

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu

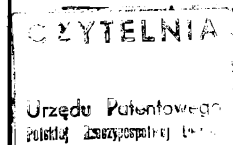
Kl. 12p,10/01

Zgłoszono: 12.III.1968 (P 125 778)

Pierwszeństwo: 13.III.1967 dla zastrz. 2—5
22.III.1967 dla zastrz. 6—9
09.V.1967 dla zastrz. 10—17
14.VII.1967 dla zastrz. 18—23
Szwajcaria

MKP C07d 51/70

Opublikowano: 20.08.1974



Współtwórcy wynalazku: Jan Schmutz, Fritz Hunziker, Franz Martin Künzle

Właściciel patentu: Dr A. Wander AG, Bern (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków o budowie 11-zasadowo podstawionych dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepin, dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepin lub dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków o budowie 11-zasadowo podstawionych dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepin, dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepin lub dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepin o wzorze ogólnym 1 oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

We wzorze 1, Z oznacza atom tlenu, atom siarki, grupę sulfinyłową lub grupę iminową, R₁ oznacza atom wodoru, grupę allilową, grupę alkilową lub hydroksyalkilową zawierającą najwyżej 3 atomy węgla, lub grupę alkoksyalkilową lub alkanoiloksyalkilową zawierającą najwyżej 6 atomów węgla, R₂ oznacza grupę nitrową, aminową, aminosulfonyłową o wzorze —SO₂NR₃R₄, w którym R₃ i R₄ mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, grupę alkilosulfonyłową o wzorze —SOR₅ lub grupę alkilosulfonyłową o wzorze —SO₂R₅, w których R₅ oznacza grupę alkilową zawierającą najwyżej 3 atomy węgla.

Z francuskich opisów patentowych nr 1402 M, 51 CAM i 3488 M znane są zasadowo podstawione w położeniu 11 dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny, dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepiny i dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, podstawione ewentualnie w pierścieniu atomami chlorowca, grupami trójfluorometylowymi, alkilowymi, alkoksyłowymi lub alkilotio. Związki te mają właściwości neuroplegiczne lub neuroleptyczne.

Stwierdzono, że wytwarzane sposobem według wynalazku zasadowo podstawione w położeniu 11 dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny i dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepiny o wzorze 1 podstawione w

2

położeniu 2 grupą aminową, nitrową, aminosulfonyłową, alkilosulfonyłową lub alkilosulfonyłową przewyższają znane związki pod względem działania neuroleptycznego, a także posiadają inny jakościowo, nieporównywalny zakres działania leczniczego.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związków o wzorze 2, w którym Z i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza rodnik dający się odszczepiać z wodorem amin, taki jak na przykład atom chlorowca, grupa merkaptto, ewentualnie aktywowana grupa alkoksylowa lub alkilotio albo grupa tozylowa, z piperazyną lub pochodną piperazyny o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie. Jako przykłady rodnika X dającego się odszczepiać z wodorem amin wymienia się grupę metoksylową, tiometylową lub p-nitrobenzylotio.

Substancje wyjściowe o wzorze 2, otrzymuje się na przykład przez przeprowadzenie laktamów o wzorze 4, w którym Z i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w tiolaktamy ewentualnie z następnym alkilowaniem tiolaktamów, lub przez reakcję laktamów ze środkiem chlorującym, takim jak tlenochlorek fosforu, pięciochlorek fosforu, korzystnie w obecności katalitycznych ilości dwumetyloaniliny lub dwumetyloformamidu. Laktamy o wzorze 4 otrzymuje się z kolei przez reakcję zamknięcia pierścienia związków o wzorze 5, w którym Z i R₂ mają wyżej podane znaczenie, R₆ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy. Laktamy o wzorze 4, w którym Z oznacza —O— lub —S—, otrzymuje się przez reakcję zamknięcia pierścienia zwią-

ków o wzorze 6 lub 7, w których Hal oznacza atom chlorowca, lub izocyjanianów o wzorze 8 lub 9. Lak-tamy o wzorze 4, w których R_2 oznacza grupę amino-wą, otrzymuje się korzystnie przez redukcję odpowied-nich nitrolaktamów.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się ponadto przez wewnątrzcząsteczkową kondensację z zamknięciem pierścienia amidów kwasowych lub tio-amidów o wzorze 10, w którym Z, R_1 i R_2 mają wy-żej podane znaczenie, a Y oznacza atom tlenu lub siarki.

Kondensacja wyłącznie termiczna z reguły nie za-chodzi przy stosowaniu amidów kwasowych, zachodzi natomiast przy zastosowaniu tioamidów, które otrzy-muje się na przykład przez traktowanie amidów kwa-sowych pięciosiarczkim fosforu i nie wyodrębnia przed następną kondensacją. Zwłaszcza przy stosowa-niu amidów kwasowych reakcję korzystnie prowadzi się w obecności środków kondensujących, takich jak pięciochlorok fosforu, tlenochlorek fosforu, fosgen, kwas polifosforowy i podobne. Należy przyjąć, że zamknięcie pierścienia przynajmniej częściowo prze-biega poprzez stopnie przejściowe, jak imidochlorki, amidochlorki, imidofosforany, amidofosforany lub ich kwasowe pochodne, które z reguły nie dają się wyodrębnić. Kondensację tioamidów można ułatwić przez wprowadzenie soli rtęci lub przejściowe tworzenie ewentualnie aktywowanych imidotioeterów.

Wskazane jest ogrzewanie i ewentualne zastosowanie obojętnego rozcieńczalnika, a w przypadku stosowania tlenochloru fosforu i pięciochloru fosforu także do-danie katalitycznych ilości dwumetyloformamidu lub dwumetyloaniliny.

