

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58677

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 4/05

Zgłoszono: 20.X.1966 (P 116 990)

Pierwszeństwo: 22.X.1965 dla zastrz. 1
25.VIII.1966 dla zastrz. 2
Francja

MKP C 07 d

93/14

Opublikowano: 29.XI.1969

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy, A oznacza rodnik alkilenny o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—5 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, a Z oznacza grupę aminową, jednoalkiloaminową lub dwualkiloaminową, w których to grupach rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomy węgla, oraz ich soli.

Sposobem według wynalazku nowe pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez przeestryfikowanie pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R, R_1 i Y mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, za pomocą aminoalkoholu o wzorze ogólnym HO-A-Z, w którym A i Z mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w warunkach stosowanych zwykle w reakcjach przeestryfikowania, to jest korzystnie stosując nadmiar aminoalkoholu o wzorze ogólnym HO-A-Z i oddestylowując alkanol otrzymany podczas reakcji.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę aminową lub jednoalkiloaminową, korzystnie stosuje się aminoalkohol o wzorze HO-A-Z, w którym grupa Z została uprzednio zabezpieczona przez reakcję z jed-

2

nym ze związków stosowanych zwykle do zabezpieczenia grupy aminowej, na przykład aminoalkohol o wzorze HO-A-Z przeprowadza się w zasadę Schiffa przez reakcję z pochodną karbonylową.

Po zakończeniu reakcji przeestryfikowania usuwa się grupę ochronną w znany sposób.

Według odmiany sposobu według wynalazku pochodne fenotiazyny o wzorze 1, otrzymuje się działaniem pochodnej fenotiazyny o wzorze 3, w którym R, R_1 i Y mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru, na aminoalkohol o wzorze ogólnym HO-A-Z.

Reakcję prowadzi się ogrzewając pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 3, ewentualnie wytworzoną in situ, z aminoalkoholem o wzorze ogólnym HO-A-Z w środowisku węglowodoru aromatycznego, takiego jak benzen.

Także w tym sposobie w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza grupę aminową lub jednoalkiloaminową, korzystnie prowadzi się reakcję z aminoalkoholem o wzorze HO-A-Z, o zabezpieczonej grupie Z.

Jako grupę ochronną stosuje się korzystnie grupę benzyloksykarbonylową. Po zakończeniu kondensacji usuwa się grupę ochronną w znany sposób, na przykład przez katalityczne uwodornianie w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora.

Pochodne fenotiazyny o wzorach ogólnych 2 i 3 wytwarza się z kwasów o wzorze ogólnym 4, w

którym R, R₁ i Y mają wyżej podane znaczenie, stosując znane metody estryfikacji i otrzymywania chlorków kwasowych.

Jeżeli we wzorze 4 R₁ oznacza atom wodoru, to pochodne fenotiazyny o wzorze 4 wytwarza się na przykład metodą opisaną przez S. P. MASSIE et Coll.- J. Org. Chem. **21** 1006 (1956) dla wytwarzania kwasu 3-fenotiazynylo-octowego, to jest przez poddanie ketonów o wzorze ogólnym 5, w którym R i Y mają wyżej podane znaczenie, reakcji Willgerodta i następną hydrolizę powstałych w ten sposób amidów lub tioamidów.

Jeżeli R₁ we wzorze 4 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, to pochodne fenotiazyny o wzorze 4 wytwarza się przez hydrolizę i jednoczesną dekarboksylację pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 6, w którym R i Y mają wyżej podane znaczenie, R'₁ oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a R₂ i R₄ oznaczają rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla.

Reakcję tę prowadzi się znanymi metodami hydrolizy i jednoczesnej dekarboksylacji estrów malonowych, korzystnie stosując węglan sodowy w środowisku etanolu jako rozpuszczalnika.

Pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 6 otrzymuje się działaniem zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym X-R'₁, w którym R'₁ ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, na pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 7, w którym R, Y, R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie. W estrze o wzorze X-R'₁, X stanowi na przykład atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego (na przykład metoksylsulfonyloksylową) albo sulfonowego (na przykład metanosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową).

Reakcję tę prowadzi się znanymi metodami stosowanymi do alkilowania estrów malonowych, to jest w obecności zasadowego środka kondensującego takiego jak alkohol metalu alkalicznego, amidek metalu alkalicznego metalu alkalicznego, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak benzen, toluen, etanol lub eter.

Pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 7 wytwarza się z pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 8, w którym symbole Y, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, bądź bezpośrednio działaniem węglanu alkilu o wzorze ogólnym R₄-O-CO-O-R₄, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie, bądź działaniem szczawianu alkilu o wzorze ogólnym (COOR₄)₂, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie i następną dekarboksylację.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie oczyszcza się za pomocą metod fizycznych (takich jak destylacja, krystalizacja, chromatografia) lub chemicznych (takich jak tworzenie soli, krystalizacja i ich następny rozkład w środowisku alkalicznym).

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku ewentualnie przeprowadza się następnie w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe sole amoniowe.

Sole addycyjne otrzymuje się przez reakcję nowych związków z kwasami w środowisku odpo-

wiednich rozpuszczalników. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony lub chlorowcopochodne. Sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe otrzymuje się działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze pokojowej lub stosując lekkie ogrzewanie.

Nowe pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, oraz ich sole wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne. Są one zwłaszcza skuteczne jako środki przeciwzapalne, przeciwreumatyczne i spazmolityczne i dają dobre wyniki w próbach fizjologicznych na zwierzętach w dawkach 10 mg — 100 mg na 1 kilogram wagi ciała zwierzęcia.

W lecnictwie można stosować nowe związki o wzorze ogólnym 1 bądź w postaci zasady, bądź w postaci soli addycyjnych z kwasami lub czwartorzędowych soli amoniowych farmaceutycznie dopuszczalnych, to znaczy nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Przykładami farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych są sole kwasów nieorganicznych takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany lub organicznych takie jak octany, propioniany, bursztyniany, bezoesany, fumarany, maleiniany, teofilinoctany, salicylany, fenoloftaleiniany, metyleno-bis-β-hydroksynaftoesany lub sole podstawionych pochodnych tych kwasów.

Jako farmaceutycznie dopuszczalne czwartorzędowe sole amoniowe wymienia się pochodne estrów kwasów nieorganicznych lub organicznych, takie jak metylochloorki, -bromki, -jodki lub etylochloorki, -bromki, -jodki, allilochloorki, -bromki, -jodki, benzylochloorki, -bromki, -jodki metylo lub etylosulfoniany, benzenosulfoniany lub podstawione pochodne tych związków.

Korzystne właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, A oznacza rodnik etylenowy lub trójmetylenowy, Y oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyloxy, a Z oznacza grupę aminową lub dwu-alkiloaminową.

Przytoczone przykłady, w których zastosowano nomenklaturę według Beilsteina, wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 27,1 g (3-fenotiazynylo)-octanu metylo, 15,4 g 3-dwumetyloaminopropanolu i 0,1 g sodu w 1000 cm³ cykloheksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 13 godzin, oddzielając utworzony metanol za pomocą destylacji azeotropowej. Następnie oddziela się przez odsączenie małą ilość substancji nierozpuszczalnych, po czym przesącz ekstrahuje 300 cm³ 10% -owego kwasu octowego. Ekstrakt alkalizuje się 50 cm³ amoniaku (d = 0,92).

Wydzielony olej ekstrahuje się 400 cm³ chlorku metylenu nasyconego chlorkiem sodowym, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Związki lotne odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem

(20 mm Hg) i otrzymuje w ten sposób 20 g brunatnego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 200 cm³ acetonu i dodaje 26 cm³ 2,4 normalnego roztworu eterowego kwasu solnego. Krystalizuje produkt, który oddziela się przez odsączenie. Otrzymuje się w ten sposób 16,1 g produktu topniejącego w temperaturze około 154°C. Przekrystalizowuje się go z 130 cm³ acetonitrylu i otrzymuje 12,7 g chlorowodoru (3-fenotiazynylo)-octanu 3-dwumetyloaminopropylu, topniejącego w temperaturze 157°C.

(3-fenotiazynylo)-octan metylu wytwarza się według S. P. MASSIE, I. COOKE i W. A. HILLS, *J. Org. Chem.* **21**, 1006 (1956).

Przykład II. 11,9 g 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu metylu, 7,04 g dwuetyloaminoetanolu, 0,2 g sodu i 600 cm³ cykloheksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 26 godzin. Następnie odparowuje się cykloheksan pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) i pozostałość roztwarza w 250 cm³ eteru i 250 cm³ wody. Warstwę eterową dekantuje się, a warstwę wodną ekstrahuje 300 cm³ eteru. Ekstrakty organiczne łączy się i przemyma do zubożnienia wodą.

