



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07. X. 1965 (P 111 137)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. X. 1968

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d 93/14

MS

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Herbert Arnold, dr Rolf Rebling,
prof. dr Norbert Brock, dr Hans-Dieter Lanke

Właściciel patentu: Asta-Werke Aktiengesellschaft Chemische Fabrik,
Brackwede (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a n liczbę 2 lub 3, korzystnie 2, oraz ich soli.

Według wynalazku nowe pochodne fenotiazyny wytwarza się na drodze reakcji pochodnej fenotiazyny o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza resztę reaktywnego estru, korzystnie atom chlorowca, lub resztę estru kwasu siarkowego albo sulfonowego, z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 3, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, albo na drodze reakcji 3-chlorofenotiazyny z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 4, w którym R, n i X mają wyżej podane znaczenie, albo na drodze reakcji pochodnej fenotiazyny o wzorze 5, z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 6, w którym n i R mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca.

Powyższe reakcje prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak węglowódór, zwłaszcza toluen lub ksylen, albo eter, na przykład dioksan. Zależnie od charakteru składników reakcji, jako czynnik wiążący kwas stosuje się zwłaszcza trójetyloaminę, albo — jako środek kondensujący — związek metalu alkalicznego, na przykład amidek sodowy. Reakcje prowadzi się w podwyższonej temperaturze, mianowicie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

2

Stosowane w sposobie według wynalazku pochodne imidazolidonu o wzorze ogólnym 3 i 4 były dotychczas nieznanne. Związki o wzorze 3 wytwarza się przez reakcję pochodnej imidazolidonu o wzorze ogólnym 6, otrzymanej na drodze reakcji oksazolidonu z izocyjanianem, z piperazyną o wzorze 7, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę karboksylową. W przypadku stosowania piperazyny o wzorze 7, w którym R₁ oznacza grupę karboksylową, należy przed dalszymi reakcjami odszpeciwać tę grupę od otrzymanego produktu za pomocą znanych metod, na przykład na drodze hydrolizy.

Związki o wzorze 4 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 6 z jednopodstawioną piperazyną o wzorze 8, w którym X ma znaczenie wyżej podane.

Pochodną fenotiazyny o wzorze 5 otrzymuje się na przykład na drodze reakcji 3-chloro-fenotiazyny o wzorze 2 z piperazyną o wzorze 7. Również i tutaj w przypadku zastosowania mono-N-karbalkoksypiperazyny należy od otrzymanego produktu odszpeciwać grupę karbalkoksylową znanymi metodami, na przykład na drodze hydrolizy.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole z kwasami farmakologicznie dopuszczalnymi korzystnie w chlorowodoroki.

Wytwarzane sposobem według wynalazku pochodne fenotiazyny o wzorze ogólnym 1 odznaczają się silnym działaniem uspokajającym i przeciwnymiotnym lepszym od działania znanych pochodnych

fenotiazyny o podobnej budowie, jak to wynika z poniższych danych.

W opisanych niżej próbach farmakologicznych a—d porównano ze sobą następujące związki:

1. 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynę otrzymaną sposobem według przykładu II.

2. 3-chloro-10-[1'-(1"-etylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynę otrzymaną sposobem według przykładu II.

3. 3-chloro-10-{ γ -[4'-(β -hydroksyetylo)-piperazy-no]-propylo}-fenotiazynę otrzymaną według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 2838507.

4. 3-chloro-10-(γ -dwumetyloaminopropylo)-fenotiazynę otrzymaną według szwajcarskiego opisu patentowego nr 296185.

Związek nr 3 znajduje się w sprzedaży pod nazwą „Perphenazin”, a związek nr 4 — pod nazwą „Chlorpromazin”. Znałe są one jako wysoko aktywne neuroleptica (leki działające na sferę psychiczną człowieka) z grupy fenotiazyn.

a) W celu określenia działania uspokajającego na szczurze, substancje podawano podskórnie. Zwierzęta uznawano jako spokojne, gdy nie wykazywały ruchów samorzutnych ani nie ulegały pobudzeniu do ruchu pod wpływem słabych podrażnień mechanicznych (uderzenia). Wyniki zebrane są w poniższej tablicy.