Według wynalazku 11-zasadowo podstawione dwu-benzo [b,f]-1,4-oksazepiny i dwubenzo [b,f]-1,4-tiaze-piny o wzorze 1, w którym Z oznacza —O— lub —S—, można także otrzymać przez odszczepienie wody od pochodnych mocznika o wzorze 11 lub 12, w których R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_7 oznacza grupę dającą się odszczepiać, zwłaszcza na drodze hydrolizy lub hydrogenolizy, na przykład grupę karboalkoksylo-wą, lub ma jedno ze znaczeń R_1 . Reakcję zamknięcia pierścienia prowadzi się na przykład przez wielogo-dzinne ogrzewanie w obecności środków odwadniają-cych, takich jak chlorek cynku, chlorek glinu, cztero-chlorek cyny, kwas fosforowy, kwas polifosforowy i podobne, korzystnie tlenochlorek fosforu i pięciotlenek fosforu, ewentualnie w obecności obojętnego rozpusz-czalnika, takiego jak benzen, toluen, itd.

W zależności od warunków reakcji substancje wyj-ściowe o wzorze 11 i 12 z grupą R_7 dającą się od-szczepiać na drodze hydrolizy, np. grupą karboalkoksy, zwłaszcza karboetoksy, cyklizuje się przy zachodzącej równocześnie hydrolizie odszczepialnej grupy bezpo-średnio do związków posiadających w położeniu 11 grupę 1-piperazyńlową. Inne grupy odszczepialne R_7 można usuwać znanym sposobem, np. wodorolitycznie, po zamknięciu pierścienia.

Według wynalazku związki o wzorze 1 z wyjątkiem związków, w których R_2 oznacza grupę aminową, moż-na również otrzymać przez traktowanie amidyn o wzo-rze 13, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, a R_2 ma jedno ze znaczeń R_2 z wyjątkiem grupy aminowej, reaktywnym estrem alkoholu o wzorze 14, w którym R_1 ma podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się ewentualnie po wcześniejszym lub jednoczesnym działaniu zasadowego katalizatora lub środka metalizującego, takiego jak amidek sodu, amidek litu, wodorek sodu, butylolit, fenylosód, etylan sodu lub III-rzęd.-butylan potasu. Jako estry można stosować estry kwasów nieorganicznych i organicznych, np. estry kwasów chlorowcowodorowych kwasu sulfo-nowego lub węglowego.

Stosowane jako związki wyjściowe amidyny o wzo-rze 13 otrzymuje się przez działanie amoniaku na związki o wzorze 2.

Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę aminową, można otrzymać także przez redukcję związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę nitrową, korzystnie przez traktowanie wodorem w obecności katalizatora, takiego jak pallad osadzony na węglu lub nikiel Raney'a, lub przez trak-towanie chlorkiem cynawym i kwasem solnym.

Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę sulfinyłową otrzymuje się przez utle-nianie np. nadjodanami związków o wzorze 1, w któ-rych Z oznacza atom siarki. Związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę alkilosulfinyłową lub alkilo-sulfonyłową można otrzymać drogą łagodnego utlenia-nia, np. za pomocą nadjodanów, lub silnego utlenia-nia, za pomocą nadtlenu wodoru lub kwasu nadocto-wego, związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę alkilotio. Związki, w których R_2 oznacza grupę alkilosulfonyłową, otrzymuje się także przez silne utle-nianie związków o wzorze 1, w których R_2 oznacza grupę alkilosulfinyłową. W przypadku stosowania w podanych reakcjach utleniania dwubenzo [b,f]-1,4-tiaze-pin (Z oznacza —S—) otrzymuje się w zależności od wyboru rodzaju środka utleniającego odpowiednie sul-fotlenki tiazepin (Z oznacza —SO—).

Według wynalazku otrzymuje się również związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę aminosulfony-łową o wzorze —SO₂NR₃R₄, przez reakcję związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze —SO₂X, w którym X oznacza rodnik dający się od-szczepiać z wodorem amin, zwłaszcza atom chlorowca, z amoniakiem lub aminą o wzorze HNR₃R₄, w któ-rym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę SO₂Cl, otrzymuje się np. drogą dwuazowania zwią-zków aminowych i następną reakcją Meerweina.

W związkach o wzorze 1, w których R_1 oznacza atom wodoru, można następnie zastąpić ten atom wo-doru innymi podstawnikami wynikającymi z wyżej po-danego znaczenia dla R_1 , na przykład przez reakcję z reaktywnymi estrami alkoholi o wzorze R₁—OH. Ja-ko reaktywne estry stosuje się estry kwasów nieorga-nicznych lub organicznych, np. estry kwasów chlorow-cowodorowych lub kwasu toluenosulfonowego.

Grupę alkilową R_1 można także wprowadzić sposo-bem redukcyjnego alkilowania, to jest przez reakcję z aldehydami przy zastosowaniu wodoru w obecności katalizatora lub przy zastosowaniu środka redukujące-go, takiego jak kwas mrówkowy. Grupę hydroksyalki-łową R_1 można także wprowadzić przez reakcję z od-powiednim tlenkiem alkilenu.

Ze związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza gru-pę hydroksyalkilową, można przez następne acylowa-nie otrzymać produkty podstawione grupą alkanoiło-

ksylową R₁. Jako środki acylujące stosuje się zwłaszcza halogenki kwasowe i bezwodniki kwasowe. W przypadku, gdy do związków o wzorze 1, w którym R₁ oznacza wodór, wprowadza się podstawnik R₁ o znaczeniu innym niż wodór, jak też podczas ewentualnego następnego acylowania grupy hydroksyalkilowej R₁, może nastąpić podstawienie grupy aminowej w związkach, w których R₂ oznacza grupę aminową.