Roztwór eterowy zadaje się 300 cm³ 1 n kwasu solnego. Roztwór wodny dekantuje się, przemyma eterem i alkalizuje 60 cm³ 6 n roztworu węglanu sodowego. Wydziela się olej, który ekstrahuje się eterem. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (40 mm Hg). Pozostałość oleistą (7 g) rozpuszcza się w 25 cm³ octanu etylu i otrzymany roztwór miesza z roztworem 1,8 g bezwodnego kwasu szczawowego w 295 cm³ octanu etylu. Wytrąca się substancja stała. Oddziela się ją przez odsączenie i suszy w próżni nad kwasem siarkowym. Otrzymuje się 7,2 g produktu, który przekrystalizowuje się z octanu etylu. W ten sposób otrzymuje się 2,2 g kwaśnego szczawianu 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu dwuetyloaminoetylu, solwatowanego octanem etylu i topniejącego w temperaturze 89–90°C.

Wyjściowy 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionian metylu wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 72,9 g kwasu 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionowego, 24,6 g metanolu, 3,6 cm³ kwasu metanosulfonowego i 75 cm³ 1,2-dwuchloroetanu ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 100 cm³ nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 550 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się, przemyma 450 cm³ wody, zadaje 20 g węgla aktywowanego, przesącza i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje. Otrzymuje się pozostałość krystaliczną (73 g), którą przekrystalizowuje się z 250 cm³ wrzącego cykloheksanu. W ten sposób otrzymuje się 64,5 g 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu metylu, topniejącego w temperaturze 70–71°C.

8,1 g kwasu 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionowego (o temperaturze topnienia 144°C) wytwarza się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w etanolu, w obecności 138 cm³ 1 n roztworu wę-

glanu sodowego, 25,6 g metylo-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-malonianu metyloetylu.

25,6 g metylo-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-malonianu metyloetylu wytwarza się działaniem 12,9 g jodku metylu na 27 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-malonianu metyloetylu w obecności etanolanu sodowego.

27,2 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-malonianu metyloetylu (temperatura topnienia 120°C) otrzymuje się działaniem 73 g węglanu etylu na 25 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu metylu w etanolu.

25,6 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu metylu (o temperaturze topnienia 100–101°C) wytwarza się działaniem 10 g metanolu na 27,1 g kwasu (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octowego w 1,2-dwuchloroetanu pod chłodnicą zwrotną w obecności kwasu, metanosulfonowego.

21,4 g kwasu (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octowego (o temperaturze topnienia 146°C) wytwarza się za pomocą reakcji Willegordta (działanie siarką i morfoliną i następna hydroliza) z 43,9 g 10-metylo-3-acetylofenotiazyny.

10-metylo-3-acetylofenotiazynę wytwarza się według G. CANQUIL i A. CASADEVALL, *Bull. Soc. Chem.* p. 768 (1955).

Przykład III. Do zawiesiny 45,4 g 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu sodowego w 625 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 20 minut w atmosferze azotu, roztwór 12,3 g tlenochlorku fosforu w 100 cm³ benzenu. Następnie ogrzewa się w ciągu 1 i 1/2 godziny do temperatury 55°C, po czym ochładza i dodaje roztwór 28,3 g N - (2-hydroksyetylo) - karbaminianu benzylu w 140 cm³ benzenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 4 godzin i 15 minut w atmosferze azotu. Odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Pozostałość miesza się z 750 cm³ wody, alkalizuje się 14 cm³ 4 n amoniaku, następnie dodaje 100 cm³ wodnego nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i ekstrahuje 650 cm³ octanu etylu.

Roztwór organiczny przemyma się 350 cm³ wody, suszy ekstrakty organiczne nad bezwodnym siarczanem sodowym, zadaje 3 g węgla aktywowanego, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). W ten sposób otrzymuje się 51 g 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu 2-benzylloksykarbonyloaminoetylu stosowanego w stanie surowym w postaci oleju.

