temperaturze 134 — 135° C, otrzymuje się działaniem p-toluenosulfochlorku w obecności pirydyny na 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propanol, topiący się w temperaturze 115° C. Alkohol ten otrzymuje się przez redukcję wodorkiem litoglinowym estru metylowego kwasu 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propionowego. Kwas ten o temperaturze topnienia 148° C można otrzymać przez alkaliczną hydrolizę nitrylu opisanego w przykładzie V.

Przykład X. Postępując jak poprzednio, lecz wychodząc z 5 g p-toluenosulfonianu 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propylowego i 6 g etyloaminy otrzymuje się 3 g surowej oleistej zasady 10-(2'-metylo-3'-etyloamino-1'-propylo)-fenotiazyny. Jej chlorowodorek po przekrystalizowaniu z izopropanolu ma temperaturę topnienia 200 — 201° C.

Przykład XI. 7 g dwumetyloamidu kwasu 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propionowego rozpuszczonego w 250 cm³ bezwodnego eteru dodaje się powoli do 0,5 g wodorku litoglinowego w 100 cm³ eteru. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a potem rozkłada ją wodą i ługiem sodowym. Osad odsąca się, po tym odparowuje eter, a oleistą pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie octowym. Kwaśny roztwór przemywa się jeszcze raz eterem i następnie alkalizuje nadmiarem ługu sodowego. Wydzielony produkt

ekstrahuje się eterem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1 g 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloamino-1'-propylo)-fenotiazyny, której chlorowodorek przekrystalizowany z acetonem ma temperaturę topnienia 217 — 218° C, a kwaśny maleanian przekrystalizowany z etanolem ma temperaturę topnienia 187 — 188° C.

Wyjściowy amid jest produktem surowym otrzymanym przez kondensację dwumetyloaminy z produktem otrzymanym przez działanie chloru tionylu na kwas 2-metylo-3-(10'-fenotiazynylo)-propionowy, topiący się w temperaturze 148° C i opisany już w przykładzie IX.

Przykład XII. 19,35 g 10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo)-fenotiazyny rozpuszcza się wstrząsając w 120 cm³ kwasu octowego lodowatego. Następnie dodaje się 1,5 cm³ kwasu siarkowego (d = 1,85) oziębiając do około 10 — 15° C.

Do roztworu tego w ciągu jednej godziny wlewa się, mieszając i utrzymując temperaturę wewnątrz około 15° C, mieszaninę 30 cm³ kwasu octowego lodowatego i 6 cm³ wody utlenionej (38 g H₂O₂ w 100 cm³).

Całość pozostawia się przez 16 godzin w temperaturze 20° C, a następnie dodaje 200 cm³ wody i oziębiając, 300 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) aż do reakcji silnie alkalicznej.

Roztwór trzykrotnie wytrząsa się z 100 cm³ octanu etylu i wyciąg zagęszcza na łaźni wodnej, a następnie dodaje 100 cm³ eteru naftowego. Otrzymuje się 19,7 g 9-oksy-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo)-fenotiazyny, topiącej się w temperaturze 98° C.

Kwaśny maleanian otrzymany w środowisku octanu etylu i przekrystalizowany z mieszaniny etanolu i eteru topi się w temperaturze 160° C.

Przykład XIII. 11,9 g 10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo)-fenotiazyny rozpuszcza się wstrząsając w 120 cm³ kwasu octowego lodowatego. Dodaje się 0,5 cm³ kwasu siarkowego czystego (d = 1,83), a następnie w ciągu 20 minut wlewa się mieszaninę 10 cm³ kwasu octowego lodowatego i 8,5 cm³ wody utlenionej (38 g H₂O₂ w 100 cm³). Temperatura podnosi się z 25° C na 35° C. W ciągu 18 godzin utrzymuje się temperaturę 60° C. Następnie oziębia się i dodaje 150 cm³ wody poczym chłodząc dolewa się 220 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i wyciąga trzykrotnie 100 cm³ octanu etylu.

Rozpuszczalnik odparowuje się na łaźni wodnej i pozostałość przekrystalizowuje ze 150 cm³ heptanu. Otrzymuje się 7,8 g 9,9-dwuoksy-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo) - fenotiazyny, topiącej się w temperaturze 115° C. Chlorowodorek otrzymany w środowisku octanu etylu i przekrystalizowany z mieszaniny etanolu i izopropanolu ma temperaturę topnienia 250° C.

Przykład XIV. 5,96 g 10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylo-1'-propylo)-fenotiazyny i 2,5 cm³ jodku etylu rozpuszcza się w 5 cm³ acetonu i odstawia na przeciąg 24 godzin w temperaturze normalnej. Przez pobudzenie masa krystalizuje. Odsącza się ją, przemywa acetonem i eterem i suszy w próżni nad kwasem siarkowym. W ten sposób otrzymuje się 7,9 g jodku [3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylo-1-propylo] - dwumetyloetyloamoniowego topiącego się w temperaturze 180 — 190° C (mało czysty).

