



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.03.74 (P. 169925)

Pierwszeństwo: 30.03.73 dla zastrz. nr 1, 2,
4 i 6 Szwajcaria
14.01.74 dla zastrz. nr 3 i 5
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

MKP C07d 67/00
C07d 51/70
C07d 29/34

Int. Cl.²
C07D 337/14
C07D 295/08
C07D 211/68

CZYTAŁNIA

Urząd Patentowy
Patentowy Biuro

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann — La Roche und Co. AG., Bazylea
(Szwajcaria)

Sposób wytwarzania dwubenzo (b,f) tiepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwubenzo[b,f]tiepin o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z dwu podstawników R_1 i R_2 lub R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, drugi zaś oznacza grupę metylową, metoksyłową, metylotio, dwumetylosulfamoiłową, atom chloru, fluoru lub grupę trójfluorometylową, i w którym n oznacza liczbę 2 lub 3, m oznacza liczbę 0 lub 1, X oznacza atom siarki, atom tlenu, grupę iminową, niższą grupę alkiliminową lub grupę metylenową, a R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru lub łącznie grupę o wzorze 11, oraz soli tych związków.

Jak wynika z powyższej definicji, dwubenzo[b,f]tiepiny o wzorze ogólnym 1 zawierają każdorazowo jeden podstawnik przy każdym z pierścieni aromatycznych. Jeden z tych podstawników znajduje się w położeniu 2 lub 3, drugi zaś — w położeniu 7 lub 8 w cząsteczce dwubenzo[b,f]tiepiny.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 wytworzone sposobem według wynalazku i ich sole, które są nowymi związkami, odznaczają się silnym działaniem hamującym na ośrodkowy układ nerwowy i neuroleptycznym.

Szczególne zalety tych związków polegają na ich niewielkiej toksyczności i na braku ubocznego działania katalепtycznego lub na nieznacznym tylko działaniu katalепtycznym. Można je przeto stosować na przykład do leczenia ostrej lub

2

chronicznej schizofrenii, jak również jako środki trankwilizujące.

Szczególne korzystne są także takie związki o wzorze ogólnym 1, w których R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, R_1 oznacza grupę metylową, a R_4 oznacza atom chloru, atom fluoru lub grupę metylotio, jak również ich sole, a poza tym także takie związki o wzorze ogólnym 1, w których R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, R_1 oznacza atom chloru, a R_4 oznacza atom fluoru, jak również ich sole. Szczególnie korzystne są ponadto związki o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę 2, m oznacza liczbę 0, X oznacza atom tlenu lub grupę metylenową, a R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru, jak również ich sole.

Szczególnie korzystnymi związkami są 1-(2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo)pirolidynon-2, 3-(2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo)-oksazolidynon-2, 3-(2-[4-(2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo)-oksazolidynon-2 i 3-(2-[4-(10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo)-oksazolidynon-2 jak również sole tych związków.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole wytwarza się według wynalazku sposobem, polegającym na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane powyżej zna-

czenia, a Y oznacza grupę poddawaną eliminacji, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym n, m, X, R₅ i R₆ mają podane powyżej znaczenia i w razie potrzeby przeprowadza się uzyskany produkt w sól.

Poddawana eliminacji grupa Y w związkach wyjściowych o wzorze ogólnym 2 oznacza najkorzystniej atom chlorowca lub grupę sulfonilo-ksylową podstawioną grupą alkilową lub aryłową. Grupy alkilowe lub aryłowe, zawarte w grupie Y w związkach wyjściowych o wzorze ogólnym 2, są to najkorzystniej niższe grupy, zwłaszcza grupa metylowa, fenyłowa lub p-tolilowa; występujące w grupie Y atomy chlorowca są to najkorzystniej atomy chloru lub bromu.

Grupę Y w związkach wyjściowych o wzorze ogólnym 2 można wprowadzać na przykład w następujący sposób:

Jeżeli Y oznacza atom chlorowca, to odpowiedni związek 10-hydroksylowy poddaje się reakcji z odpowiednim halogenkiem, na przykład z chlorem tionyłu lub bromkiem tionyłu albo chlorowcowodorem w obecności środka wiążącego wodę, takiego jak chlorowódór i chlorek wapnia.

Jeżeli Y oznacza podstawioną grupę alkilową lub aryłową grupę sulfoniloksylową, to odpowiedni związek 10-hydroksylowy poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu sulfonowego, podstawionym grupą alkilową lub aryłową, na przykład z chlorem.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 3 można na przykład wytwarzać w sposób przedstawiony na schemacie, w którym Y, n, m, X, R₅ i R₆ mają podane powyżej znaczenia, a R₇ oznacza odpowiednią grupę zabezpieczającą, na przykład grupę benzyłową lub niższą grupę alkoksycarbonyłową, jak grupa metoksycarbonyłowa lub etoksycarbonyłowa. Kondensację związków o wzorach ogólnych 8 i 6 przeprowadza się najkorzystniej w obecności środka wiążącego kwas, np. węglanu potasowego lub trójetyloaminy. Następnie usuwa się grupę zabezpieczającą: grupę benzyłową przez wodorolizę, a grupę alkoksycarbonyłową przez hydrolizę, np. wodnym roztworem ługu.

Zawarta w związkach wyjściowych o wzorze ogólnym 6 grupa, którą poddaje się eliminacji, ma takie samo znaczenie, jak w przypadku opisanych powyżej związków o wzorze ogólnym 2.

Związki o wzorze ogólnym 6 można na przykład wytwarzać w ten sposób, że laktam o wzorze ogólnym 10, w którym m, R₅, R₆ i X mają podane powyżej znaczenia, przeprowadza się w odpowiednią sól z metalem alkalicznym, np. sól sodową. Może się to odbywać na przykład przez działanie na laktam o wzorze ogólnym 10 metalem alkalicznym, wodorkiem metalu alkalicznego lub amidkiem metalu alkalicznego w węglowodorze aromatycznym, jak np. benzen lub toluen, lub w dwumetyloformamidzie. Następnie działa się na uzyskaną sól metalu alkalicznego tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu; uzyskany związek N-hydroksyetylowy lub N-hydroksypropylowy poddaje się reakcji ze środkiem chlorowcującym, np. z chlorkiem tionyłu, lub z halogenkiem (np. chlorkiem) kwasu sulfonowego, podstawionego grupą

alkilową lub aryłową, i w ten sposób uzyskuje się związek o wzorze ogólnym 6.

Związek o wzorze ogólnym 6, w którym Y oznacza atom chloru, można również uzyskiwać przez działanie 1-bromo-2-chloroetanem lub 1-bromo-3-chloropropanem na wyżej wspomnianą sól laktamu o wzorze ogólnym 10 to jest na sól z metalem alkalicznym.