Zasady otrzymane sposobem według wynalazku są w większości przypadków produktami krystalicznymi, zwykle destylującymi bez rozkładu pod wysoką próżnią i tworzącymi trwałe w środowisku wodnym sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, na przykład z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, azotowym, fosforowym, octowym, szczawiowym, maleinowym, bursztynowym, winowym, toluenosulfonowym i podobnymi.

Otrzymane sposobem według wynalazku zasady i ich sole addycyjne z kwasami są nowymi związkami, które znajdują zastosowanie jako substancje czynne środków leczniczych lub jako półprodukty do otrzymywania środków leczniczych. Wywierają one korzystne działanie na ośrodkowy układ nerwowy i mogą znaleźć zastosowanie jako środki przeciwbólowe, uspokajające, a zwłaszcza jako środki neuroleptyczne, antydepresyjne i przeciwwymiotne.

Zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę nitrową wykazują typowy obraz działania dla neuroleptyków. Działanie to uzewnętrznia się farmakologicznie np. w obniżeniu pobudliwości ruchowej w działaniu kateleptycznym i/lub antagonistycznym w stosunku do apomorfiny u myszy i szczurów. W tym kierunku działają zwłaszcza otrzymane według przykładu I 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepina i otrzymana według przykładu II 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepina oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Związki zawierające w położeniu 11 rodnik 1-piperazylo wykazują jednocześnie obraz działania typowy dla środków neuroleptycznych i antydepresyjnych, przy czym antydepresyjny element działania wynika farmakologicznie np. z obserwowanego u szczurów działania antagonistycznego w stosunku do tetrabenazyliny. Szczególnie aktywną jest przy tym 2-nitro-11-(1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepina i 2-nitro-11-(1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepina oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Podstawowym działaniem związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę aminosulfonylową lub alkilenosulfonylową jest działanie przeciwwymiotne. Wynika ono farmakologicznie z silnego działania antagonistycznego przeciwko apomorfynie oraz nieznacznym w stosunku do działania antagonistycznego przeciwko apomorfynie działaniem kateleptycznym, obniżającym pobudliwość ruchową. Przeciwwymiotnie są zwłaszcza czynne 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepina, 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepina, 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepina i 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepina oraz ich sole addycyjne z kwasami.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 4,9 g 2-nitro-10,11-dwuodoro-11-keto-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 263°C) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin z mieszaniną składającą się z 2 ml N,N-dwumetyloaniliny i 60 ml tlenochloru fosforu. W celu usunięcia nadmiaru tlenochloru fosforu mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią. Pozostałość rozłożono wodą z lodem i natychmiast wytrząsano z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemyto rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano do sucha pod próżnią. Pozostałość krystaliczną składającą się z surowej 2-nitro-11-chloro-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny ogrzewano w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną z 6 ml N-metylopiperazyny w 200 ml ksylenu. Fazę organiczną wytrząsano następnie z wodą i rozcieńczonym kwasem solnym. Wyciągi kwaśne zalkalizowano stężonym ługiem sodowym, po czym wytrąconą zasadę ekstrahowano chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i zateżono do sucha. Z pozostałości otrzymanej po krystalizacji z układu chloroform/aceton/eter naftowy uzyskano 4,7 g 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia 192—193°C.

Przykład II. 2,0 g 2-nitro-10,11-dwuodoro-11-keto-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny (temperatura topnienia 270—286° rozkład) ogrzewano w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną z 15 ml tlenochloru fosforu i 1 ml N,N-dwumetyloaniliny, po czym mieszaninę reakcyjną zateżono pod próżnią do sucha. Pozostałość dosuszono ksylenem, a następnie ogrzewano w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną z 15 ml N-metylopiperazyny i 10 ml dioksanu. Po zateżeniu pod próżnią do sucha pozostałość rozdzielono między eterem i wodą amoniakalną. Fazę eterową przemyto dwukrotnie wodą i wytrząsano z rozcieńczonym kwasem octowym. Z wyciągów w kwasie octowym uwolniono zasadę za pomocą stężonego roztworu amoniaku i rozpuszczono w eterze. Fazę eterową przemyto czterokrotnie wodą, osuszono siarczanem sodu i zateżono. Otrzymaną żywiczną pozostałość rozpuszczono w eterze, a roztwór eterowy przesączono przez tlenek glinu i odparowywano. Pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 1,7 g 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny w postaci żółtych spłśnionych igieł o temperaturze topnienia 141—142°C.

Przykład III. 4,5 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-10,11-dwuodoro-11-keto-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny (temperatura topnienia 283—284°C) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godziny z 40 ml tlenochloru fosforu i 1,3 ml N,N-dwumetyloaniliny. Następnie oddestylowano całkowicie pod próżnią nadmiar tlenochloru fosforu, a pozostałość rozpuszczono w ksylenu. Roztwór w ksylenu wylano na mieszaninę lodu z wodą, wytrząsano dwukrotnie z rozcieńczonym kwasem solnym i raz z wodą, a następnie osuszono siarczanem sodu.

Roztwór w ksylenu zateżono następnie pod próżnią do objętości około 100 ml, zadano 8 ml N-metylopiperazyny i ogrzewano w ciągu 4 godzin pod chłodnicą

zwrotną. Następnie zadano mieszaninę reakcyjną rozcieńczonym ługiem sodowym i wodą. Fazę ksylenową oddzielono i wytrząsano z rozcieńczonym kwasem solnym. Wyciągi kwaśne zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku, a wytrąconą zasadę ekstrahowano chloroformem. Osuszone siarczanem sodu wyciągi chloroformowe odparowano pod próżnią, a pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy. Otrzymano 4,9 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo [b,f]-1,4-dwuazepiny w postaci lekko żółtych igieł o temperaturze topnienia 192—193°C.