Działanie uspokajające

Szczur

Związek nr	DE 95 μ mol/kg	Skuteczność względna (Perphenazin = 100)
1	2,2	268
2	5,4	109
3	5,9	100
4	17,0	35

Porównując skuteczność różnych preparatów ze związkiem nr 3 (Perphenazin) stwierdza się, że wytworzony sposobem według wynalazku związek nr 1 posiada działanie prawie 3-krotnie silniejsze niż Perphenazin. W porównaniu z preparatem nr 4 Chlorpromazin, związki wytworzone sposobem według wynalazku są bardziej aktywne około 8,5 względnie 3-krotnie.

b) Działanie przedłużające narkozę sprawdzono na myszy. Zwierzęta otrzymywały preparaty do-

Działanie przedłużające narkozę

Mysz

Związek nr	Doza*) μ mol/kg	Skuteczność względna (Perphenazin = 100)
1	3,4	212
2	3,7	195
3	7,2	100
4	6,8	106

*) Doza, która powoduje podwojenie okresu narkozy. W tej serii prób, wytwarzane sposobem według wynalazku związki nr 1 i nr 2 wykazały dwukrotnie wyższe działanie w porównaniu z obu znanymi preparatami porównawczymi nr 3 i nr 4.

otrzewnowo i po upływie 30 minut 68 mg/kg Hexobarbital-Na dożylnie. Jako kryterium okresu narkozy przyjęto ponowne wystąpienie refleksu odwrócenia się. Wyniki zebrane są w poniższej tablicy.

c) W celu uzyskania oceny działania obniżającego temperaturę ciała na szczurach, określono dawkę, która powodowała przeciętne obniżenie normalnej temperatury ciała o 1°C, po podaniu podskórnie. Wyniki są zebrane w poniższej tablicy.

Działanie obniżające temperaturę ciała

Szczur

Związek nr	DE — 1,0°C μ mol/kg	Skuteczność względna (Perphenazin = 100)
1	1,1	275
3	1,9	158
3	3,0	100
4	3,7	81

W powyższej próbie uzyskano w przypadku związków wytwarzanych sposobem według wynalazku nr 1 i nr 2 skuteczność 1,6—2,8 razy wyższą w porównaniu z preparatem nr 3 i 2—3,5 razy większą w porównaniu z preparatem nr 4.

d) Działanie przeciwwymiotne badano na wymiotach apomorficznych (wywołanych lekarsztwami powodującymi wymioty) u psa. Zwierzęta uznawano jako zabezpieczone, jeżeli podanie im 0,05—0,07 mg/kg apomorfiny po upływie 30 minut od wstrzyknięcia podskórnie badanego preparatu nie wywoływało wymiotów. Wyniki badań zebrane są w poniższej tablicy.

Działanie przeciwwymiotne

Pies

Związek nr	DE 95 μ mol/kg	Skuteczność względna (Perphenazin = 100)
1	0,143	122
2	0,096	179
3	0,172	100
4	7,3	2,3

Pod względem działania przeciwwymiotnego szczególnie aktywny okazał się związek nr 2 (wzrost aktywności o 79% w porównaniu z preparatem Perphenazin nr 3). Również i związek nr 1 jest bardziej aktywny o 22% od tej wysoko aktywnej substancji porównawczej. Natomiast związek nr 4 (Chlorpromazin) działa przeciwwymiotnie bardzo słabo.

W rezultacie porównawczych badań toksyczności (szczur) okazało się, że wszystkie badane substancje są jednakowo mało toksyczne.

Toksyczność

Związek nr	DL 50*) μ mol/kg	Toksyczność względna (Perphenazin = 100)
1	1156	84
2	1188	82
3	973	100
4	1307	74

* Wartość 7-dniowa.