Według wynalazku reakcję związków wyjściowych o wzorach ogólnym 2 i 3 można przeprowadzać bez dodatku rozpuszczalników. Jeżeli stosuje się rozpuszczalnik, to składa się on korzystnie z rozpuszczalnika organicznego, np. węglowodoru aromatycznego, np. benzenu lub toluenu, z niższego alkanolu, np. metanolu lub etanolu, z chlorowanego węglowodoru, np. chlorku metylenu, trójchloroetyleny, chloroformu, czterochlorku węgla lub chlorobenzenu, z eteru alifatycznego lub pierścieniowego, jak eter etylowy, czterowodorofuran lub dioksan, lub także dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek. Temperatura wynosi korzystnie od około 30°C do około 200°C, najkorzystniej około 60–150°C. Korzystnie przeprowadza się reakcję w obecności środka wiążącego kwas, np. w obecności węglanu metalu alkalicznego, jak węglan potasowy, lub także w obecności nadmiaru związku wyjściowego o wzorze ogólnym 3.

Uzyskane zasady o wzorze ogólnym 1 tworzą sole zarówno z kwasami nieorganicznymi, jak też z kwasami organicznymi, np. z kwasami chlorowcowodorowymi, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy, z innymi kwasami mineralnymi, jak kwas siarkowy, fosforowy lub azotowy, a także z kwasami organicznymi, jak kwas winowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, toluenosulfonowy, alicylowy, askorbinowy, maleinowy lub migdałowy i inne.

Najkorzystniejszymi solami są halogenowodorki, zwłaszcza chlorowodorki, maleiniany i metanosulfoniany. Sole addycyjne z kwasami wytwarza się najkorzystniej w odpowiednim rozpuszczalniku, jak etanol, aceton lub acetonitryl przez działanie na wolną zasadę odpowiednim kwasem nie zawierającym wody.

W zależności od stosunku molarowego między wolną zasadą i solą uzyskuje się (z uwagi na obecność dwóch atomów azotu w reszcie piperazynowej) sól zawierającą jeden lub dwa mole kwasu na mol zasady (sól jednozasadowa lub dwuzasadowa). Przy wydzielaniu soli dwuzasadowej uzyskuje się odpowiednią sól dwuzasadową lub jednozasadową w zależności od rozpuszczalności soli jednozasadowej lub dwuzasadowej w użytym rozpuszczalniku.

Zasady o wzorze ogólnym 1 są to częściowo krystaliczne substancje stałe, które są stosunkowo dobrze rozpuszczalne w dwumetyloformamidzie, dwumetylosulfotlenku lub w węglowodorach chlorowanych, jak np. chloroform, chlorek metylenu, lub także w alkanolach, jak metanol lub etanol, a stosunkowo nierozpuszczalne w wodzie.

Sole addycyjne z kwasami zasad o wzorze ogólnym 1 są to krystaliczne substancje stałe. Są one

dobrze rozpuszczalne w dwumetylosulfotlenku i dwumetyloformamidzie oraz w niższych alkanolach, jak metanol lub etanol i częściowo także w chloroformie, chlorku metylenu i wodzie. Są one względnie nierozpuszczalne w benzenie, eterze etylowym i eterze naftowym.

Działanie kataleptyczne, to jest nienormalnie długie utrzymywanie wymuszonego położenia ciała, występuje w przypadku związków o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy i neuroleptycznym jako szkodliwe działanie uboczne i świadczy o przeszkodach ruchowych. Produkty wytwarzane sposobem według wynalazku mają tę zaletę, że wykazują szkodliwe działanie uboczne tylko w bardzo niewielkim stopniu lub nie wykazują go wcale. Aby to udowodnić, podawano szczurom dootrzewnowo związki, będące reprezentatywnymi przedstawicielami produktów końcowych. Zbadano następujące związki:

Produkt A: maleinian 1-{2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiopinylo-10)-1-piperazyńlo]-etylo}-pirolidynonu-2.

Produkt B: maleinian 3-{2-[4-(2-chloro-7-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiopinylo-10)-1-piperazyńlo]-etylo}-oksazolidynonu-2.

Produkt C: 3-{2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiopinylo-10)-1-piperazyńlo]-etylo}-oksazolidynonu-2.

Produkt B: maleinian 3-{2-[4-(2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiopinylo-10)-1-piperazyńlo]-etylo}-oksazolidynonu-2.

Produkt E: maleinian 3-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiopinylo-10)-1-piperazyńlo]-etylo}-oksazolidynonu-2.

Jako substancję porównawczą zastosowano chloropromazynę, uznany środek działający hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i neuroleptyczny.

Zwierzęta uważa się za znajdujące się w stanie kataleptycznym, jeżeli kończyny równoboczne pozostają przez co najmniej 10 sekund w położeniu skrzyżowanym. Liczbę zwierząt znajdujących się w stanie kataleptycznym odnotowuje się co 30 minut w ciągu 6 godzin. ED 50 jest to dawka, przy której 50% zwierząt wykazuje katalepsję. Wyniki:

Produkt	ED 50, mg/kg
A	100
B	100
C	75
D	45
E	45
Chloropromazyna	6

Tabela wykazuje, że związki A—E mają niewielkie działanie kataleptyczne lub nie mają go wcale w przeciwieństwie do chloropromazyny.

Ponadto związki A—E są o wiele mniej toksyczne od chloropromazyny, jak na to wskazują poniższe dane liczbowe dotyczące toksyczności ostrej przy badaniu na myszach. Liczby te od-

noszą się do czasu działania produktów wynoszącego 24 godziny:

Produkt	ED 50, mg/kg p.o.
A	3750
B	900
C	1875
D	450
E	3750
Chloropromazyna	200

W celu stwierdzenia działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy i neuroleptycznych właściwości produktów końcowych poddano związki, będące ich reprezentatywnymi przedstawicielami, następującym próbom.

I. Próba z obracającym się prętem. W próbie z obracającym się prętem bada się zdolność myszy do wykonywania skoordynowanych czynności ruchowych. Po doustnym podaniu im substancji badanej umieszcza się myszy na poziomym, półkuli obracającym się pręcie i mierzy się czas do spadnięcia. ED 50 jest to dawka, która powoduje skrócenie czasu utrzymywania się o 50% w porównaniu z czasem przed podawaniem danego związku.

Wyniki:

Produkt	ED 50, mg/kg
A	7,3
C	2,1
D	1,0
Chloropromazyna	5

Produkty C i D są w tej próbie wyraźnie lepsze od chloropromazyny, podczas gdy produkt A jest prawie zupełnie zbliżony do chloropromazyny.

II. Oznaczanie kwasu homowanilinowego. Szczur natrykuje się substancją badaną na 2 godziny przed zabiciem. Kwas homowanilinowy ekstrahuje się z cieczy z nadzomogenizowanego mózgu octanem butylu, a następnie przeprowadza do roztworu wodnego i utlenia żelazicyjankiem potasowym do fluoryzującego dimeru. Na podstawie zwiększonego stężenia kwasu homowanilinowego można wyciągnąć wniosek, że substancja badana działa tak jak chloropromazyna, to znaczy zwiększa przemianę dopaminy w zwojach podstawowych. Zawartość kwasu homowanilinowego w szczurach nie poddanych działaniu związków czynnych przyjęto dowolnie za 100%.