Przykład IV. 1,8 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-10,11-dwuodoro-11-keto-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 243—245°C) ogrzewano w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną w 20 ml tlenochloru fosforu i 0,6 ml N,N-dwumetyloaniliny. Następnie nadmiar tlenochloru fosforu oddestylowano całkowicie pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w ksylenie. Roztwór w ksylenie wylano do lodu z wodą, wytrząsano dwukrotnie z rozcieńczonym kwasem solnym i raz z wodą, po czym osuszono siarczanem sodu. Roztwór w ksylenie zatężono następnie pod próżnią do objętości około 50 ml, zadano 3 ml N-metylo-piperazyńny, ogrzewano w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zadano następnie rozcieńczonym ługiem sodowym i wodą. Fazę ksylenową oddzielono i wytrząsano z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku, a wytrąconą zasadę ekstrahowano chloroformem. Wyciągi chloroformowe osuszono siarczanem sodu, odparowano pod próżnią, a pozostałość krystalizowano z układu eter/eter naftowy. Otrzymano 1,8 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 149—150°C.

Przykład V. 5 g 2-metylosulfonylo-10,11-dwuodoro-11-keto-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 242—244°C) ogrzewano w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną z 1,8 ml N,N-dwumetyloaniliny i 50 ml tlenochloru fosforu, po czym mieszaninę reakcyjną zatężono pod próżnią do sucha. Pozostałość zadano ksylenem i ponownie odparowano. Następnie pozostałość rozpuszczono w ksylenie i wylano na lód, po czym trzykrotnie wytrząsano z ksylenem. Roztwór w ksylenie przemyto rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i wodnym roztworem chloru sodu, osuszono siarczanem sodu, potraktowano węglem aktywnym i przesączono przez niewielką ilość tlenku glinu. Przesącz zatężono i następnie ogrzewano w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną z 12 ml N-metylopiperazyńny. Mieszaninę reakcyjną zadano wodą i stężonym roztworem ługu sodowego, wytrząsano dwukrotnie z wodą, wyciągi eterowe przemyto wielokrotnie wodą i następnie wytrząsano z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano i ekstrahowano dwukrotnie eterem. Fazę eterową przemyto wodą i wodnym roztworem chloru sodu, osuszono siarczanem sodu, potraktowano węglem aktywnym, przesączono przez małą ilość tlenku glinu. Przesącz silnie odparowano i zadano eterem naftowym. Wytrącone kryształy rozpuszczono w acetonie i po silnym odparowaniu roztworu przekrystalizowano przy dodatku układu eter/eter naftowy. Otrzymano 5,8 g 2-metylosulfonylo-11-(4-me-

tylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny w postaci lekko żółtych igieł o temperaturze topnienia 178—179°C.

5 Przykład VI. 3,72 g siarczku 2-amino-2'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo-karbonylo)-4'-nitrodwufenyłu (temperatura topnienia 184—187°C) gotowano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z 20 ml tlenochloru fosforu i 1 ml N,N-dwumetyloaniliny, po czym mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią do sucha. Pozostałość dosuszono ksylenem i rozdzielono między benzenem i rozcieńczonym kwasem solnym. Z wyciągów w kwasie solnym uwolniono zasadę za pomocą stężonego roztworu amoniaku i rozpuszczono w benzenie. Roztwór benzenowy ekstrahowano wyczerpująco rozcieńczonym kwasem octowym, a wyciągi w kwasie octowym oczyszczono węglem aktywnym. Składniki zasadowe uwolniono, przy chłodzeniu lodem, stężonym roztworem amoniaku i rozpuszczono w chloroformie. Wyciągi chloroformowe przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w eterze i przesączono przez tlenek glinu. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizowano systematycznie z układu aceton/eter naftowy, przy czym najpierw otrzymano 0,65 g nieprzereagowanego materiału wyjściowego. Ze składników łatwiej rozpuszczalnych otrzymano 0,72 g 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny o temperaturze topnienia 138—141°C, która jest identyczna z produktem otrzymanym według przykładu II.

35 Przykład VII. 3 g tlenku 1-(4"-metylo-1"-piperazyńlokarbonyloamino)-4'-metylosulfonylo-dwufenyłu (temperatura topnienia 145—146°C) ogrzewano w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną składającą się z 2 g pięciotlenku fosforu i 10 ml tlenochloru fosforu. Następnie oddestylowano pod próżnią nadmiar tlenochloru fosforu, a pozostałość rozłożono mieszaniną lodu z wodą. Otrzymany roztwór zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z eterem. Wyciągi eterowe przemyto wodą i wytrząsano wyczerpująco z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano pod próżnią do sucha. Pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 1,5 g 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 178—179°C, identycznej z produktem otrzymanym według przykładu V.

55 Przykład VIII. 7,9 g 2-nitro-11-amino-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 238—240°C) mieszano w ciągu pół godziny w temperaturze 60°C z III-rzęd.-butylanem potasu (otrzymanym z 4,0 g potasu) w 40 ml sulfotlenku dwumetylu. Po dodaniu 7,5 g chlorowodoru bis-(beta-chloroetylo)-metyloaminy, 1,3 g jodku potasu i dalszych 20 ml sulfotlenku dwumetylu mieszano dalej w ciągu 14 godzin w temperaturze 80°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozdzielono między benzenem i dużą ilością wody. Fazę benzenową przemyto wodą i ekstrahowano wyczerpująco rozcieńczonym kwasem octowym. Wyciągi w kwasie octowym oczyszczone węglem, zalkalizowano przy chłodze-

niu lodem stężonym ługiem sodowym, a wytrąconą zasadę rozpuszczono w chloroformie. Roztwór chloroformowy przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w benzenie i przesączano przez tlenek glinu. Po zatężeniu i rozcieńczeniu eterem naftowym wytrąciły się kryształy, które przekrystalizowano z układu chloroform/aceton/eter naftowy.

