



Patent dodatkowy

do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 04.03.1972 (P. 153869)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 15.10.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07d 99/10  
C07d 93/14

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 279/36

CELESTIA

Urząd Patentowy  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

**Twórcy wynalazku:** Arkady Michaiłowicz Lichoszerstow, Lija Semenowa  
Nazarowa, Aleksander Pietrowicz Skoldinow, Galina  
Aleksandrowna Markowa, Natalia Weniaminowa  
Kawerina

**Uprawniony z patentu:** Nauczno-Issledowatelskij Instytut Farmakologii  
Akademii Medycznych Nauk SSSR, Moskwa  
(ZSRR)

**Sposób wytwarzania nowych 10'-[ω-N-1,4-dwuazadwucyklo/4,m,0-  
/alkenilo/-acylo]-fenotiazyn**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 10'-[ω-N-1,4-dwuazadwucyklo/4,m,O/-alkenilo/-acylo]-fenotiazyn, o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę CF<sub>3</sub>, n oznacza 1, 2 lub 3, a m oznacza 3 lub 5, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami lub soli czwartorzędowych.

Związki te, ich sole addycyjne z kwasami i sole czwartorzędowe wykazują aktywność farmakologiczną. Posiadają one właściwości spazmolityczne i rozszerzania naczyń wieńcowych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są substancjami stałymi, lub też częściej wysokowrzącymi olejami.

Sole wymienionych powyżej związków występują w postaci krystalicznych proszków koloru białego, lub też białego z odcieniem kremowym.

Związki o wzorze 1, są łatwo rozpuszczalne w wodzie i w roztworze wodno-alkoholowym, a nierozpuszczalne w eterze, chloroformie i innych rozpuszczalnikach organicznych.

Sposobem według wynalazku 10'-[ω-N-1,4-dwuazadwucyklo/4,m,O/-alkenilo/-acylo]-fenotiazyny, ich sole addycyjne z kwasami i sole czwartorzędowe wytwarza się przez poddanie reakcji ω-chloroacylo-2-podstawionych fenotiazyn z 1,4-dwuazadwucyklo-/4,m,O/-alkanami w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego w temperaturze 50—140°C, a następnie wydzielaniu produktu końcowego.

2

Celowym jest stosowanie jako obojętnego rozpuszczalnika organicznego benzenu, toluenu lub ksylenu. W celu zwiększenia wydajności produktu końcowego reakcję prowadzi się w obecności substancji wiążącej wydzielający się chlorowódor, a mianowicie węglanu sodowego lub trójetyloaminy.

Celem przyspieszenia reakcji prowadzi się ją w obecności jodków jako katalizatora.

10'-[ω-N-1,4-dwuazadwucyklo/4,m,O/-alkenilo/-acylo]-fenotiazyny wytwarza się według schematu podanego na rysunku, w którym m oznacza 3 lub 5, n oznacza 1, 2 lub 3, X oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę CF<sub>3</sub>.

Kondensację 1,4-dwuazadwucyklo/4,m,O/-alkanów i ω-chloroacylofenotiazyn prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych, obojętnych w stosunku do stosowanych reagentów, takich jak benzen, toluen i ksylen, przy czym czas trwania reakcji zależy od reżimu temperaturowego i można go regulować w zależności od stosowanego rozpuszczalnika. Temperatura procesu zmienia się w granicach od 50°C do 140°C, a czas reakcji waha się od 3 do 20 godzin.

Jako akceptor wydzielającego się w reakcji chlorowodoru stosuje się również trzeciorzędowe atomy azotu powstającego produktu końcowego, bądź nadmiar 1,4-dwuazabicyklo/4,m,O/-alkanu.

Działając na otrzymane zasady nadmiarem halogenku alkilu, na przykład jodku metylu, wydzielają się bis-czwartorzędowe sole omawianych soli.

Wydajność produktów końcowych wynosi 40–80% wagowych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują działanie spazmolityczne i rozszerzania naczyń wieńcowych.

Najbardziej aktywny jest dwuchlorowodorek 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,m/-nonanilo/-propionylo]-2'-chlorofenotiazyny o ogólnym wzorze 2. Związek ten jest substancją aktywną preparatu leczniczego o działaniu rozszerzającym naczynia wieńcowe i spazmolitycznym, zwyczajowo nazwanego nonachłazynem. Preparat ten stosuje się do leczenia ataków stenokardii, jak również do leczenia chorych na ciężkie schorzenia wieńcowe w okresie nasilania się choroby. Wskazaniem jest zastosowanie preparatu w przypadku choroby niedokrwiennej serca wszystkich trzech stadiów, ataków stenokardii i zawału mięśnia sercowego.