W próbie tej produkty A—E wykazują bardzo zbliżone działanie do chloropromazyny.

Produkt	Dawka mg/kg p.o.	Wzrost zawar- tości kwasu ho- mowanilinowego, %
A	50	295
B	50	270
C	50	235
D	45	300
E	50	255
chloropromazyna	20	320

III. Próba „wspinania się na słup”. Próba daje informacje o wpływie badanych związków na zachowanie się szczurów. Szczury tresuje się w ten sposób, aby przez wspinanie się po pionowym słupie do komory doświadczalnej unikały uruchamiania co kilka sekund po sygnale akustycznym (bodziec warunkowy) poprzez podłogę z siatki bodźca elektrycznego (bodziec bezwarunkowy).

Zahamowanie odruchu warunkowego określa się parametrem ED 50 (mg/kg p.o.), a zahamowanie odruchu bezwarunkowego — parametrem ED 10 (mg/kg p.o.).

Parametr ED 50 (zahamowanie odruchu warunkowego) jest miarą siły działania neuroleptycznego substancji badanej. Iloraz ED 10 (ED 50) (stosunek hamowania odruchu bezwarunkowego do hamowania odruchu warunkowego) jest miarą jakości działania substancji badanej, przy czym wzrost tego ilorazu oznacza zwiększoną selektywność działania neuroleptycznego (słabsze uboczne działania neurotoksyczne).

Wynik:

Produkt	ED 50 (hamowanie odruchu warunkowego) mg/kg p.o.	Iloraz $\frac{ED\ 10}{ED\ 50}$ (sto- sunek hamowania odruchu bezwa- runkowego do hamowania odruchu warunkowego)
C	14	23
D	17	7,6
E	25	12
Chloro- promazyna	11,8	2,5

Chociaż siła działania neuroleptycznego jest w przypadku produktów C, D i E nieco mniejsza w porównaniu z chloropromazyną, to jakość (selektywność) działania neuroleptycznego produktów C, D i E jest o wiele lepsza niż w przypadku chloropromazyny.

Produkty wytwarzania sposobem według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecz-

nicze, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te produkty lub ich sole w mieszaninie z organicznym lub nieorganicznym obojętnym nośnikiem farmaceutycznym, nadającym się do podawania doustnego lub pozajelitowego, jak np. woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma arabska, poliglikole alkilenowe, wazelina i inne. Te preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci stałej, np. jako tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, lub w postaci ciekłej, np. jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą one być sterylizowane i/lub zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole w celu zmodyfikowania ciśnienia osmotycznego lub buforu. Mogą one także zawierać jeszcze inne substancje wartościowe pod względem farmaceutycznym.

Korzystne farmaceutyczne formy dozowania zawierają około 1—200 mg związku o wzorze ogólnym 1 lub jednej z jego soli. Korzystny zakres dozowania doustnego wynosi od około 0,1 mg/kg na dobę do około 7,5 mg/kg na dobę. Korzystny zakres dozowania pozajelitowego wynosi od około 0,01 mg/kg na dobę do około 0,75 mg/kg na dobę. Wymienione zakresy można rozszerzać w górę w dół w zależności od indywidualnych potrzeb i przepisów specjalisty.

W poniższych przykładach wszystkie temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 29 g 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,t]iepinu w 130 cm³ chloroformu ogrzewa się przez 20 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 45 g 3-2-(1-piperazylo)-etylo-aksazolidynonu-2. Chloroform odparowuje się, pozostałość miesza się z eterem i z 1 n wodorotlenkiem sodowym i odsącza się nierozpuszczalną zasadę. Osad po odsączeniu przemywa się wodą, suszy i przekrystalizowuje z etanolu. Uzyskany w ten sposób 3-{2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzob[f,t]iepinilo-10)-1-piperazylo]-etylo}-oksazolidynon-2 topi się w temperaturze 174—175°.

Przez reakcję zasady z kwasem metanosulfonowym uzyskuje się dwumetanosulfonian, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru topi się w temperaturze 203°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzob[f,t]iepinę można wytwarzać w następujący sposób:

Do roztworu 474,5 g wodorotlenku potasowego w 3600 cm³ wody dodaje się w atmosferze azotu w temperaturze 50° 217 cm³ 4-fluoro-(tiofenolu) i miesza się przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Po dodaniu kilku gramów sproszkowanej miedzi i 536 g kwasu 2-jodo-5-metylobenzoesowego ogrzewa się mieszaninę przez 7 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną przesącza się na gorąco, zakwasza stężonym kwasem solnym i ponownie przesącza. Pozostałość przemywa się wodą do odczynu obojętnego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się kwas 3-metylo-6-[(4'-fluoro-fenilo)-tio]-benzoesowy o temperaturze topnienia 166—167°.

Do 300 g kwasu 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzoesowego w 2000 cm³ absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w atmosferze azotu, ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 780 cm³ 70%-owego roztworu dwuwodoro-dwu-(2-metoksy-etoksy)-glinianu sodowego w benzenie i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 4°, zakwasza przez wkroplenie 1300 cm³ 3 n kwasu solnego, następnie dodaje się stężonego kwasu solnego i ekstrahuje benzenem. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje. Uzyskuje się alkohol 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylowy w postaci żółtego oleju.

337 g alkoholu 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylowego rozpuszcza się w 1000 cm³ absolutnego benzenu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do reaktora wkrapla się 190 cm³ chlorku tionylu i ogrzewa do wrzenia jeszcze przez 45 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się wielokrotnie benzenem; ekstrakty benzenowe odparowuje się. Uzyskuje się chlorek 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju.

115 g cyjanku potasowego w 150 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 344 g chlorku 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylu w 450 cm³ etanolu przez 10 godzin. Następnie oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą i ekstrahuje benzenem. Fazę benzenową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci ciemnobrunatnego oleju.

106 g 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylo-acetonitrylu, 300 cm³ etanolu, 100 g wodorotlenku potasowego i 300 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Następnie oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i ekstrahuje się składniki obojętne benzenem. Roztwór wodny zakwasza się stężonym kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się kwas 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowy w postaci ciemnobrunatnego oleju, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i heksanu topi się w temperaturze 117°.

Do 1810 g kwasu polifosforowego, ogrzanego w atmosferze azotu do temperatury 128°, dodaje się szybko 173,6 g kwasu 3-metylo-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowego i miesza się przez 10 minut w temperaturze 120—130°. Po dodaniu tluczonego lodu ekstrahuje się całość benzenem. Fazę organiczną przemywa się kolejno wodą i nasyconym roztworem wodnym węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 8-fluoro-2-metylo-dwubenzof[b,f]tiepinon-10(11H), który topi się w temperaturze 103—104°.