Otrzymano 4,3 g 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 192—194°C, która jest identyczna z produktem otrzymanym według przykładu I.

Przykład IX. 15,2 g 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny otrzymanej według przykładu I uwodorniono wodorem pod normalnym ciśnieniem w 450 ml metanolu w obecności 1 g 5%-owego palladu osadzonego na węglu. Po przyłączeniu 3,05 litra wodoru uwodornianie przerwano, po czym mieszaninę reakcyjną przesączono w celu oddzielenia katalizatora. Przesącz odparowano pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w chloroformie. Roztwór chloroformowy przesączono przez tlenek glinu i zatężono. Po dodaniu eteru naftowego otrzymano kryształy, które oddzielono i przekrystalizowano z układu chloroform/eter/eter naftowy.

Otrzymano 14,1 g 2-amino-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 153—156°C.

Przykład X. 11,5 g otrzymanej według przykładu II 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny zmieszano z 24,5 g chlorku cynawego, po czym przy mieszaniu i chłodzeniu lodem wkroplono rozcieńczony kwas solny (238 ml stężonego kwasu solnego i 100 ml wody). Mieszanina reakcyjna rozjaśniła się przy tym i wytworzył się biały osad. Po zakończeniu wkraplania mieszano dalej w ciągu 20 minut przy chłodzeniu i następnie w ciągu 15 minut w temperaturze 40°C. Następnie mieszaninę reakcyjną silnie zalkalizowano stężonym ługiem sodowym, a osad rozpuszczono w eterze. Fazę ekstrahowano wyczerpująco rozcieńczonym kwasem octowym. Z wyciągów w kwasie octowym wytrącono zasadę stężonym roztworem amoniaku i rozpuszczono w eterze. Fazę eterową przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość rozpuszczono, roztwór eterowy przesączono przez tlenek glinu i odparowano. Po przekrystalizowaniu pozostałości z układu eter/eter naftowy otrzymano 10,05 g 2-amino-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny w postaci bezbarwnych słupków o temperaturze topnienia 165—167°C.

Przykład XI. Roztwór 5,3 g otrzymanej według przykładu II 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny w 20 ml lodowatego kwasu octowego zadano, przy mieszaniu i chłodzeniu lodowatą wodą, roztworem 3,4 g metajodanu sodu w 40 ml wody, który wlewo od razu.

Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano dalej w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Po pozostawieniu w spokoju w ciągu nocy mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą i oczyszczono węglem aktywnym. Następnie składniki zasadowe wytrącono, przy chłodzeniu lodem, stężonym ługiem sodowym i roz-

puszczono w benzenie. Roztwór benzenowy przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i zatężono. Po przesączeniu przez tlenek glinu roztwór odparowano do sucha. Pozostałość krystalizowano z acetonu i układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 4,3 g 5-tlenku 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny w postaci żółtych spłasnionych igieł o temperaturze topnienia 182—185°C.

Przykład XII. Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 6,24 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny otrzymanej według przykładu III w 40 ml wody i 10 ml lodowatego kwasu octowego dodano przy mieszaniu, w trzech porcjach roztwór 3,42 g metanadjodanu sodu w 100 ml wody. Otrzymany osad przeprowadzono ponownie w roztwór przez dodanie 20 ml 2 n kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, następnie zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano do sucha pod próżnią. Pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 5,9 g 5-tlenku 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepiny o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład XIII. Zasadę uwolnioną z 6,83 g maleinianu 2-tiometylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 198—201°C) rozpuszczono w 40 ml wody i 10 ml lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu wkroplono w temperaturze 0°C mieszając, roztwór 3,42 g metanadjodanu sodu w 10 ml wody. Po zakończonym dodawaniu roztwór pozostawiono w spokoju w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zalkalizowano następnie stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z eterem. Wyciągi eterowe przemyto wodą i wyczerpująco wytrząsano z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z chloroformem. Wyciągi chloroformowe osuszono siarczanem sodu i odparowano pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono z 1,8 g kwasu maleinowego w acetonie. Po zatężeniu i po dodaniu eteru wytrąciły się kryształy, które przekrystalizowano z układu metanol/aceton/eter. Otrzymano 6,0 g maleinianu 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-dwuazepiny o temperaturze topnienia 206—207°C.

Przykład XIV. Roztwór 5,2 g surowej 2-chlorosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny w 80 ml chloroformu mieszano w temperaturze pokojowej i zadano kroplami 50 ml około 50% roztworu dwumetyloaminy w toluenie. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym w ciągu godziny przy mieszaniu ogrzano do temperatury 40°C. Mieszaninę reakcyjną odparowano następnie pod próżnią do sucha, a pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie octowym. Wyciągi w kwasie octowym oczyszczono węglem aktywnym i zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku. Wytrąconą zasadę rozpuszczono w benzenie. Roztwór benzenowy przemyto trzykrotnie

wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w benzenie i przesączono przez zasadowy tlenek glinu. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizowano z układu aceton/eter naftowy przy czym otrzymano 3,2 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 148—150°C identycznej z produktem według przykładu IV. Stosowaną jako materiał wyjściowy 2-chlorosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepinę otrzymano następująco: 13,4 g 2-amino-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny (temperatura topnienia 153—156°C) rozpuszczono w 50 ml lodowatego kwasu octowego i 15 ml 38% kwasu solnego i zdwuazowano znanym sposobem w temperaturze 0—5°C roztworem 3,6 g azotynu sodu w 6 ml wody. Otrzymany roztwór dwuazoniowy dodano w ciągu kilku minut w temperaturze 10°C do 40 ml 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w lodowatym kwasie octowym, zawierającego 2 g chlorku miedziowego. Po ustaniu wydzielania się azotu w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 15 minut do temperatury 40°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą do objętości około 1 litra po czym oczyszczono węglem aktywnym. Przy mieszczeniu i ostrożnym chłodzeniu składniki zasadowe wytrącono ługiem sodowym i rozpuszczono w chloroformie. Wyciągi chloroformowe przemyto raz rozcieńczonym ługiem sodowym i raz wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Jako pozostałość otrzymano surową 2-chlorosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepinę.