Z powyższych danych wyliczono następujące zakresy lecznicze dla działania uspokajającego i przeciwwymiotnego.

Zakres leczniczy

Związek nr	Zakres leczniczy (DL 50/DE 95)	
	Działanie uspokajające — szczur	Działanie przeciwwymiotne — pies
1	525	8080
2	220	12380
3	165	5660
4	77	179

Sposób według wynalazku objaśniają poniższe przykłady.

Przykład I. N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyna.

W 200 ml dioksanu rozpuszcza się 32,5 g 1-metylo-3- β -chloroetyloimidazolidonu-2 i po dodaniu 31,6 g monokarboetoksypiperazyny oraz 20,2 g trójetiloaminy ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin. Następnie odsąca się wytrącony chlorowodorek trójetiloaminy i usuwa dioksan pod próżnią. Pozostałość poddaje się destylacji pod wysoką próżnią. Temperatura wrzenia pod 0,01 mm Hg 203—207°C, wydajność 45 g (79,11%).

30 g otrzymanej w ten sposób N-(1-metylo-imidazolidono-2-etylo-3)-N'-(karboetoksy)-piperazyny rozpuszcza się w 250 ml 10% alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego i przez 15 godzin ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie odsąca się węglan potasowy i na łaźni parowej odpędza alkohol. Pozostałość traktuje się 40% ługiem sodowym i wydzielony przy tym olej wielokrotnie poddaje ekstrakcji benzenem. Połączone wyciągi benzenowe osusza się nad węglanem potasowym, zateża na łaźni wodnej i pozostałość poddaje destylacji pod wysoką próżnią. Otrzymuje się 16 g N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyny (wydajność 71,15%).

Związki homologiczne wytwarza się podobnie.

W poniższej tablicy zestawiono dane fizyczne tych związków.

Tablica

N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyna	Temperatura wrzenia (0,01 mm Hg) 155—158°C	n_D^{22} 1,5153
N-[β -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyna	Temperatura wrzenia (0,01 mm Hg) 160—165°C	n_D^{22} 1,5111
N-[γ -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazyna	Temperatura wrzenia (0,02 mm Hg) 165—170°C	n_D^{21} 1,5140
N-[γ -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazyna	Temperatura wrzenia (0,01 mm Hg) 168—170°C	—

Przykład II. 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyna. W 100 ml dioksanu rozpuszcza się 23 g 3-chloro-10-(γ -chloropropylo)-fenotiazyny i po dodaniu 15,36 g N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyny otrzymanej według przykładu I, oraz 7,49 g trójetiloaminy ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez okres 12 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wytrącony chlorowodorek trójetiloaminy odsąca się pod obniżonym ciśnieniem i rozpuszczalnik odciąga pod próżnią, zaś pozostałość roztwarza w eterze. Roztwór eterowy wielokrotnie przemycza się wodą i następnie osusza nad węglanem potasowym. Po oddestylowaniu eteru pozostałość podestylacyjną poddaje się destylacji frakcjonowanej pod wysoką próżnią i otrzymuje 18,5 g (wydajność 51,33%) zasady 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynowej o temperaturze wrzenia 260°C 0,01 mm Hg.

W celu otrzymania chlorowodoru przedestylowaną zasadę rozpuszcza się w absolutnym eterze i roztwór ten zadaje na zimno eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek odsąca się pod obniżonym ciśnieniem, przekrystalizowuje najkorzystniej z dioksanu lub acetonu zmieszanego z małą ilością metanolu. Temperatura topnienia 255°C.

Przykład III. 3-chloro-10-[1'-(1"-etylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyna.

W 100 ml dioksanu rozpuszcza się 22 g (0,071 mola) 3-chloro-10-(γ -chloropropylo)-fenotiazyny i po dodaniu 16,05 g (0,071 mola) N-[β -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazyny oraz 7,17 g (0,071 mola) trójetiloaminy, ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. N-[β -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-piperazynę otrzymuje się postępując podobnie jak w przykładzie I wychodząc z 1-etylo-3- β -chloro-etylo-imidazolidonu-2 i monokarboetoksypiperazyny.