51 g katalizatora palladowego (2,91% pallad osadzony na węglu) wprowadza się do roztworu 51 g 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu 2-benzylloksykarbonyloaminoetylu w 640 cm³ metanolu. Następnie dodaje się 27,8 cm³ 3,77 normalnego roztworu metanolowego kwasu chlorowodorowego i do mieszaniny ogrzanej do temperatury 40°C wprowadza się za pomocą bełkotki wodór (aż do ustania wywiązywania się CO₂) w ciągu 1 godziny i 40 minut. Oddziela się katalizator przez odsączenie, dodaje 5 g węgla aktywowanego, ponownie przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymaną pozostałość miesza się z 350 cm³ octanu etylu ogrzewając do temperatury 40°C. Ochładza się do temperatury

25°C, przy czym wytrąca się żywicowata masa, która powoli krystalizuje. Kryształy oddziela się przez odsączenie, przemywa je 110 cm³ octanu etylu, następnie 40 cm³ eteru naftowego i otrzymuje 24 g produktu topniejącego w temperaturze około 132°C.

Po dwukrotnym przekrystalizowaniu tego produktu z benzenu otrzymuje się 16,5 g związku topniejącego w temperaturze 144°C.

15 g tego produktu przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu i otrzymuje na koniec 9,2 g chlorowodoru 2-(10-metylo-3-fenotiazynylo)-propionianu 2-aminoetylu, topniejącego w temperaturze 149°C.

Stosowany w przykładzie tym N-(2-hydroksyetylo)-karbaminian benzylu wytwarza się według W. GORDON ROSE, J. Am. Chem. Soc. 69, 1384 (1947).

Przykład IV. Roztwór 28,5 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu metylu w 1 litrze cykloheksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i oddestylowuje 100 cm³ rozpuszczalnika. Wówczas dodaje się mieszaninę 0,1 g sodu w 4 g dwuetyloaminoetanolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Operację tę ponawia się 3 razy, po czym ochładza, dodaje 300 cm³ wody, zakwasza 40 cm³ kwasu octowego i otrzymaną masę żywicowatą rozpuszcza w 150 cm³ octanu etylu. Dekantuje się, dodaje ponownie do wodnego roztworu 35 cm³ kwasu octowego i przemywa roztwór 225 cm³ octanu etylu. Roztwory organiczne łączy się (roztwór A).

Kwaśny roztwór wodny alkalizuje się 70 cm³ amoniaku (d = 0,92) i wydziela się olej. Ekstrahuje się 300 cm³ chlorku metylenu, przemywa 100 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 13,6 g oleju.

Roztwór A ekstrahuje się 300 cm³ 1 n kwasu solnego. Roztwór wodny alkalizuje się 55 cm³ amoniaku (d = 0,92), przy czym wydziela się olej. Ekstrahuje się go 300 cm³ chlorku metylenu, przemywa 200 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). W ten sposób otrzymuje się 14 g oleju. Obydwa otrzymane oleje łączy się, 24,8 g tej mieszaniny rozpuszcza się w 310 cm³ acetonu i dodaje roztwór 6,04 g bezwodnego kwasu szczawowego w 75 cm³ acetonu.

Krystalizuje szczawian. Kryształy oddziela się przez odsączenie, przemywa 45 cm³ acetonu, a następnie 75 cm³ eteru i otrzymuje 22 g produktu przekształcającego się w żywicę w temperaturze około 50°C.

21 g tego produktu przekrystalizowuje się z 230 cm³ acetonu i otrzymuje 19 g kwaśnego szczawianu (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu 2-dwuetyloaminoetylu, topniejącego w temperaturze około 80°C.

Przykład V. Do zawiesiny 46,4 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu sodowego w 720 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 15 minut w atmosferze azotu, roztwór 13,44 g tlenochlorku fosforu w 80 cm³ benzenu. Następnie ogrzewa się

w ciągu 1 godziny i 15 minut do temperatury 55°C, ochładza, dodaje roztwór 31,2 g N-(2-hydroksyetylo)-karbaminianu benzylu w 320 cm³ benzenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 7 godzin. Potem zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), pozostałość miesza z 1 litrem wody, alkalizuje 420 cm³ nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i ekstrahuje 1,8 litra octanu etylu. Roztwór organiczny przemywa się 1,6 litra wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). W ten sposób otrzymuje się 63 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu 2-benzylloksykarbonyloaminoetylu, stosowanego w stanie surowym w postaci oleju.