Sporządza się zawiesinę 103 g 8-fluoro-2-metylo-dwubenzof[b,f]tiepinonu-10(11H) w 550 cm³ etanolu i dodaje się do niej 24,3 g borowodoru sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu około 10 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem po uprzednim dodaniu wody. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzof[b,f]tiepinol-10 w postaci oleju.

103 g 8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzof[b,f]tiepinolu-10, 500 cm³ benzenu i 38,4 g drobno sproszkowanego chlorku wapniowego nasyca się gazowym chlorowodem w temperaturze 15° i miesza przez noc. Osad odsącza się, przemywa benzenem i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzof[b,f]tiepinę, która topi się w temperaturze 63—64°.

Przykład II. W taki sam sposób, jak to podano w przykładzie I, uzyskuje się z 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiepiny i 3-[2-(1-piperazylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 3-[2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiepinilo-10)-1-piperazylo]-etylo]-oksazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru nadtowego topi się w temperaturze 98—100°. Dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 217—219° po przekrystalizowaniu z etanolu.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiepinę można wytwarzać w następujący sposób:

Sporządza się w temperaturze 0° zawiesinę 150 g kwasu 4-metoksyantranilowego w 2000 cm³ wody i 80 cm³ stężonego kwasu solnego. Do tej zawiesiny wkrapla się mieszając w temperaturze 0—5° w ciągu 30 minut roztwór 62 g azotynu sodowego w 130 cm³ wody. Uzyskany w ten sposób roztwór soli dwuazoniowej miesza się jeszcze przez 15 minut w temperaturze 0—5°. Następnie wkrapla się w temperaturze 3—6° w ciągu 45 minut roztwór 164 g jodku potasowego w 700 cm³ 5 n kwasu siarkowego. Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 minut i następnie ogrzewa powoli do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 2 godzinach ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną chłodzi się do temperatury pokojowej. Wytworzone brunatne kryształy odsącza się i przemywa wodą do odczynu obojętnego. Osad suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się kwas 2-jodo-4-metoksy-benzoesowy w postaci brunatnych kryształów, które topią się w temperaturze 174°.

411 g kwasu 2-jodo-4-metoksy-benzoesowego, 4000 cm³ metanolu i 400 cm³ stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje się wody i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemywa się kolejno roztworem wodnym tiosiarczanu sodowego i roztworem wodnym węglanu sodowego, a następnie suszy nad siarczanem sodowym. Roz-

twór przesącza się, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i destyluje. Uzyskuje się 2-jodo-4-metoksy-benzoesan metylu, który wrze w temperaturze 95—98°/0,04 mm.

205 g 2-jodo-4-metoksy-benzoesanu metylu, 400 cm³ metanolu, 390 cm³ wody i 95 g wodorotlenku potasowego miesza się przez 30 minut w temperaturze 48°. Roztwór zagęszcza się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym. Uzyskany żółty krystaliczny kwas 2-jodo-4-metoksy-benzoesowy odsącza się, przemywa wodą do odczynu obojętnego i suszy. Związek ten topi się w temperaturze 185°.

Do roztworu 170 g wodorotlenku potasowego w 1600 cm³ wody dodaje się w atmosferze azotu w temperaturze 50° 102 g 4-(metylotio)-(tiofenolu). Całość miesza się jeszcze przez 15 minut. Do mieszaniny dodaje się 2,4 g sproszkowanej miedzi i 180 g kwasu 2-jodo-4-metoksy-benzoesowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną przesącza się na gorąco, zakwasza stężonym kwasem solnym, chłodzi i przesącza. Pozostałość przemywa się wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się kwas 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzoesowy o temperaturze topnienia 202—203°.

Do 190 g kwasu 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzoesowego w 1800 cm³ absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w atmosferze azotu, ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, 850 cm³ 70%-owego roztworu dwuwodoro-dwu-(2-metoksyetoksy)-glinianu sodowego w benzenie. Całość ogrzewa się do wrzenia jeszcze przez 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury 5° mieszaninę reakcyjną zakwasza się przez dodanie 500 cm³ 3 m kwasu solnego i stężonego kwasu solnego i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemywa się kolejno wodą, 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ponownie wodą, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje. Uzyskuje się alkohol 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzylowy w postaci brunatnego oleju.

165 g alkoholu 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzylowego rozpuszcza się w 550 cm³ absolutnego benzenu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do roztworu wkrapla się w ciągu 45 minut 62 cm³ chlorku tionylu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez dalszych 30 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie benzenem. Po odparowaniu roztworu benzenowego uzyskuje się chlorek 4-metylo-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzylu w postaci ciemno brunatnego oleju.

51 g cyjanku potasowego w 110 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 9 godzin ze 186 g chlorku 4-metylo-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-benzylu w 270 cm³ etanolu. Etanol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozcieńcza się pozostałość wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-

-tio)-fenylo-acetonitryl w postaci ciemnobrunatnego oleju.

160 g 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-fenyloacetonitrylu, 330 cm³ etanolu, 162 g wodorotlenku potasowego i 330 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin. Następnie odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w około 2000 cm³ wody. Roztwór ekstrahuje się eterem i ekstrakt eterowy odrzuca się. Roztwór wodny chłodzi się i zakwasza stężonym kwasem solnym. Roztwór ekstrahuje się benzenem i fazę benzenową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje. Uzyskuje się surowy kwas 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-fenylooctowy, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i heksanu topi się w temperaturze 125°.

29,3 g kwasu 4-metoksy-6-{[4'-(metylotio)-fenylo]-tio}-fenylooctowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 17 godzin ze 150 g kwasu polifosforowego i 600 cm³ toluenu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do około 60° i dekantuje roztwór toluenowy. Pozostałość zadaje się toluenem i ogrzewa do wrzenia mieszając. Do pozostałości wodnej dodaje się lodu i wody i ekstrahuje się toluenem. Połączone roztwory toluenowe przemywa się kolejno wodą i roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinon-10(11H) w postaci czerwonego oleju. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i heksanu uzyskuje się ten produkt w postaci kryształów, które topią się w temperaturze 127°.

Sporządza się zawiesinę 17,8 g 3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tieninonu-10(11H) w 150 cm³ etanolu i dodaje się przez 90 minut, następnie dodaje się wody i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Uzyskuje się 10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo-[b,f]-tiepinol-10 o temperaturze topnienia 122—124°.

15,7 g 10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinolu-10, 250 cm³ benzenu i 6 g drobno sproszkowanego chlorku wapniowego nasycy się w temperaturze 15° w ciągu 2,5 godziny gazowym chlorowodorem i następnie miesza jeszcze przez 3 godziny. Po dodaniu 0,8 g węgla aktywnego osad odsącza się i przemywa benzenem. Fazę benzenową odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinę o temperaturze topnienia 120—123°.