Dalsze postępowanie odbywa się podobnie jak w przykładzie II. Otrzymuje się 19 g (wydajność 53,57%) zasady 3-chloro-10-[1'-(1"-etylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynowej o temperaturze wrzenia 260—265°C 0,01 mm Hg.

W celu otrzymania chlorowodoru zasadę rozpuszcza się w absolutnym eterze i roztwór ten zadaje stopniowo na zimno eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek odsąca się pod obniżonym ciśnieniem i przekrystalizowuje najkorzystniej z dioksanu lub z mieszaniny acetonu z małą ilością metanolu. Temperatura topnienia 215—216°C.

Przykład IV. 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-n-propyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyna.

W 100 ml dioksanu rozpuszcza się 24,8 g (0,08 mola) 3-chloro-10-(γ -chloropropylo)-fenotiazyny i po dodaniu 18 g (0,08 mola) N-[γ -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazyny oraz 8,1 g (0,08 mola) trójetiloaminy ogrzewa przez 12 godzin

pod chłodnicą zwrotną. N-[γ -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazynę otrzymuje się podobnie jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 1-metylo-3- γ -chloro-n-propyloimidazolidonu-2 i monokarbetyloksypiperazyny.

Dalsze postępowanie odbywa się podobnie jak w przykładzie II. Otrzymuje się 19 g (wydajność 47,49%) zasady 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-n-propyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynowej o temperaturze wrzenia pod 0,01 mm Hg 265–270°C.

W celu otrzymania chlorowodoru postępując w sposób opisany w przykładzie II, zadaje się zasadę eterowym roztworem chlorowodoru i przekształca z mieszaniny acetonu z metanolem. Temperatura topnienia 233°C.

Przykład V. 3-chloro-10-[1'-(1"-etylo-2"-keto-3"-n-propyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyna.

W 100 ml dioksanu rozpuszcza się 24 g (0,077 mola) 3-chloro-10-(γ -chloropropylo)-fenotiazyny i po dodaniu 18,60 g (0,077 mola) N-[γ -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazyny oraz 7,82 g (0,077 mola) trójetyloaminy ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 12 godzin. N-[γ -(1-etylo-2-keto-imidazolidylo)-n-propylo]-piperazynę otrzymuje się z 1-etylo-3- γ -chloro-n-propyloimidazolidonu-2 i monokarbetyloksypiperazyny postępując podobnie jak w przykładzie I.

Dalsze postępowanie jest analogiczne jak w przykładzie II. Otrzymuje się 22 g (wydajność 55,30%) zasady 3-chloro-10-[1'-(1"-etylo-2"-keto-3"-n-propyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazynowej o temperaturze wrzenia pod 0,01 mm Hg 270°C.

W celu otrzymania chlorowodoru, podobnie jak w przykładzie II zasadę traktuje się eterowym roztworem chlorowodoru i przekształca z mieszaniny acetonu z metanolem. Temperatura topnienia 225°C.

Sól kwasu maleinowego otrzymuje się w sposób następujący: 7 g powyższej zasady rozpuszcza się w acetonie i po dodaniu roztworu 5 g bezwodnika maleinowego (nadmiar) w niewielkiej ilości wody, pozostawia w spokoju przez noc. Wydzielone kryształy można przekształcać z etanolu. Temperatura topnienia 166°C. Wydajność 6 g (69,95%).

Przykład VI. Chlorowodorek 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyny.

