

## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 47431

Kl. 12 p, 4  
Kl. internat. C 07 d

Rhône — Poulenc S. A.

Paryż, Francja

### Sposób wytwarzania 3-nitrofenotiazyny

Patent trwa od dnia 16 listopada 1961 r.

Pierwszeństwo: 7 grudnia 1960 r. (Francja)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej fenotiazyny, 3-nitrofenotiazyny o wzorze 1.

Według wynalazku tę nową pochodną fenotiazyny można wytworzyć przez kondensację 3, 4-dwujodonitrobenzenu z 2-aminotiofenolem i cyklizację otrzymanego siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu, do pochodnej o wzorze 1.

Kondensację 2-aminotiofenolu z 3, 4-dwujodonitrobenzenem prowadzi się najkorzystniej w środowisku organicznym lub wodnoorganicznym, w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak węglan sodowy lub potasowy. Otrzymany siarczek 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu cyklizuje się następnie najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, w obecności alkalicznego środka kondensującego, jak węglan sodowy lub potasowy i jeśli jest to pożądane,

także w obecności jodku miedziawego i (lub) miedzi w proszku.

3-nitrofenotiazyna jest środkiem przeciw robakom w przewodzie pokarmowym. Poza tym jest to ważny produkt pośredni przy wytwarzaniu pochodnych o cennych właściwościach farmakodynamicznych, a zwłaszcza związków o wzorze ogólnym 2, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla, przy czym atom azotu fenotiazyny i atom rodnika Z rozdzielone są co najmniej dwoma atomami węgla. Z oznacza rodnik aminowy, monoalkiloaminowy, dwualkiloaminowy, (przy czym rodniki alkilowe mają 1—5 atomów węgla) lub zawierający azot rodnik heterocykliczny połączony atomem azotu z rodnikiem A, taki jak acetydynowy, pirolidynowy, morfolinowy, tiomorfolinowy, piperidynowy, hydroksypiperidynowy, hydroksyalkilopiperidynowy, karbamylpiperidynowy lub

karbamylaoalkilopiperydynowy, których grupy karbamylowe mogą być podstawione lub nie podstawione, rodnik piperazynowy, N-alkilopiperazynowy, N-hydroksyalkilopiperazynowy, N-acyloksyalkilopiperazynowy, N-karbamyloksi-alkilopiperazynowy, którego grupa karbamylowa może być podstawiona lub nie podstawiona, przy czym atomy węgla pierścieni piperazynowych mogą być poza tym podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—5 atomach węgla.

Produkty o wzorze 2, które można wytworzyć każdym znanym sposobem w zakresie pochodnych fenotiazyny o grupie aminoalkilowej w położeniu 10, odznaczają się właściwościami przeciwwymiotnymi, antyhistaminowymi i uspokajającymi.

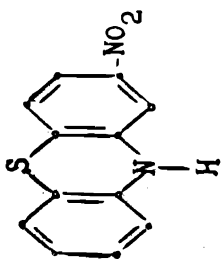
Przytoczony przykład wyjaśnia jak można wytworzyć związek o wzorze 1, nie ograniczając zakresu wynalazku.

Przykład. Mieszaninę 1000 g siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylowego, 288 g suchego węglanu sodowego, 27,3 g sproszkowanej miedzi i 100 g jodku miedziawego w 10 litrach dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Po oziębieniu ciecz reakcyjną wlewa się do 100 litrów wody. Czerwona 3-nitrofenotiazyna wytrąca się w mieszaninie z solami miedzi. Osad odsącza się i przemywa obficie wodą.

Mokry produkt roztwarza się w 8 litrach toluenu i roztwór odwadnia azeotropowo, destylując dwuskładnikowy roztwór: woda — toluen pod ciśnieniem atmosferycznym i ponownie cyklizuje zdekantowaną warstwę toluenową. Bezwodny gorący roztwór przesącza się i przesącza krystalizuje przez oziębienie. W ten sposób otrzymuje się pierwszy rzut 324 g 3-nitrofenotiazyny, o temperaturze topnienia 174—176°C.

Zagęszczając ług macierzysty do objętości 1 litra wyosabia się drugi rzut 118 g, o temperaturze topnienia 174—176°C.



WZÓR 1

3-nitrofenotiazyna występuje w postaci kryształów ciemnoczerwonych, które po przekrystalizowaniu w toluenie topnieją w temperaturze 176—178°C.

Wyjściowy siarczek 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu można otrzymać w następujący sposób:

Mieszaninę 1340 g 3, 4-dwujodonitrobenzenu i 448 g 2-aminotiofenolu rozpuszcza się w 14,3 litra etanolu w temperaturze 60°C.

Do otrzymanego gorącego roztworu wprowadza się w odstępach 10-minutowych roztwór 380 g suchego węglanu sodowego w 1,16 litra wody, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, aż do ustania wydzielania się gazowego dwutlenku węgla.

Papkę brązowo-czerwoną oziębia się do temperatury 20°C, przesącza i przemywa placek kilkakrotnie, najpierw 5 litrami wody, a następnie 2 litrami etanolu. W końcu produkt suszy się w temperaturze 40°C pod ciśnieniem około 20 mm Hg.

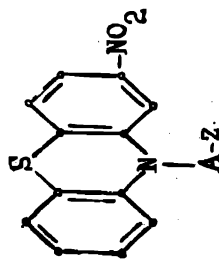
W ten sposób otrzymuje się 1107 g siarczku 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu, o temperaturze topnienia 163—164°C, który po przekrystalizowaniu w octanie etylu ma postać żółto-pomarańczowego proszku krystalicznego, w temperaturze topnienia 164—165°C.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 3-nitrofenotiazyny o wzorze 1, znamienny tym, że kondensuje się 2-aminotiofenol z 3, 4-dwujodonitrobenzenem, po czym otrzymany siarczek 2-amino-2'-jodo-4'-nitrodwufenylu cyklizuje się.

Rhône — Poulenc S. A.

Zastępca: inż. Józef Felkner  
rzecznik patentowy



WZÓR 2