Z przeprowadzonych badań farmakologicznych wynika, że preparat posiada wyraźne działanie rozszerzania naczyń krwionośnych, zwłaszcza układu naczyń wieńcowych.

Doświadczenia przeprowadzone na kotach i szczurach wykazały, że preparat wprowadzony wewnętrznie w dawce 5–7 mg/kg znacznie polepsza krwioobieg serca, zwiększając wieńcowy przepływ krwi do 120% w ciągu 30–60 minut. Nie zmienia się przy tym istotnie stopień ciśnienia naczyniowego w układzie krwionośnym. Zużycie tlenu przez serce pod wpływem preparatu rośnie równolegle ze zwiększeniem wieńcowego przepływu krwi. Jak wynika z dalszych badań, polegających na rejestracji oporu naczyń wieńcowych metodą rezystografii, efekt badanego preparatu związany jest z jego bezpośrednim wpływem na tonus naczyń wieńcowych. Pod wpływem preparatu obserwuje się zmniejszenie oporu naczyń wieńcowych, średnio o 25–35%.

Preparat nie powoduje zmian w elektrokardiogramie działalności serca, nie ma też wyraźnego wpływu na wegetatywną część układu nerwowego i na centralny układ nerwowy.

Preparat jest mało toksyczny i posiada wystarczająco szeroki zakres działania terapeutycznego. Podczas badania ostrej toksyczności preparatu, stwierdzono, że przy wewnętrznym podawaniu go białym myszom o wadze ciała 23–26 g, LD<sub>50</sub> wynosi 55 mg/kg.

Preparat posiada właściwości spazmolityczne, likwiduje skurcz gładkiej muskulatury jelita wywołanej chlorkiem baru.

Preparat przewyższa chlorowodorek 2-chloro-10-β-dwuetyloaminopropionylo/-fenotiazyny, persantynę, papawerynę, segoptyn, intensain i nitroglicerynę pod względem intensywności działania rozszerzającego naczynia wieńcowe.

Preparat był badany klinicznie w 6 klinikach na 300 chorych.

Preparat w dawkach 0,03 g trzy razy dziennie podawano chorym z obostrzeniem duszniczy bolesnej, przy tym z bardzo częstymi atakami stenokardii, ustępującymi jedynie pod wpływem narkotyków, chorym ze świeżym zawałem mięśnia sercowego objawiającym się częstymi atakami

bóli, chorym ze świeżymi małoogniskowymi nekrozami, chorym na ciężkie schorzenia wieńcowe w okresie nasilania się choroby. Należy odnotować dobrą przyswajalność preparatu przez chorych, nie stwierdzono też ubocznych skutków stosowania preparatu. Preparat dobrze znoszą chorzy zarówno z częstoskurczem komorowym, jak i z rzadkoskurczem, jak również z wrzodową chorobą i z zapaleniem pęcherzyka żółciowego.

Nie stwierdzono zmian ciśnienia naczyniowego. Również nie zaobserwowano zmian we krwi i w moczu w okresie stosowania preparatu. Zaburzeń gastrycznych również nie było. Nie stwierdzono zmian elektrokardiogramu podczas przyjmowania preparatu. Jedynym kryterium oceny efektywności preparatu było rejestrowanie ilości przyjmowanych tabletek nitrogliceryny w ciągu doby na początku i przy końcu leczenia. Ilość tabletek nitrogliceryny, przy jednoczesnym stosowaniu preparatu, zmniejszyła się więcej niż dwukrotnie.

Odnótowano, że w 104 przypadkach ze 108 bóle stenokardialne po przyjęciu preparatu ustępowały w pełni, lub występowały rzadziej, lub też słabiej. W dwóch przypadkach ustawały ataki bóli, nie zmniejszające się pod wpływem nitrogliceryny.

W 17 przypadkach leczenie prowadzono naprzemiennie preparatem podawanym 3 razy dziennie w 4–5 dawkach 30 mg w ciągu 4 dni i placebo 3 razy w ciągu 4 dni.

Placebo stosowano po pełnym zlikwidowaniu bóli w rezultacie stosowania preparatu.