Do zawiesiny amidku sodowego w ciekłym amoniaku (sporządzonej z 4,6 g sodu (0,2 mola) i 220 ml amoniaku, do którego dodano szczyptę $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (znajdującej się w chłodzonej mieszaninie oziębiającej NaCl (lód w kolbie trójszyjnej o pojemności 1 litra) stopniowo dodaje się, stosując mieszanie 46,8 g (0,2 mola) 3-chlorofenotiazyny. Następnie mieszaninę tę zadaje się 200 ml toluenu (roztwór 1).

Do roztworu 56,8 g (0,21 mola) N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-N'-(γ -hydroksy)-piperazyny w 50 ml toluenu dodaje się roztwór 4,8 g (0,21 mola) sodu zdyspergowanego w 150 ml toluenu, po czym powoli wkrapla się 40 g chlorku

p-toluenosulfonylu rozpuszczonego w 100 ml toluenu, utrzymując temperaturę 0° —5°C i stosując mieszanie.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez okres 2 godzin, i po odsączeniu pod obniżonym ciśnieniem wytrąconego chlorku sodowego, otrzymuje toluenowy roztwór N-[β -(1-metylo-2-keto-imidazolidylo)-etylo]-N'-(γ -(p-toluenosulfonylo)-propylo)-piperazyny.

Roztwór ten wkrapla się w temperaturze 90°C, stosując mieszanie do roztworu I i w tej temperaturze miesza przez dalsze 2 godziny. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej odsąca się pod obniżonym ciśnieniem wytrącony p-toluenosulfonian sodowy i przesącz zatęża pod próżnią. Otrzymaną pozostałość roztwarza się w benzenie i wielokrotnie przemycywa wodą. Po osuszeniu i oddestylowaniu benzenu, pozostałość rozpuszcza się w absolutnym eterze i na zimno zadaje nadmiarem eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek odsąca się pod obniżonym ciśnieniem i przekształca z acetonu z dodatkiem małej ilości metanolu. Wydajność 34 g, temperatura topnienia 223°C.

Przykład VII. Chlorowodorek 3-chloro-10-[1'-(1"-metylo-2"-keto-3"-etyloimidazolidylo)-4'-piperazyno-n-propylo]-fenotiazyny.

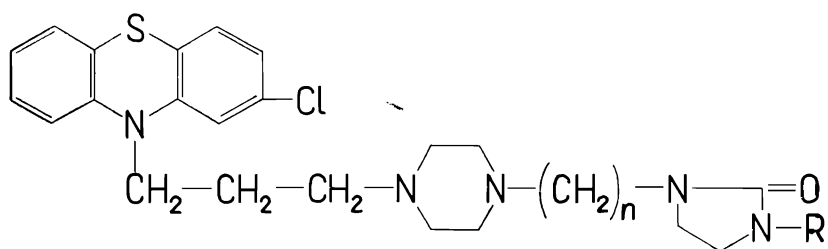
9 g (0,025 mola) 10-(piperazynopropylo)-3-chlorofenotiazyny rozpuszcza się w 100 ml dioksanu i po dodaniu 5 g (0,031 mola) 1-metylo-3- β -chloroetyloimidazolidonu-2 oraz 2,55 g (0,025 mola) trójetyloaminy ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 15 godzin. Po ostygnięciu odsąca się pod obniżonym ciśnieniem wydzielony chlorowodorek trójetyloaminy i przesącz zatęża na łaźni parowej. Otrzymaną pozostałość roztwarza się w eterze i roztwór eterowy wielokrotnie przemycywa wodą. Po osuszeniu z roztworu wytrąca się na zimno zasadę w postaci chlorowodoru, stosując w tym celu nadmiar eterowego roztworu chlorowodoru, odsąca pod obniżonym ciśnieniem i przekształca z acetonu z dodatkiem małej ilości metanolu. Wydajność 4 g, temperatura topnienia 223°C.