Przykład XV. 5,4 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny rozpuszczono w 50 ml acetonu, zadano 1 g bezwodnego węglanu potasu i 2,24 g jodku etylu w 20 ml acetonu i ogrzewano w ciągu 3 godzin przy mieszczeniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią. Pozostałość rozdzielono między rozcieńczonym ługiem sodowym i eterem, a wyciągi eterowe przemyto wodą i wytrząsano wyczerpująco z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano pod próżnią do sucha. Pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 4,9 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 160—161°C.

Przykład XVI. 4,63 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny rozpuszczono w 80 ml izopropanolu i zadano 1,6 g bezwodnego węglanu potasu, po czym przy mieszczeniu i ogrzewaniu wkroplono 3 g estru beta-metoksyetylowego kwasu p-toluenosulfonowego w 10 ml izopropanolu. Po zakończonym dodawaniu mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią. Pozostałość rozdzielono między rozcieńczonym ługiem sodowym i eterem i wyciągi eterowe wytrząsano wyczerpująco z rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z eterem. Wyciągi eterowe przemyto wodą, osuszono

siarczanem sodu i zatężono pod próżnią. Oleistą pozostałość rozpuszczono na ciepło z 1,2 g kwasu maleinowego w acetonie i przy dodaniu eteru krystalizowano. Otrzymano 4,9 g maleinianu 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-beta-metoksyetylo)-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 124—140°C (rozkład).

Przykład XVII. 4 g 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-beta-hydroksyetylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny zmieszano z 30 ml absolutnej pirydyny i 15 ml bezwodnika kwasu octowego, pozostawiono w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i następnie ogrzano krótko na łaźni parowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią, a pozostałość zadano wodą. Zasadowe składniki wytrącone przy chłodzeniu, stężonym ługiem sodowym i ekstrahowano wyczerpująco eterem. Fazę eterową przemyto wodą, osuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w acetonie i zadano 1,8 g kwasu maleinowego. Po silnym zatężeniu i dodaniu eteru otrzymano kryształy, które przekrystalizowano z układu aceton/eter. Otrzymano 3 g maleinianu 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-beta-acetoksyetylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 155—158°C.

Przykład XVIII. 3,7 g tlenku 2-(4'-karboetoksy-1"-piperazynylo- karbonyloamino)- 4'-metylosulfonylo-dwufenyloowego ogrzewano w mieszaninie 2 g pięciotlenku fosforu i 10 ml tlenochlorku fosforu w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowano pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozłożyło wodą z lodem. Otrzymany roztwór zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z eterem. Przemyte wodą wyciągi eterowe ekstrahowano wyczerpująco rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z chloroformem. Przemyte wodą wyciągi chloroformowe wysuszono siarczanem sodowym i odparowano do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z układu aceton/eter naftowy, przy czym otrzymano 1,3 g 2-metylosulfonylo-11-(1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 189—191°C.

Przykład XIX. Zasadę uwolnioną z 4,55 g maleinianu 2-metylo-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny o temperaturze topnienia 206—207°C rozpuszczono w 100 ml 2n kwasu siarkowego, po czym mieszając wkroplono roztwór 1 g sproszkowanego nadmanganianu potasowego w 100 ml wody. Następnie mieszaninę zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i dwukrotnie wytrząsano z eterem. Wytrącony tlenek manganu odsączono na nuczycy, a fazę eterową przemyto wodą i solą kuchenną, wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w acetonie, potraktowano węglem aktywnym i przesączono przez niewielką ilość tlenku glinu, po czym przesącz silnie zatężono. Po dodaniu eteru i eteru naftowego otrzymano 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepinę o temperaturze topnienia 173—176°C po kilkakrotnym przekrystalizowaniu

z acetonu/eteru. Produkt ten jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu V i VII.

Przykład XX. Mieszaninę 4,9 g 2-nitro-11-merkaptio-5H-dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepiny i suchego III-rzęd.-butanolanu potasowego otrzymanego z 0,7 g potasu ogrzewano w 50 ml dioksanu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszając wkraplano roztwór 3,2 g chlorku p-nitro-benzylowego w 10 ml dioksanu i mieszano dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze 60°C. Następnie dodano 10 ml N-metylopiperazyny i 3 krople lodowatego kwasu octowego i ogrzewano mieszaninę w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zatężono do sucha pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość zmieszano w

temperaturze 80°C z 1n kwasem octowym. Niezasadowe składniki odsączono na nuczycy, a przesącz oczyszczono węglem aktywnym. Następnie przesącz zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku i wytrąconą zasadę odsączono na nuczycy. Zasadę tę przemyto wodą, wysuszono i krystalizowano z acetonu/eteru naftowego, otrzymując 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-5H-dwubenzo [b,e]-1,4-dwuazepinę o temperaturze topnienia 110–112°C.

Sposobem według wynalazku otrzymano ponadto związki o wzorze 1, w którym znaczenia podstawników podane są w poniższej tablicy. W tablicy tej stosowano skróty o następującym znaczeniu: Ao oznacza aceton, Ae eter, Ch chloroform, Me metanol i Pe eter naftowy.