Wyniki leczenia placebo po stosowaniu preparatu przedstawiono w tablicy.

Tablica

| Liczba chorych | Częstość ataków stenokardii |         |         |         |
|----------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
|                | 1 dzień                     | 2 dzień | 3 dzień | 4 dzień |
| 5              | —                           | 1       | 2–3     | 2–3     |
| 6              | —                           | 2       | 3–4     | 2–3     |
| 6              | —                           | 3       | 3–4     | 4–5     |

Przy stosowaniu placebo ataki bóli wznowiły się, co świadczy o braku następstw preparatu i jego niewątpliwej skuteczności.

Preparat zawierający związek wytworzony sposobem według wynalazku pod względem efektu działania i szybkości występowania efektu, przewyższa szereg innych środków, stosowanych do leczenia nasileń choroby niedokrwiennej serca, takich jak papaweryna, inderal, intensain, izoptyn, chlorowodorek, 2-chloro-10-β-dwuetyloaminopropionylo/-fenotiazyna, korontyn i inne.

Wskazane jest stosowanie tego preparatu w czasie obostrzenia choroby wieńcowej z częstymi i przewlekłymi bólami. Pod wpływem preparatu chorzy szybko przechodzą niebezpieczny okres nasilania choroby. W końcu, po uzyskaniu stałego zmniejszenia lub zlikwidowania ataków stenokardii chorym można podawać inne środki, powodujące w następstwie ostateczny skutek leczenia. Można połączyć leczenie preparatem z podawaniem chlorowodoru 2-chloro-10-β-dwuetylo-

aminopropionylo/-fenotiazyny, nitrogliceryny lub intensainu albo preparatów z grupy inderaku-izop-  
tynu.

Preparat zawierający związek wytworzony spo-  
sobem według wynalazku, uwalnia chorych od  
częstych, trudnych do wyleczenia i do leczenia  
profilaktycznego innymi środkami ataków steno-  
kardii, pozwala wyprowadzić chorych z okresu  
nasilania choroby, bez rozwoju nekrozy.

Preparat leczniczy stosuje się w czystej postaci  
jako proszek.

Preparat leczniczy może zawierać substancję  
aktywną w połączeniu z wypełniaczem farmaceu-  
tycznym.

Korzystne jest stosowanie jako wypełniacza far-  
maceutycznego krochmalu lub cukru w postaci  
pudru. Preparat leczniczy zawiera substancję ak-  
tywną w ilości od 15 do 90 mg w porcji.

Preparat stosuje się w postaci tabletek o cięży-  
rze 0,3 g. Okres leczenia trwa 3 tygodnie, przy  
czym podaje się po 1 tabletkę 3 razy dziennie.  
W celu wyleczenia ataków stenokardii leczenie  
prowadzi się w ciągu 1 tygodnia, przy czym poda-  
je się po 1 tabletkę 3 razy dziennie. Zanik bóli  
zauważa się już po jednym lub dwóch dniach  
przyjmowania preparatu. Preparat można długo  
przechowywać w miejscu chronionym od światła,  
przy czym nie traci on swojej aktywności.

W celu lepszego wyjaśnienia sposobu według  
wynalazku podaje się następujące przykłady wy-  
tworzenia 10'-[ω-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,m,O/-  
alkenyllo/-acylo]-fenotiazyn, ich soli addycyjnych  
z kwasami i soli czwartorzędowych.

Przykład I. Do roztworu 7,2 g 10-β-chloro-  
propionylo/-2-trójfliuorometylofenotiazyny w 70 ml  
suchego toluenu dodaje się 5,04 g 1,4-dwuazadwu-  
cyklo/-4,3,0/-nonanu i mieszaninę podgrzewa się  
do wrzenia w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu  
ogrzewania toluenowy roztwór przemywa się  
wodą i zakwasza rozcieńczonym roztworem kwasu  
solnego.

Kwaśny wodny roztwór podgrzewa się do wrzenia  
w ciągu 0,5 godziny z węglem aktywowanym, od-  
sącza się, przesącz zubożoną 10% roztworem  
sody żrącej, a produkt ekstrahuje eterem. Roz-  
twór eterowy suszy się siarczanem magnezowym,  
eter częściowo odpędza się, a pozostały roztwór  
traktuje się eterem nasyconym chlorowodem.  
Otrzymuje się 7,25 g (69,7% wagowych) dwuchlo-  
rowodorku 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-  
nonanilo/-propionylo]-2'-trójfliuorometylofenotia-  
zyny. Temperatura topnienia 222—223°C (z alkoholu  
absolutnego). Analiza elementarna.