Zastrzeżenia patentowe

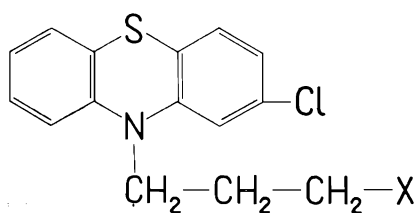
1. Sposób wytwarzania pochodnych fenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a n — liczbę 2 lub 3, **znamienny tym**, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza resztę reaktywnego estru poddaje się w podwyższonej temperaturze reakcji z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 3, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, albo 3-chlorofenotiazynę poddaje się w podwyższonej temperaturze reakcji z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 4, w którym R, n i X mają wyżej podane znaczenie, albo pochodną fenotiazyny o wzorze 5 poddaje się w podwyższonej temperaturze reakcji z pochodną imidazolidonu o wzorze ogólnym 6, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, po czym otrzymane pochodne fenotia-

- zyny o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się w sole kwasów farmakologicznie dopuszczalnych.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z pochodną imidazolidonu o wzorze 3 poddaje się pochodną fenotiazyny o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, w obecności czynnika wiążącego kwas. 5
 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z pochodną imidazolidonu o wzorze 3 poddaje się pochodną fenotiazyny o wzorze 2, w którym X oznacza resztę estru kwasu sulfonowego. 10
 4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z 3-chlorofenotiazyną poddaje się pochodną imidazolidonu o wzorze 4, w którym X oznacza atom chlorowca w obecności czynnika wiążącego kwas. 15
 5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z 3-chlorofenotiazyną poddaje się pochodną imidazolidonu o wzorze 4, w którym X oznacza resztę estru kwasu sulfonowego. 20
 6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 25

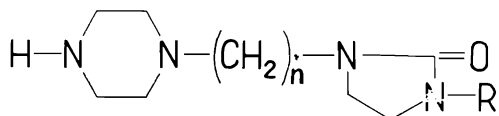
- reakcji z pochodną fenotiazyny o wzorze 2 poddaje się pochodną imidazolidonu o wzorze 3, otrzymaną przez reakcję związku o wzorze 6 z piperazyną o wzorze 7, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę karbalkoksylową i następne odszczepienie tej grupy na drodze hydrolizy.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z 3-chloro-fenotiazyną poddaje się pochodną imidazolidonu o wzorze 4, otrzymaną przez reakcję związku o wzorze 6 z jednopodstawioną piperazyną o wzorze 8, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1.
 8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 8, w którym X oznacza atom chlorowca lub resztę estru kwasu sulfonowego.
 9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pochodną imidazolidonu o wzorze 6 poddaje się reakcji z pochodną fenotiazyny o wzorze 5, otrzymaną przez reakcję związku o wzorze 2 z piperazyną o wzorze 7, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę karbalkoksylową i następne odszczepienie tej grupy na drodze hydrolizy.



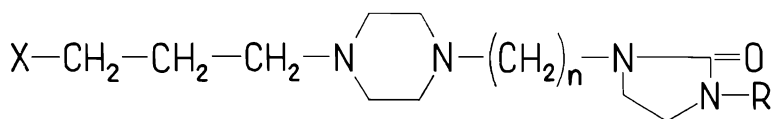
Wzór 1



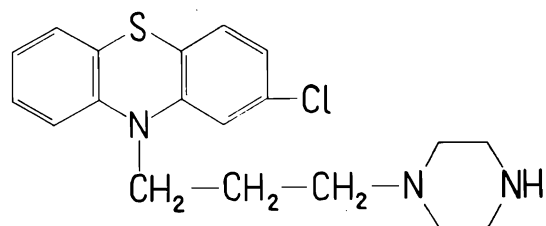
Wzór 2



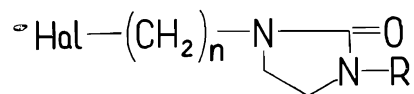
Wzór 3



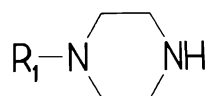
Wzór 4



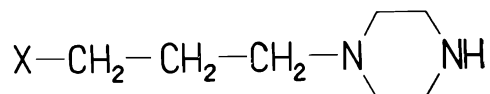
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8