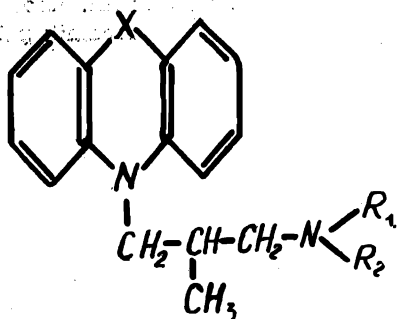
Przykład XV. 5,3 g racemicznego nityrylu kwasu 3-(10'-fenotiazynylo)-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 104° C rozpuszcza się w 300 cm³ metanolu.

Dodaje się 10 g dwumetyloaminy i 15 g katalizatora. (10% palladu na siarczanie barowym) i wstrząsa się pod ciśnieniem wodoru około 2 — 3 kg, aż do zakończenia absorpcji. Katalizator odsącza się, odparowuje metanol i pozostałość rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy zadaje się rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę wodną alkalizuje się ługiem sodowym i wydzielony olej ekstrahuje eterem.

Po odparowaniu eteru otrzymuje się 10-(2'-metylo-3'-dwumetyloamino-1'-propylo) - fenotiazynę, której chlorowodorek topi się w temperaturze 216 — 218° C.

Zastrzeżenia patentowe

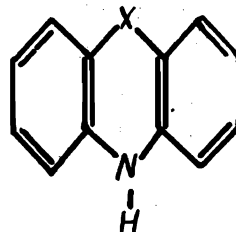
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym:



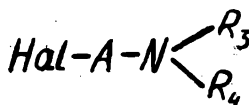
ich soli, czwartorzędowych pochodnych amoniowych oraz związków powstałych przez

przyłączenie np. 8-chloro- lub bromoteofiliny, w którym to wzorze X oznacza atom siarki; R₁ i R₂ są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, zawierające najwyżej 4 atomy

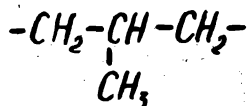
węgla, przy czym reszta — N(R₁)(R₂) może oznaczać również rodnik heterocykliczny, jak piperolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, znamienny tym, że działa się fenotiazyną o wzorze ogólnym:



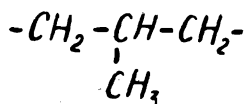
na chlorowcoaminę o wzorze ogólnym:



przy czym A oznacza rodnik

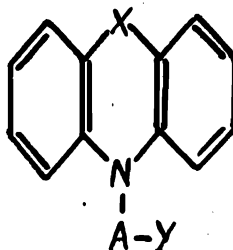


lub rodnik dający się przekształcić w

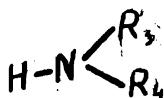


a R₃ i R₄ oznaczają R₁ i R₂ lub atomy albo rodniki dające się przekształcić w R₁ i R₂.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że działa się fenotiazyną o ogólnym wzorze

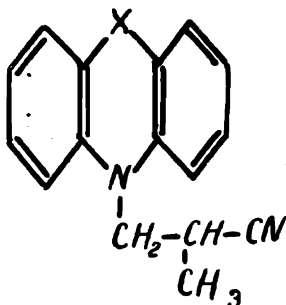


na aminy o wzorze:



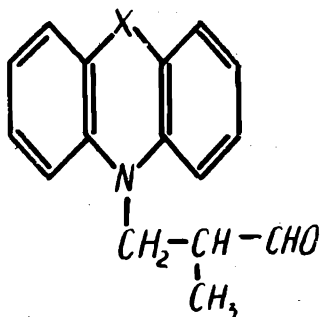
przy czym Y oznacza resztę estru zdolnego do reakcji, albo w przypadku gdy R_1 i R_2 stanowią reszty alkilowe alkiluje się odpowiednie aminy pierwszorzędowe lub drugorzędowe.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się nitryl o ogólnym wzorze:



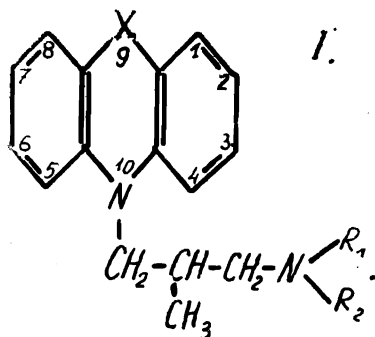
ewentualnie w obecności pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensuje się i redukuje aldehydy o ogólnym wzorze:



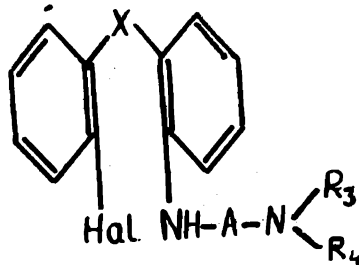
z aminami pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że prowadzi się cyklizację podstawionej dwufenyloaminy



za pomocą siarki.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że prowadzi się cyklizację związku o ogólnym wzorze:



7. Sposób według zastrz. 1 — 4, 6 znamienny tym, że stosuje się wyjściowe związki fenotiazynowe, w których X oznacza rodnik $-\text{SO}-$ lub $-\text{SO}_2-$.
8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że w związkach fenotiazynowych, w których X oznacza atom siarki, utlenia się ten atom do rodników $-\text{SO}-$ lub $-\text{SO}_2-$.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