Dla  $C_{23}H_{20}H_3F_3Cl_2SO$ . Znalezione w %: N — 8,12,  
S — 6,23, Cl' — 13,38.

Obliczono w %: N — 8,07, S — 6,16, Cl' — 13,62.

Przykład II. Reakcję prowadzi się analogicz-  
nie, jak w przykładzie I, z tymi samymi składnika-  
mi wyjściowymi, wziętymi w stosunku równoczą-  
steczkowym, ogrzewając w benzenie w ciągu 16  
godzin w obecności trójetylaminy. Wydajność  
dwuchlorowodorku 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo  
4,3,0/-nonanilo/-propionylo]-2'-t rójfliuormetylofeno  
notiazyny wynosi 54% wagowych.

Przykład III. Z 6,48 g 10-β-chloropropiony-  
lo/-2-chlorofenotiazyny i 5,04 g 1,4-dwuazadwucy-  
klo/4,3,0/-nonanu sposobem analogicznym, jak w  
przykładzie I, otrzymuje się 6,82 g (70% wago-  
wych) dwuchlorowodorku 10'-[β-N-/1,4-dwuaza-  
dwucyklo/-4,3,0/-nonanilo/-propionylo]-2'-chlorofe-  
notiazyny. Temperatura topnienia 215—216°C (z  
alkoholu absolutnego).

Dla  $C_{22}H_{20}N_3Cl_2SO$

Znalezione w %: N — 8,75, Cl — 21,80, Cl' — 14,38.

Obliczono w %: N — 8,63, Cl — 21,85, Cl' — 14,56.

Przykład IV. 1 g dwuchlorowodorku 10'-[β-  
N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propiony-  
lo]-2'-chlorofenotiazyny traktuje się 40% roztworem  
sody żrącej do uzyskania pH = 10, zasadę ekstra-  
huje się eterem, eter odparowuje się, a pozostałość  
rozpuszcza się w 15 ml suchego metanolu, dodaje  
się 4,3 g jodku metylu i podgrzewa się do wrze-  
nia w ciągu 12 godzin. Metanol odparowuje się,  
a pozostałość wykryszalizowuje się z mieszaniny  
(1:4) alkoholu izopropylowego i etylowego. Otrzy-  
muje się 0,6 g (46% wagowych) dwujodometylanu  
10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/pro-  
pionylo]-2'-chlorofenotiazyny. Temperatura topnie-  
nia 146—148°C.

Dla  $C_{24}H_{30}N_3ClJ_2SO$ .

Znalezione w %: J' — 35,93.

Obliczono w %: J' — 36,38.

Przykład V. Do roztworu 2,9 g 10-β-chloro-  
propionylo/-fenotiazyny w 40 ml suchego toluenu  
dodaje się 2,52 g 1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanu.  
Mieszaninę podgrzewa się do wrzenia w ciągu 6  
godzin i traktuje analogicznie, jak w przykładzie I.  
Otrzymuje się 2,78 g (61,5% wagowych) dwuchlo-  
rowodorku 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-no-  
nanilo/-propionylo]-fenotiazyny. Temperatura top-  
nienia 190,5—191,5°C (z alkoholu absolutnego).

Dla  $C_{22}H_{27}N_3Cl_2SO$ .

Znalezione w %: S — 7,01, N — 9,01 Cl' — 15,35.

Obliczono w %: S — 7,09, N — 9,29, Cl' — 15,67.

Przykład VI. Do roztworu 3,1 g 10-chloro-  
acetylo-2-chlorofenotiazyny w 40 ml suchego tolu-  
enu dodaje się 2,52 g 1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-no-  
nanu i roztwór utrzymuje w temperaturze wrzenia  
w ciągu 6 godzin. Toluenowy roztwór przemywa  
się wodą, zakwasza rozcieńczonym roztworem kwa-  
su solnego, wodny roztwór traktuje się węglem  
aktywowanym, odsącza się węgiel, a filtrat zobo-  
jętnia się. Produkt ekstrahuje się eterem, roztwór  
eterowy suszy się siarczanem magnezowym, eter  
odpędza się. Otrzymuje się 2,97 g (74% wagowych)  
10'-[N'-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-acety-  
lo]-2'-chlorofenotiazyny. Temperatura topnienia  
132,5—133,5°C.