59 g katalizatora palladowego (2,91% pallad osadzony na węglu) wprowadza się do roztworu 59 g (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu 2-benzylloksykarbonyloaminoetylu w 740 cm³ metanolu. Następnie dodaje się 39,5 cm³ 3,18 n metanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego i do mieszaniny ogrzanej do temperatury 40°C wprowadza się za pomocą bełkotki w ciągu 1 godziny wodór (aż do ustania wywiązywania się CO₂). Katalizator oddziela się przez odsączenie, dodaje 30 g węgla aktywowanego, ponownie przesącza i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymaną pozostałość miesza się z 440 cm³ acetonu, przy czym krystalizuje produkt. Kryształy oddziela się przez odsączenie, przemywa 200 cm³ acetonu i 100 cm³ eteru i otrzymuje w ten sposób 24,8 g produktu topniejącego w temperaturze 148°C. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 15,5 g chlorowodoru (10-metylo-3-fenotiazynylo)-octanu 2-aminoetylu, topniejącego w temperaturze 158°C.

Przykład VI. Roztwór 12,5 g (2-(10-metylo-7-metoksy-3-fenotiazynylo)-propionianu metylu w 600 cm³ cykloheksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i oddestylowuje 100 cm³ rozpuszczalnika. Wówczas dodaje się 0,2 g sodu i 6,7 g dwuetyloaminoetanolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 26 godzin. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), a pozostałość roztwarza się w 250 cm³ wody i 250 cm³ eteru. Dekantuje się, roztwór wodny ekstrahuje 100 cm³ eteru, łączy roztwory organiczne i przemywa je 100 cm³ wody. Roztwór eterowy ekstrahuje się 200 cm³ 1 n kwasu solnego, otrzymany roztwór wodny przemywa 100 cm³ eteru i alkalizuje 100 cm³ 4 n roztworu węglanu sodowego. Otrzymany olej ekstrahuje się 300 cm³ eteru, a roztwór eterowy przemywa 100 cm³ wody. Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

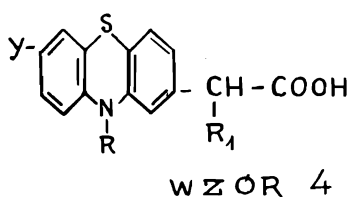
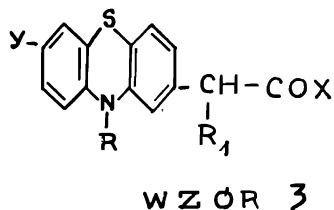
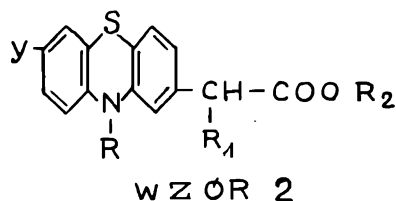
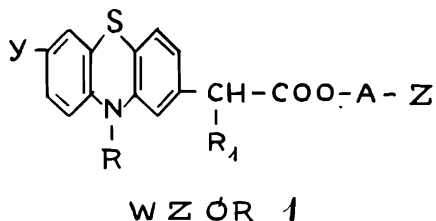
W ten sposób otrzymuje się 10,5 g 2-(10-metylo-7-metoksy-3-fenotiazynylo)-propionianu 2-dwuetyloaminoetylu, którego szczawian otrzymany z octanu etylu topnieje w temperaturze około 102–104°C.

2-(10-metylo-7-metoksy-3-fenotiazynylo)-propionian metylu, stosowany jako produkt wyjściowy

wytwarza się w sposób znany na przykład z belgijskiego opisu patentowego nr 671 573.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy, A oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—5 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, a Z oznacza grupę aminową, jednoalkiloaminową lub dwualkiloaminową, w których to grupach rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, **znamienny tym**, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 2, w którym A, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, poddaje się reakcji z aminoalkoholem o wzorze ogólnym HO-A-Z, w którym A i Z ma-



ją wyżej podane znaczenie, przy czym w przypadku gdy Z stanowi grupę aminową lub jednoalkiloaminową, korzystnie zabezpiecza się ją za pomocą grupy ochronnej, po czym po reakcji usuwa się grupę ochronną i następnie otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami lub w czwartorzędową sól amoniową.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 3, w którym Y, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aminoalkoholem o wzorze ogólnym HO-A-Z w którym A i Z mają wyżej podane znaczenie, przy czym w przypadku gdy Z stanowi grupę aminową lub jednoalkiloaminową, korzystnie zabezpiecza się ją za pomocą grupy ochronnej, po czym po reakcji usuwa się grupę ochronną i następnie otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami lub w czwartorzędową sól amoniową.