Tablica

Z	R ₁	R ₂	Wielkości charakteryzujące związek
—O—	H	—NO ₂	Zasada: temperatura topnienia 190–192°C (z Ao/Pe)
—O—	—CH ₂ —CH ₂ OH	—NO ₂	maleinian: temperatura topnienia 155–156°C (z Me/Ao)
—S—	H	—NO ₂	Zasada: temperatura topnienia 153–155°C (z Ao/Pe)
—S—	—CH ₂ —CH ₂ —OH	—NO ₂	Zasada: temperatura topnienia 130–134°C (z Ao/Pe)
—S—	H	—SO ₂ N(CH ₃) ₂	Zasada: temperatura topnienia 186–188°C (z Cu/Ao)
—NH—	—CH ₃	—SO ₂ N(CH ₃) ₂	Zasada: temperatura topnienia 193–195°C (z Ao/Pe)
—O—	H	—NH ₂	Zasada: temperatura topnienia 181–183°C (z acetonu etylu) Ae
—S—	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	Zasada: temperatura topnienia 219–223°C (z Ao/Pe)
—S—	H	—SO ₂ CH ₃	Zasada: temperatura topnienia 180–183°C (z Ch/Pe)
—S—	—CH ₃	—SO ₂ C ₂ H ₅	Zasada: temperatura topnienia 169–170°C (z Ch/Pe)
—S—	H	—SO ₂ C ₂ H ₅	maleinian: temperatura topnienia Me/Ao/Ae 180–185°C
—O—	—CH ₃	—SO ₂ C ₂ H ₅	Zasada: temperatura topnienia 196–197°C (z Ch/Pe)
—NH—	H	—SO ₂ N(CH ₃) ₂	Zasada: temperatura topnienia 147–150°C (z Ao/Pe)
—NH—	CH ₃	—SO ₂ CH ₃	dwubromowodorek: temperatura topnienia 225–230°C rozkład, z Me/octan etylu
—NH—	H	—SO ₂ CH ₃	dwubromowodorek: temperatura topnienia 233–248°C (z Me/octan etylu)
—S—	H	—SO ₂ NHCH ₃	Zasada: temperatura topnienia 218–222°C (z Ao/Pe)
—S—	—CH ₃	—SO ₂ NHCH ₃	Zasada: temperatura topnienia 168–170°C (z Ao/Pe)
—O—	H	—SO ₂ C ₂ H ₅	Zasada: temperatura topnienia 130–133°C (z Ao/Pe)
—O—	—CH ₂ —CH ₂ —OCH ₃	—NO ₂	Zasada: temperatura topnienia 102–104°C (z Ae/Pe)
—O—	—CH ₂ —CH ₂ —OH	—SO ₂ N/CH ₃	Zasada: temperatura topnienia 164–166°C (z Ao/Ae/Pe)
—SO—	H	—NO ₂	Zasada: temperatura topnienia 174–176°C (z Ao/Pe)
—O—	—CH ₂ —CH=CH ₂	—SO ₂ n(CH ₃) ₂	Zasada: temperatura topnienia 150–151°C (z Ae/Pe)
—O—	H	—SO ₂ N(CH ₃) ₂	Zasada: temperatura topnienia 181–182°C (z Ao/Pe)

1. Sposób wytwarzania nowych związków o budowie 11-zasadowo podstawionych dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepin, dwubenzo [b,f]-1,4-tiazepin lub dwubenzo [b,e]-1,4-dwuzepin o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza atom tlenu, atom siarki, grupę sulfinyłową lub grupę iminową, R₁ oznacza atom wodoru, grupę allyłową, grupę alkilową lub hydroksyalkilową zawierającą najwyżej 3 atomy węgla, lub grupę alkoksyalkilową lub alkanoiloksyalkilową zawierającą najwyżej 6 atomów węgla, R₂ oznacza grupę nitrową lub aminową, grupę aminosulfonyłową o wzorze $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, w którym R₃ i R₄ mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, grupę alkilosulfinyłową o wzorze $-\text{SOR}_5$ lub grupę alkilosulfonyłową o wzorze $-\text{SO}_2\text{R}_5$, w których R₅ oznacza grupę alkilową zawierającą najwyżej 3 atomy węgla, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym Z i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza rodnik dający się odszczepiać z wodorem amin, taki jak na przykład atom chlorowca, grupa merkaptio, ewentualnie aktywowana grupa alkoksylowa lub alkilotio, lub grupa tozylowa, poddaje się reakcji z piperazyną lub pochodną piperazyny o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, lub poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji amidy kwasowe lub tioamidy o wzorze 10, w którym Z, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom tlenu lub siarki, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z oznacza atom tlenu lub siarki, odszczepia się wodę od pochodnych mocznika o wzorze 11 lub 12, w których R₂ ma wyżej podane znaczenie, a R₇ oznacza grupę dającą się odszczepiać zwłaszcza na drodze hydrolizy, na przykład grupę karboksyalkoksylową, lub ma jedno ze znaczeń R₁, ewentualnie z następnym usunięciem odszczepialnej grupy, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1 z wyjątkiem związków, w których R₂ oznacza grupę aminową, traktuje się amidynę o wzorze 13, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, a R'₂ ma jedno ze znaczeń R₂ z wyjątkiem grupy aminowej, reaktywnym estrem alkoholu o wzorze 14, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę aminową, poddaje się redukcji związku o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę nitrową, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Z oznacza grupę sulfinyłową, utlenia się związki o wzorze 1, w którym Z oznacza atom siarki, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę alkilosulfinyłową lub alkilosulfonyłową, traktuje się związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę alkilotio, łagodnym lub silnym środkiem utleniającym, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę alkilosulfonyłową, traktuje się silnym środkiem utleniającym związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę alkilosulfinyłową, lub w przypadku wytworzenia związków o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę aminosulfonyłową o wzorze $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, w którym R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę $-\text{SO}_2\text{X}$, w której X oznacza rodnik dający się odszczepiać z wodorem amin, zwłaszcza