Dla  $C_{21}H_{22}N_3ClSO$ .

Znalezione w %: C — 63,04, H — 5,57, Cl — 8,90  
N — 10,35.

Obliczono w %: C — 63,05, H — 5,54, Cl — 8,865,  
N — 10,51.

Przykład VII. Proces prowadzi się analo-  
gicznie, jak w przykładzie VI. 2 g otrzymanej za-  
sady 10'-[N'-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo-  
acetylo]-2'-chlorofenotiazyny rozpuszcza się w  
niewielkiej ilości absolutnego alkoholu i dodaje

się eter nasycony chlorowodorem. Otrzymuje się 2 g (84% wagowych) dwuchlorowodoru 10'-[N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/acetulo]-2'-chlorofenotiazyny. Temperatura topnienia 188—189,5°C (z alkoholu absolutnego z eterem).

Dla  $C_{21}H_{24}N_3Cl_2SO$ .

Znaleziono w %: Cl' — 14,67.

Obliczono w %: Cl' — 15,0

Przykład VIII. Do roztworu 6,76 g 10-/γ-chlorobutyroilo/-2-chlorofenotiazyny w 50 ml suchego ksylolu dodaje się 5,04 g 1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanu i mieszaninę podgrzewa się do wrzenia w ciągu 15 godzin. Ksylenowy roztwór zlewa się, a pozostałość przemywa ksylem. Połączone roztwory ksylenu przemywa się wodą, traktuje się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego, warstwę wodną oddziela się podgrzewa do wrzenia z węglem aktywowanym w ciągu 20 minut, po czym odsącza się węgiel.

Przesącz zubożnioną się 40% roztworem sody żrącej. Produkt ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy suszy się siarczanem magnezowym, eter częściowo odparowuje się, pozostałość traktuje się eterem, nasyconym chlorowodorem. Otrzymuje się 5,04 (50,4% wagowych) dwuchlorowodoru 10'-[γ-N-/1,4-dwuazadwucyklo/-4,3,0/-nonanilo/butyroilo]-2-chlorofenotiazyny. Temperatura topnienia 224—226°C (z alkoholu absolutnego).

Dla  $C_{22}H_{22}N_3Cl_2SO$ .

Znaleziono w %: Cl — 21,03, N — 8,21.

Obliczono w %: Cl — 21,23, N — 8,38.

Przykład IX. Sposób prowadzi się analogicznie jak w przykładzie VIII. Wyjściowe produkty bierze się w ilościach równomolekularnych i podgrzewa w suchym toluenie w obecności dwukrotnego nadmiaru bezwodnego węgla sodowego i katalitycznej ilości jodku potasowego w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę odsącza się, roztwór toluenowy przemywa się wodą i traktuje następnie analogicznie jak w przykładzie VI. Wydajność dwuchlorowodoru 10'-[γ-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-butyloilo/-2-chlorofenotiazyny wynosi 43% wagowych.

Przykład X. Z 10-/β-chloropropionilo/-2-trójsfluorometylofenotiazyny i 1,4-dwuazadwucyklo/4,5,0/-undekanu uzyskanego jak w przykładzie I, otrzymuje się dwuchlorowodorek 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,5,0/-undekanoilo/-propionilo]-2-trójsfluorometylofenotiazyny. Wydajność wynosi 64% wagowych. Substancja tworzy hydrat z jedną cząsteczką wody i nie posiada wyraźnej temperatury topnienia. Dla  $C_{25}H_{30}N_3F_3Cl_2SO \cdot H_2O$ .

Znaleziono w %:  $H_2O$  — 3,5, Cl' — 12,45, N — 7,25, S — 5,68.

Obliczono w %: Cl' — 12,51, N — 7,42, S — 5,66.

Przykład XI. Do alkoholowego roztworu 3,4 g 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny, otrzymanego jak w przykładzie III, dodaje się roztwór 1,3 g kwasu winowego w alkoholu absolutnym. Otrzymuje się 2,7 g (60% wagowych) winianu 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny. Dla  $C_{26}H_{30}N_3ClSO_4 \cdot H_2O$ .