Przykład III. W taki sam sposób, jak to podano w przykładzie I, uzyskuje się z 8,10-dwu-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzo[b,f]tiepiny i 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 3-[2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego topi się w temperaturze 182—185°. Dwumetanosulfo-

nian topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru etylowego w temperaturze 148—150°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 8,10-dwu-chloro-10,11-dwuodoro-3-metoksy-dwubenzo[b,f]tiepinę można wytwarzać w taki sam sposób jak w przykładzie II, wychodząc z kwasu 2-jodo-4-metoksy-benzoowego i 4-chloro-(tiofenolu). Uży-skuje się jako półprodukt:

kwas 4-metoksy-2-[(4-chlorofenylo)-tio]-benzoeso-wy o temperaturze topnienia 195—198°,

alkohol 4-metoksy-2-[(4-chlorofenylo)-tio]-benzy-lowy o temperaturze topnienia 69—70°,

chlorek 4-metoksy-2-[(4-chlorofenylo)-tio]-benzy-lu o temperaturze topnienia 61—64°,

4-metoksy-2-[(4-chlorofenylo)-tio]-fenylo-acetoni-tryl w postaci brunatnego oleju,

kwas 4-metoksy-2-[(4-chlorofenylo)-tio]-fenylo-octowy o temperaturze topnienia 117—118°,

8-chloro-3-metoksy-dwubenzo[b,f]tiopinon-10(11H) o temperaturze topnienia 132—134°,

8-chloro-10,11-dwuodoro-3-metoksy-dwubenzo-[b,f]tiepinol-10 o temperaturze topnienia 105—107°.

Uzyskana 8,10-dwuodoro-10,11-dwuodoro-3-me-toksy-dwubenzo[b,f]tiepina topi się w temperatu-rze 100—102°.

Przykład IV. Przez reakcję 2,10-dwuodoro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepiny z 3-[(1-piperazylo)-etylo]-oksazolidynonem-2 w po-dobny sposób jak podano w przykładzie I otrzy-muje się 3-{3-[4-(2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuodo-ro-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazylo]-etylo}-oksazolidynon-2, przeprowadza się go przez rea-kcję z kwasem maleinowym w odpowiedni malei-nian, który topi się w temperaturze 164—166°.

Stosowaną jako substancję wyjściową 1-(2-chlo-ro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepiny-lo-10)-piperazynę można wytwarzać w następują-cy sposób:

Do roztworu 214 g wodorotlenku potasowego w 2000 cm³ wody dodaje się w atmosferze azotu w temperaturze 50° 122 g 4-fluoro-(tiofenolu) i mie-sza się przez 15 minut. Po dodaniu 3,0 g sprosz-kowanej miedzi i 3,69 g kwasu 5-chloro-2-jodo-benzoowego ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez 7 godzin. Całość przesącza się na gorąco i za-kwasza się przesącz stężonym kwasem solnym. Uzyskany osad odsącza się, przemycza wodą do odczynu obojętnego i odparowuje pod zmniejszo-nym ciśnieniem. Uzyskuje się kwas 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzoesowy o temperaturze topnienia 176—177°.

Do 264 g kwasu 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzoesowego w 2000 cm³ absolutnego czterowo-dorofuranu wkrapla się w atmosferze azotu przy wrzeniu pod chłodnicą zwrotną 450 cm³ 70%-owego roztworu dwuodoro-dwu-(2-metoksyetoksy)-glinia-nu sodowego w benzenie, a następnie ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną jeszcze przez 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury 10° za-kwasza się mieszaninę reakcyjną przez dodanie 1000 cm³ 3 n kwasu solnego, po czym dodaje się stężonego kwasu solnego i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemycza się kolejno wodą, 2 n wod-

nym roztworem wodorotlenku sodowego i znowu wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarcza-nem sodowym, przesącza i odparowuje. Uzyskuje się alkohol 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzy-lowy w postaci brunatnego oleju.

244 g alkoholu 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylowego rozpuszcza się w 800 cm³ absolut-nego benzenu i doprowadza do temperatury wrze-nia pod chłodnicą zwrotną. Do tego roztworu wkrapla się w ciągu 40 minut 97,5 cm³ chlorku tionylu, po czym ogrzewa się do wrzenia jeszcze przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowu-je się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość obrabia się trzykrotnie benzenem i odparowuje. Uzyskuje się chlorek 3-chloro-6-[(4'-chlorofenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju.

Do 81 g cyjanku potasowego w 160 cm³ wody dodaje się 255 g chlorku 3-chloro-6-[(4'-chlorofe-nylo)-tio]-benzylu w 400 cm³ etanolu i ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 9 go-dzin. Etanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozcieńcza się wodą i eks-trahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparo-wuje. Uzyskuje się 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenyloacetonytryl w postaci ciemnobrunatnego oleju.

234 g 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenyloace-tonitrylu, 500 cm³ etanolu, 254 g wodorotlenku potasowego i 500 cm³ wody ogrzewa się do wrze-nia pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin. Eta-nol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w wodzie i ekstrahuje się składniki obojętne eterem. Roztwór wodny za-kwasza się stężonym kwasem solnym i ekstrahuje benzenem. Fazę benzenową przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odpa-rowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się surowy kwas 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowy w postaci ciemnobrunatnego oleju. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i he-ksanu uzyskuje się produkt w postaci kryształów, które topią się w temperaturze 93°.

990 g kwasu polifosforowego ogrzewa się w at-mosferze azotu do temperatury 120°, dodaje się szybko 99 g kwasu 3-chloro-6-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowego i miesza przez 5 minut w tem-peraturze 120°. Po dodaniu tłuczonego lodu eks-trahuje się całość chloroformem. Fazę organiczną przemycza się kolejno wodą, wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą, suszy nad siar-czanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 2-chloro-8-fluoro-dwubenzo[b,f]tiopinon-10(11H), któ-ry topi się w temperaturze 132°.

Sporządza się zawiesinę 60 g 2-chloro-8-fluoro-dwubenzo[b,f]tiepinonu-10(11H) w 330 cm³ etano-lu i dodaje się 13,9 g borowodoru sodowego. Mie-szaninę miesza się przez 1 godzinę w temperatu-rze pokojowej, dodaje się wody i ekstrahuje się eterem. Fazę organiczną przemycza się wodą, su-szy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Uzyskuje się 2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepinol-10, który topi się w tem-peraturze 90°.

50,3 g 2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzof[b,f]tiępinolu-10, 366 cm³ benzenu i 21 g drobno sproszkowanego chlorku wapnia masycą się gazowym chlorowodorem w temperaturze 15° w ciągu 2 godzin. Uzyskany osad odsącza się, przemycwa benzolem i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 2,10-dwuchloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzof[b,f]tiępinę w postaci białych kryształów, które topią się w temperaturze 84–85°.