cza atom chlorowca, poddaje się reakcji z amoniakiem lub aminą o wzorze HNR_3R_4 , w którym R₃ i R₄ mają podane wyżej znaczenie, po czym ewentualnie, w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 1 R₁ oznacza atom wodoru, zastępuje się ten atom wodoru podstawnikiem wynikającym z wyżej podanego znaczenia R₁, i/lub następnie acyluje grupę hydroksyalkilową R₁, po czym wyodrębnia otrzymane produkty reakcji w postaci wolnych zasad lub w postaci ich soli addycyjnych z odpowiednimi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 2, w którym Z oznacza atom tlenu, R₂ oznacza grupę nitrową, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, odszczepia się wodę od związku o wzorze 11, w którym R₂ oznacza grupę nitrową, a R₇ oznacza rodnik metylowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo związek o wzorze 10, w którym R₁ oznacza rodnik metylowy, R₂ oznacza grupę nitrową, Z oznacza atom tlenu i Y oznacza atom tlenu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(4-metylo-1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 13, w którym R'₂ oznacza grupę nitrową, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcowodorowego alkoholu o wzorze 14, w którym R₁ oznacza rodnik metylowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 2, w którym R₂ oznacza grupę nitrową, Z oznacza atom tlenu, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z piperazyną.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny odszczepia się wodę od związku o wzorze 11, w którym R₂ oznacza grupę nitrową, a R₇ oznacza atom wodoru.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo związek o wzorze 10, w którym R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę nitrową, Z oznacza atom tlenu i Y oznacza atom tlenu.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-nitro-11-(1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 13, w którym R'₂ oznacza grupę nitrową, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcowodorowego związku o wzorze 14, w którym R₁ oznacza atom wodoru.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloaminosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazy-nylo)-dwubenzo [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 2, w którym Z oznacza atom

tleny, R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z N-metylo-piperazyną.

11. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny odszczepia się wodę od związku o wzorze 11, w którym R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a R_7 oznacza rodnik metylowy.

12. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo związek o wzorze 10, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy, R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, Z oznacza atom tlenu i Y oznacza atom tlenu.

13. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 13, w którym R'_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowco-wodorowego alkoholu o wzorze 14, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy.

14. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepiny, związek o wzorze 2, w którym Z oznacza atom siarki, R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z N-metylo-piperazyną.

15. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepiny, odszczepia się wodę od związku o wzorze 12, w którym R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a R_7 oznacza rodnik metylowy.

16. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepiny, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo związek o wzorze 10, w którym R_1 oznacza grupę metylową, R_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, Z oznacza atom siarki, a Y oznacza atom tlenu.

17. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepiny, związek o wzorze 13, w którym R'_2 oznacza grupę dwumetyloamino-sulfonylową, a Z oznacza atom siarki, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowco-wodorowego alkoholu o wzorze 14, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy.

18. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 2, w którym Z oznacza atom tlenu, R_2 oznacza grupę metylosulfonylową, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z N-metylo-piperazyną.

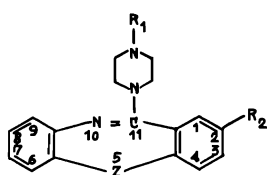
19. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny odszczepia się wodę od związku o wzorze 11, w którym R_2 oznacza grupę metylosulfonylową, a R_7 oznacza rodnik metylowy.

20. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo związek o wzorze 10, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy, R_2 oznacza grupę metylosulfonylową, Z oznacza atom tlenu i Y oznacza atom tlenu.

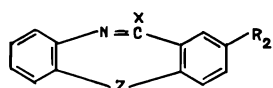
21. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, związek o wzorze 13, w którym R'_2 oznacza grupę metylosulfonylową, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowco-wodorowego alkoholu o wzorze 14, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy.

22. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepiny, 2-chlorosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-tiazepinę poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.

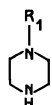
23. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-dwumetyloamino-sulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepiny, 2-chlorosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzu [b,f]-1,4-oksazepinę poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.



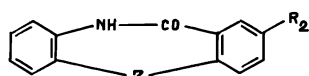
Wzdr 1



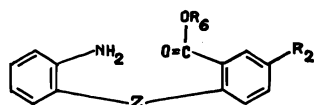
Wzdr 2



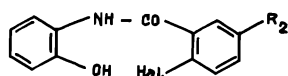
Wzdr 3



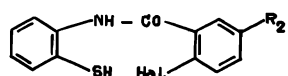
Wzdr 4



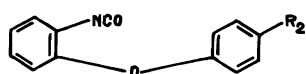
Wzdr 5



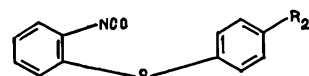
Wzdr 6



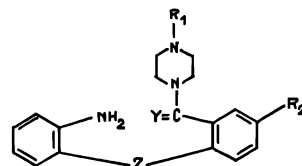
Wzdr 7



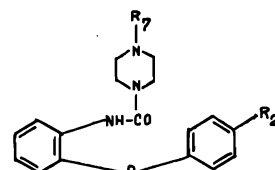
Wzdr 8



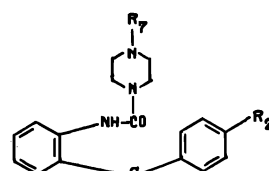
Wzdr 9



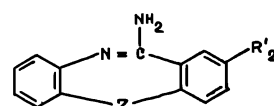
Wzdr 10



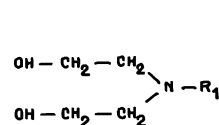
Wzdr 11



Wzdr 12



Wzdr 13



Wzdr 14