Znaleziono w %: C — 53,61, H — 5,74, N — 6,73,

Obliczono w %: C — 53,65, H — 5,54, N — 7,21

Przykład XII. Do eterowego roztworu 3,4 g zasady 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/propionilo]-2'-chlorofenotiazyny, otrzymanej analogicznie, jak w przykładzie III, dodaje się roztwór 1,9 g kwasu fumarowego w 40 ml alkoholu absolutnego. Rozpuszczalnik odparowuje się do sucha, pozostałość suszy się, otrzymując 4,9 g (94% wagowych) dwufumaranu 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/propionilo]-2'-chlorofenotiazyny. Temperatura topnienia 157—159°C.

Dla  $C_{30}H_{32}N_3ClSO_6$ .

Znaleziono w %: C — 55,78, H — 5,32, N — 6,21,

Obliczono w %: C — 55,77, H — 4,99, N — 6,50.

Przykład XIII. Do eterowego roztworu 4,5 g zasady 10'[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny, otrzymanej analogicznie, jak podano w przykładzie III, dodaje się roztwór 2,5 g kwasu maleinowego w 30 ml alkoholu absolutnego. Otrzymuje się 5,1 g (72,8% wagowych) dwumaleinianu 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny. Temperatura topnienia 169—170°C. Dla  $C_{30}H_{32}N_3ClSO_6$ .

Znaleziono w %: C — 55,60, H — 4,99, N — 6,71,

Obliczono w %: C — 55,77, H — 4,99, N — 6,50.

Przykład XIV. Do alkoholowego roztworu 2,7 g zasady 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny, otrzymanej sposobem, opisanym w przykładzie III, dodaje się roztwór 1,2 g 94% kwasu siarkowego w alkoholu absolutnym. Otrzymuje się 3 g (81% wagowych) dwusiarczanu 10'-[β-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,3,0/-nonanilo/-propionilo]-2'-chlorofenotiazyny. Dla  $C_{22}H_{24}N_3ClSO \cdot 2H_2SO_4$ .

Znaleziono w %: C — 43,25, H — 5,04, S — 15,50, N — 6,85.

Obliczono w %: C — 43,31, H — 4,63, S — 15,76, N — 6,89.

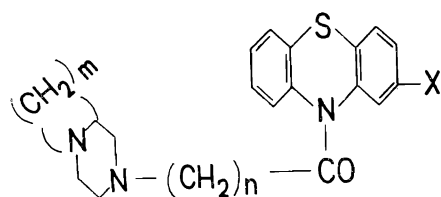
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 10'-[ω-N-/1,4-dwuazadwucyklo/4,m,0/-alkenilo/-acylo]-fenotiazyn o wzorze ogólnym I, w którym X oznacza wodór, chlor lub grupę  $CF_3$ , n oznacza 1, 2 lub 3, m oznacza 3 lub 5, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami lub soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że ω-chloro-acylo-2-podstawione fenotiazyny poddaje się reakcji z 1,4-dwuazadwucyklo-/4,m,0/-alkanami w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 50 — 140°C, a następnie wydziela produkt końcowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową.

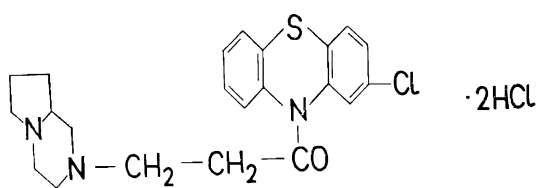
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się benzen, toluen lub ksylen.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obecności substancji wiążącej wydzielający się chlorowodór, takiej jak węgiel sodowy lub trójetylamina.

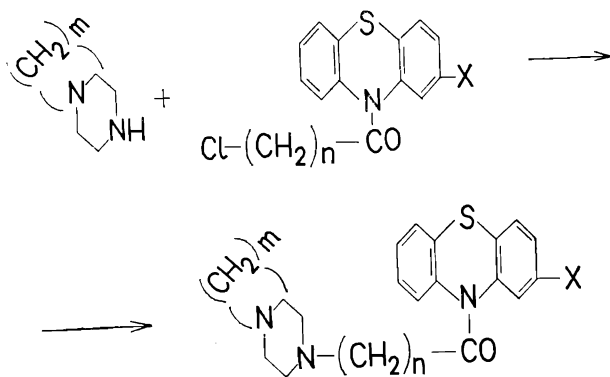
4. Sposób według zastrz. 1 lub 2 lub 3, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obecności jodków jako katalizatora.



Wzór 1



Wzór 2



Schemat