Przykład V. 10,6 g 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-dwubenzof[b,f]tiępiny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 30 godzin z 286 cm³ chloroformu i 22,8 g 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość gęstnieje się jak w przykładzie V. Nieosporządzoną masę przekrystalizowuje się z etanolu. Uzyskuje się 3-[2-[4-(2-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-dwubenzof[b,f]tiępinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynonu-2, który topi się w temperaturze 173–175°. Maleinian po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru topi się w temperaturze 147–148°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-dwubenzof[b,f]tiępinę można wytwarzać, wychodząc z kwasu 2-jodo-4-metylo-benzooesowego i 4-fluoro-(tiofenolu), w analogiczny sposób, jak to opisano w przykładzie IV. Uzyskuje się jako półprodukty:

Kwas 4-metylo-2-[(4'-fluorofenilo)-tio]-benzoesyowy o temperaturze topnienia 185–186°.

alkohol 4-metylo-2-[(4'-fluorofenilo)-tio]-benzylowy w postaci pomarańczowego oleju,

chlorek 4-metylo-2-[(4'-fluorofenilo)-tio]-benzylu w postaci czerwono-brunatnego oleju,

4-metylo-2-[(4'-fluorofenilo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci brunatnego oleju,

kwas 4-metylo-2-[(4'-fluorofenilo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 135–137° po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i niskowrzącego eteru naftowego,

8-fluoro-3-metylo-dwubenzof[b,f]tiępinon-10(11H) o temperaturze topnienia 96–99° po przekrystalizowaniu z etanolu,

8-fluoro-3-metylo-10,11-dwuwodoro-dwubenzof[b,f]tiępinol-10 w postaci brunatnego oleju,

Uzyskana 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metylodwubenzof[b,f]tiępina ma postać brunatnego oleju, który krystalizuje po pewnym czasie.

Przykład VI. W sposób podany w przykładzie V uzyskuje się z 2,10-dwuchloro-10,11-dwuwodoro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępiny i 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 3-[2-[4-(2-chloro-10,11-dwuwodoro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynonu-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i niskowrzącego eteru naftowego topi się w temperaturze 90–92°. Sól z 1,8 mola chlorowodoru topi się w temperaturze 203–205°.

Stosowaną jako substancja wyjściowa 2,10-dwuchloro-10,11-dwuwodoro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinę można wytwarzać, wychodząc z kwasu 2-jodo-5-chlorobenzooesowego i 4-(metylotio)-(tiofenolu), w analogiczny sposób, jak to opisano

w przykładzie IV. Jako półprodukty uzyskuje się:

kwas 5-chloro-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzoesyowy o temperaturze topnienia 170–180°.

alkohol 5-chloro-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzylowy w postaci czerwono-brunatnego oleju, chlorek 5-chloro-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzylu w postaci czerwono-brunatnego oleju,

5-chloro-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci ciemnego czerwono-brunatnego oleju,

kwas 5-chloro-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 112–113° po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i niskowrzącego eteru naftowego,

2-chloro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinon-10-(11H) o temperaturze topnienia 173–175° po przekrystalizowaniu z ksylenu,

2-chloro-10,11-dwuwodoro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinol-10 w postaci żółtych kryształów.

Uzyskana 2,10-dwuchloro-10,11-dwuwodoro-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępina ma postać surowego oleju, który można stosować w powyższej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład VII. W sposób podany w przykładzie V uzyskuje się z 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępiny i 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 3-[2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynonu-2, który po przekrystalizowaniu z etanolu topi się w temperaturze 140–143°. Maleinian topi się w temperaturze 151–153° po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinę można wytwarzać w analogiczny sposób, jak to opisano w przykładzie III, wychodząc z kwasu 2-jodo-4-metylobenzooesowego i 4-(metylotio)-(tiofenolu). Jako półprodukty uzyskuje się:

kwas 4-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzoesyowy o temperaturze topnienia 250–255°.

alkohol 4-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzylowy w postaci żółtego oleju, który po pewnym czasie krystalizuje,

chlorek 4-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju,

4-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci brunatnego oleju,

kwas 4-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 140–142° po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i niskowrzącego eteru naftowego,

3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinon-10(11H) o temperaturze topnienia 108–114° po przekrystalizowaniu z etanolu i 10,11-dwuwodoro-3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępinol-10 w postaci czerwono-brunatnego oleju.

Uzyskana 10-chloro-10,11-dwuwodoro-3-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępina ma postać żółtej krystalicznej masy, którą można stosować w powyższej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład VIII. W sposób podany w przykładzie V uzyskuje się z 10-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzof[b,f]tiępiny i 3-

-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 3-[2-[4-(10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i niskowrzącego eteru naftowego topi się w temperaturze 122–123°. Maleinian topi się w temperaturze 156–158° po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru. Dwumetanosulfonian krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru i topi się w temperaturze 211–213° (związek ten zawiera 1,54% wody).

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzob[f,tiepinę można wytwarzać w analogiczny sposób, jak to opisano w przykładzie IV, wychodząc z kwasu 2-jodo-5-metylo-benzoesowego i 4-(metylotio)-(tiofenolu). Jako półprodukty uzyskuje się:

kwas 5-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo]-tio]-benzoesowy o temperaturze topnienia 153–157°,

alkohol 5-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo]-tio]-benzylowy w postaci żółtego oleju, który po pewnym czasie krystalizuje,

chlorek 5-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo]-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju,

5-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo]-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci czerwonego oleju,

kwas 5-metylo-2-[(4'-(metylotio)-fenylo]-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 89–92° po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i niskowrzącego eteru naftowego,

2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzob[f,tiepinon-10-(11H) o temperaturze topnienia 109–111° po przekrystalizowaniu z etanolu,

10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzob[f,tiepinol-10 w postaci czerwonego oleju.

Uzyskana 10-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzob[f,tiepinina ma postać surowej krystalicznej masy, którą można stosować w powyższej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład IX. 25 g 1-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodorodwubenzob[f,tiepinilo-10)-piperazyny miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia z 25,6 g N-(2-chloroetylo)-oksazolidynanu, 20 g węglanu potasowego, 0,4 g jodku sodowego i 200 cm³ toluenu. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, dodaje się wody i ekstrahuje benzenem. Roztwór benzenowy przemywa się kwaśnym węglanem sodowym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 3-[2-[4-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynon w postaci brunatnego oleju, który rozpuszcza się w etanolu i zadaje roztworem kwasu maleinowego w etanolu. Przez ochłodzenie i dodanie acetonu i eteru uzyskuje się maleinian 3-[2-[4-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynonu o temperaturze topnienia 143–146°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 1-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-piperazynę można wytwarzać w taki sam sposób, jak to opisano w przykładzie IV, wychodząc z kwasu 4-chloro-2-jodobenzoesowego i 4-fluoro-(tiofenolu). Jako półprodukty uzyskuje się:

kwas 4-chloro-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzoesowy o temperaturze topnienia 212–214°,

alkohol 4-chloro-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylowy o temperaturze topnienia 86–87°,

5 chlorek 4-chloro-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju,

4-chloro-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci czarnego oleju,

10 kwas 4-chloro-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 97–100°,

3-chloro-8-fluoro-dwubenzob[f,tiepinon-10(11H) o temperaturze topnienia 160–161°,

3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinol-10 o temperaturze topnienia 113–115°,

15 3,10-dwuchloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinina o temperaturze topnienia 133–134,5°,

20 1-karboetoksy-4-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-piperazyna w postaci żółtego oleju.

Uzyskana 1-(3-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-piperazyna ma postać brunatnego oleju, który można przerabiać bez dalszego oczyszczania.

25 Przykład X. Do 15,4 g 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzob[f,tiepininy dodaje się 41 g 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 i miesza przez 10 minut w temperaturze 120–130° (temperatura mieszaniny). Do ochłodzonej mieszaniny dodaje się 2 n ługu sodowego i ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą do odczynu obojętnego i wytrząsa z rozcieńczonym roztworem kwasu metanosulfonowego. Roztwór w kwasie alkalizuje się ługiem sodowym i ekstrahuje się zasadą chloroformem. Roztwór organiczny przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu. Uzyskuje się 3-[2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzob[f,tiepinilo-10)-1-piperazynylo]-etylo]-oksazolidynon-2 o temperaturze topnienia 177–179°. Odpowiedni maleinian topi się w temperaturze 212–214°.

45 Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzob[f,tiepinę można wytwarzać w taki sam sposób, jak to opisano w przykładzie IV. Jako półprodukty uzyskuje się:

50 kwas 4-metoksy-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzoesowy o temperaturze topnienia 200–202°,

alkohol 4-metoksy-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylowy w postaci żółtego oleju,

chlorek 4-metoksy-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju,

55 4-metoksy-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci brunatnego oleju,

kwas 4-metoksy-2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 78–81°,

8-fluoro-3-metoksy-dwubenzob[f,tiepinon-10(11H) o temperaturze topnienia 112–114°,

60 8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metoksy-dwubenzob[f,tiepinol-10 w postaci żółtego oleju.

65 Uzyskaną 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-3-metoksydwubenzob[f,tiepinina topi się w temperaturze 74–76°.

Przykład XI. Do 17 g 3,10-dwuchloro-7-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepiny dodaje się 45,5 g 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 i miesza przez 8 minut w temperaturze 120—130° (temperatura mieszaniny reakcyjnej). Do mieszaniny dodaje się 2 n ługu sodowego i ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy przemywa się do odczynu obojętnego i wytrząsa z rozcieńczonym roztworem kwasu metanosulfonowego. Roztwór w kwasie alkalizuje się ługiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór organiczny przemywa się wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Pozostałość przekształca się z acetonu. Uzyskuje się 3-{2-[4-(3-chloro-7-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 o temperaturze topnienia 168—170°, który przeprowadza się za pomocą kwasu metanosulfonowego w dwumetanosulfonian o temperaturze topnienia 191—193°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 3,10-dwuchloro-7-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepinę można wytwarzać w taki sam sposób, jak to opisano w przykładzie III, wychodząc z kwasu 4-chloro-2-jodo-benzoowego i 3-fluoro-(tiofenolu). Jako półprodukty uzyskuje się:

kwas 4-chloro-2-[(3'-fluorofenylo)-tio]-benzoowy o temperaturze topnienia 183—185°,

alkohol 4-chloro-2-[(3'-fluorofenylo)-tio]-benzylowy w postaci oleju,

chlorek 4-chloro-2-[(3'-fluorofenylo)-tio]-benzylu w postaci oleju,

4-chloro-2-[(3'-fluorofenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci oleju,

kwas 4-chloro-2-[(3'-fluorofenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 117—119°,

3-chloro-7-fluoro-dwubenzo[b,f]tiepinon-10(11H) o temperaturze topnienia 145—148°,

3-chloro-7-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepinol-10 o temperaturze topnienia 103—105°.

Uzyskana 3,10-dwuchloro-7-fluoro-10,11-dwuodoro-dwubenzo[b,f]tiepina topi się w temperaturze 117—118°.

Przykład XII. Do 11,6 g 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepiny dodaje się 27,8 g 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 i miesza przez 10 minut w temperaturze 115—120°. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i dodaje się 2 n ługu sodowego. Produkt wydzielony w postaci oleju ekstrahuje się eterem, roztwór organiczny przemywa się wodą do odczynu obojętnego i wytrząsa z rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu metanosulfonowego. Roztwór wodny alkalizuje się ługiem sodowym i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Uzyskuje się 3-{2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuodoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 w postaci żółtego oleju, który przeprowadza się w dwumetanosulfonian o temperaturze topnienia 149—151° przez dodanie kwasu metanosulfonowego.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepinę można wytwarzać w taki sam

sposób, jak to opisano w przykładzie III, wychodząc z kwasu 2-jodo-4-trójfliuorometylo-benzoowego i 4-fluoro-(tiofenolu). Uzyskuje się jako półprodukty:

5 kwas 2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-4-trójfliuorometylo-benzoowy o temperaturze topnienia 161—163°,
alkohol 2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-4-trójfliuorometylo-benzylowy o temperaturze wrzenia 108—125°/0,1 mm Hg i temperaturze topnienia 53,5—55°,

10 chlorek 2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-4-trójfliuorometylobenzylu w postaci oleju,

2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-4-trójfliuorometylo-fenylo-acetonitryl o temperaturze wrzenia 114—120°/0,3 mm Hg,

15 kwas 2-[(4'-fluorofenylo)-tio]-4-trójfliuorometylo-fenylooctowy o temperaturze topnienia 117—119°,
8-fluoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepinon-10(11H) o temperaturze topnienia 88—89°,

8-fluoro-10,11-dwuodoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepinol-10 w postaci żółtego oleju. Uzyskana 10-chloro-8-fluoro-10,11-dwuodoro-3-trójfliuorometylo-dwubenzo[b,f]tiepina topi się w temperaturze 73—75°.

Przykład XIII. 20 g 2,10-dwuchloro-10,11-dwuodoro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepiny miesza się przez 20 godzin w temperaturze wrzenia z 41 g 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonu-2 i 400 cm³ chloroformu. Roztwór chłodzi się i przemywa kolejno 2 n ługiem sodowym i wodą. Fazę organiczną dekantuje się i ekstrahuje rozcieńczonym kwasem metanosulfonowym. Roztwór w kwasie alkalizuje się ługiem sodowym i wydzielony olej wytrząsa się z eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 3-{2-[4-(2-chloro-10,11-dwuodoro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 o temperaturze topnienia 161—163°, który przez reakcję z kwasem metanosulfonowym przeprowadza się w odpowiedni dwumetanosulfonian o temperaturze topnienia 187—189°.

Stosowaną jako składnik wyjściowy 2,10-dwuchloro-10,11-dwuodoro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinę można wytwarzać w taki sam sposób, jak to opisano w przykładzie III, wychodząc z kwasu 5-chloro-2-jodobenzoowego i 3-metylo-(tiofenolu). Jako półprodukty uzyskuje się:

50 kwas 3-chloro-6-[(3'-metylofenylo)-tio]benzoowy o temperaturze topnienia 163—166°,

chlorek 3-chloro-6-[(3'-metylofenylo)-tio]-benzylu w postaci brunatnego oleju,

3-chloro-6-[(3'-metylofenylo)-tio]-fenylo-acetonitryl w postaci brunatnego oleju,

55 kwas 3-chloro-6-[(3'-metylofenylo)-tio]-fenylooctowy o temperaturze topnienia 112—114°,

2-chloro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinon-10(11H) o temperaturze topnienia 113—115°,

2-chloro-10,11-dwuodoro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinol-10 o temperaturze topnienia 136—138°.

60 Uzyskana 2,10-dwuchloro-10,11-dwuodoro-7-metylo-dwubenzo[b,f]tiepina topi się w temperaturze 145—147°.

Przykład XIV. W sposób podany w poprzednim przykładzie otrzymuje się następujące związki:

1-{2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-pirolidynon-2 o temperaturze topnienia 163—164°C. Maleinian topi się w temperaturze 179—180°.

3-{2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu z eterem naftowym topi się w temperaturze 184—186°. Maleinian topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z eterem w temperaturze 174—175°.

3-{2-[4-(2-chloro-7-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2, którego maleinian po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z eterem topi się w temperaturze 172—174°.

1-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-pirolidynon-2. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 202°.

1-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-3-metyloimidazolidynon-2, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 191°.

1-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-benzimidazolinon-2, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 250°.

1-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-piperidynon-2, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 199°.

3-{3-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-propylo}-oksazolidynon-2, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 180—181°.

3-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-3-metoksy-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-propylo}-tiazolidynon-2, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 211—212°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwubenzo[b,f]tiepin o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z dwóch podstawników R_1 i R_2 albo R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi z nich oznacza grupę metylową, metoksyłową, metylo-*lotio*, dwumetylosulfamoyłową, atom chloru, fluoru lub grupę trójfluorometyłową i w którym ponadto n oznacza liczbę 2 lub 3, m oznacza liczbę 0 lub 1, X oznacza atom siarki, tlenu lub grupę iminową, niższą grupę alkiloi-

nową lub grupę metylenową, R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru lub łącznie grupę o wzorze 11, i soli tych związków, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę poddawaną eliminacji, taką jak atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylo-*ową* podstawioną grupą alkilową lub arylową, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym n , m , X , R_5 i R_6 mają podane powyżej znaczenia, i w razie potrzeby uzyskany produkt przeprowadza się w sól.

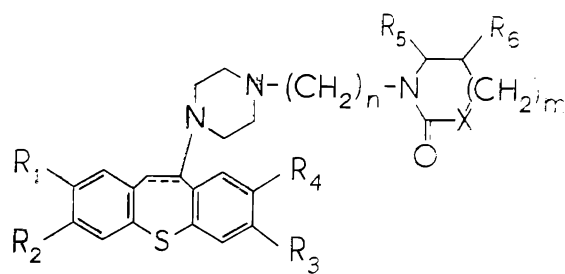
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 10-Y-8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinę, w której Y ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-pirolidynonem-2, przy czym wytwarza się 1-{2-[4-(8-chloro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-pirolidynon-2 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 10-Y-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinę, w której Y ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonem-2, przy czym wytwarza się 3-{2-[4-(8-fluoro-10,11-dwuwodoro-2-metylo-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

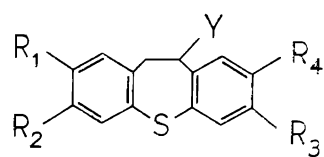
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 10-Y-2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiepinę, w której Y ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 3-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-oksazolidynonem-2, przy czym otrzymuje się 3-{2-[4-(2-chloro-8-fluoro-10,11-dwuwodoro-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 10-Y-10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinę, w której Y ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 3-[2-(1-piperazynylo)etylo]oksazolidynonem-2, przy czym otrzymuje się 3-{2-[4-(10,11-dwuwodoro-2-metylo-8-(metylotio)-dwubenzo[b,f]tiepinylo-10)-1-piperazynylo]-etylo}-oksazolidynon-2 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

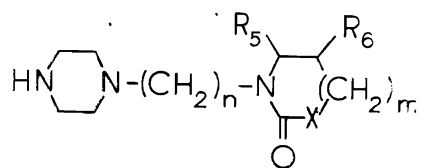
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego, organicznego rozpuszczalnika i środka wiążącego kwas, w temperaturze 30°—200°.



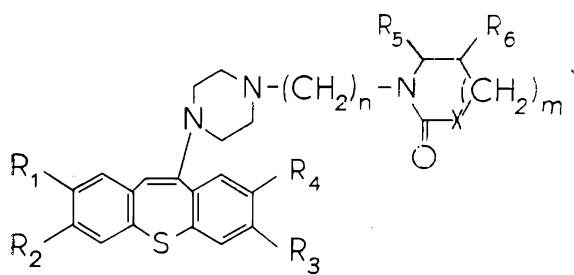
WZOR 1



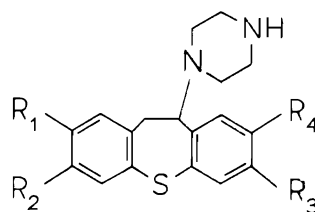
WZOR 2



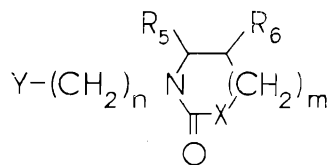
WZOR 3



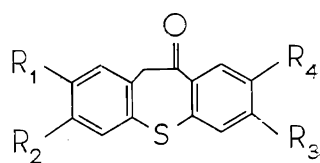
WZÓR 4



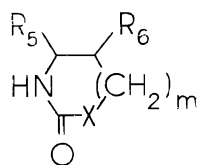
WZÓR 5



WZÓR 6



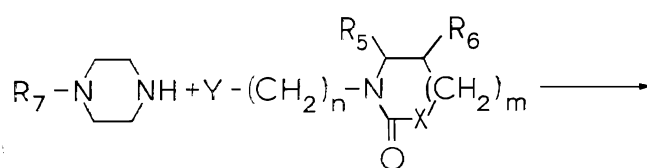
WZÓR 7



WZÓR 10

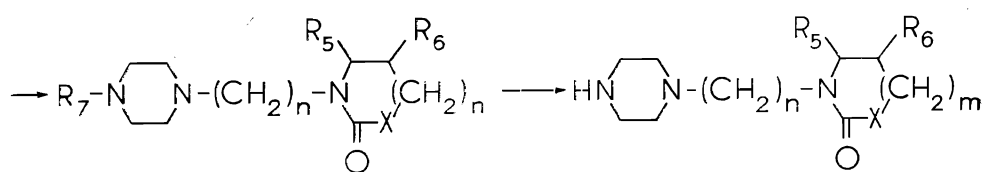


WZÓR 11



WZÓR 8

WZÓR 6



WZÓR 9

WZÓR 3

Schemat