



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.08.1970 (P. 142517)

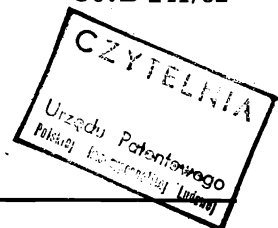
Pierwszeństwo: 06.08.1969 dla zastrz. 2, 7
20.08.1969 dla zastrz. 10
07.10.1969 dla zastrz. 8, 9,
11, 12
11.06.1970 dla zastrz. 3—6,
13—22
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976

MKP C07d 99/02

Int. Cl². C07D 267/20
C07D 241/02



Twórcy wynalazku: Jean Schmutz, Fritz Hunziker, Franz Martin Künzle

Uprawniony z patentu: Wander A. G. Berno (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych dwubenzo (b, f) (1, 4) oksazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwubenzo [b,f] [1,4]oksazepin o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza atom siarki lub grupę sulfonylową, a R₁ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1—3 atomach węgla ewentualnie acetylowaną albo grupę alkoksyalkilową zawierającą łącznie najwyżej 6 atomów węgla, jak również addycyjnych soli tych związków z kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę dającą się odszczepiać za pomocą wodoru z amin, taką jak atom chlorowca, grupa alkoksylowa lub alkilotio o 1—5 atomach węgla, grupa sulfhydrylowa, ewentualnie aktywowana grupa aralkilotio lub grupa tozylowa, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, i otrzymane związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, ewentualnie alkiluje się, hydroksyalkiluje lub alkoksyalkiluje, a związki o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę hydroksyalkilową, ewentualnie acetyluje się i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza następnie w addycyjne sole z kwasami.

Sposób według wynalazku można prowadzić tak, że związki o wzorze 2, w którym zdolna do reakcji grupa jest kowalencyjnie lub jonowo związana z atomem węgla i oznacza atom chlorowca,

2

zwłaszcza chloru, grupę sulfhydrylową, grupę alkoksylową lub alkilotio o 1—5 atomach węgla, np. grupę metoksylową lub metylotio, grupę aralkilotio, ewentualnie aktywowaną za pomocą podstawników np. grupę p-nitrobenzylotio lub grupę tozylową, poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. ksylenie, dioksanie itp. w temperaturze 50—170°C. Reakcja trwa około 2—20 godzin, a korzystnie prowadzi się ją przez utrzymywanie mieszaniny reakcyjnej w stanie wrzenia w ciągu 4—6 godzin. Nie jest przy tym konieczne stosowanie związków o wzorze 2 w postaci związków wyosobnionych.

Alkilowanie związków o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru można prowadzić na drodze reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami odpowiednich alkanoli albo na drodze tak zwanego redukcyjnego alkilowania, to jest przez reakcję z odpowiednimi aldehydami w obecności katalitycznie pobudzonego wodoru lub w obecności środka redukującego, np. kwasu mrówkowego.

W celu przeprowadzenia reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami odpowiednich alkanoli, związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rozpuszcza się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, otrzymany roztwór traktuje środkiem wiążącym kwas, np. węglanem potasowym i zdolnymi do reakcji estrami alkanoli, po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu

1—4 godzin w temperaturze od temperatury pokojowej (około 25°C) do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W procesie tym jako zdolne do reakcji estry można stosować estry alkanoli z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, np. z kwasem toluenosulfonowym lub kwasami chlorowco-wodorowymi. Zamiast środków wiążących kwas można użyć nadmiar stosowanych związków o wzorze 1. Jako obojętny organiczny rozpuszczalnik stosuje się np. aceton lub izopropanol.

Redukcyjne alkiłowanie związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, można prowadzić np. w ten sposób, że związki o wzorze 1 rozpuszcza się w 90% kwasie mrówkowym, do otrzymanego roztworu dodaje odpowiedni aldehyd i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 5—20 godzin w temperaturze 50—150°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Hydroksyalkilowanie związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, można prowadzić metodą opisaną dla alkiłowania, na drodze reakcji związków o wzorze 1 z monoestrami odpowiednich glikoli. Inna metoda polega na tym, że w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego np. toluenu, związki o wzorze 1 traktuje się odpowiednimi tlenkami alkilenowymi, przy czym reakcję tę prowadzi się korzystnie w rurze ciśnieniowej, ogrzewając do temperatury 90—120°C w ciągu 3—7 godzin.

Alkoksyalkilowanie związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, można prowadzić metodą opisaną dla alkiłowania, przez reakcję związków o wzorze 1 ze zdolnymi do reakcji estrami alkanoli o wzorze HO-alkoksyalkil.

Otrzymane w wyżej opisanym sposobie związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksyalkilową, można acetylować przez traktowanie zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu octowego, np. bezwodnikiem octowym w środowisku zasadowego rozpuszczalnika organicznego, np. pirydyny.

Związki o wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku można wyosabniać w znany sposób, np. przez wytrącanie z mieszanin reakcyjnych, odparowywanie tych mieszanin, wytwarzanie soli itp., a także oczyszczać w znany sposób, np. przez przekrystalizowanie. Otrzymane związki o wzorze 1 można w znany sposób przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 2, w którym X oznacza chlorowiec grupę alkoksyłową, sulfhydryłową lub alkilomerkapto, można wytwarzać w ten sposób, że związki o wzorze 9, w którym A ma wyżej podane znaczenie, traktuje się w znany sposób środkiem chlorowującym, np. środkiem chlorującym, takim jak tlenochlorek fosforu lub pięciochlorek fosforu, korzystnie w obecności katalitycznych ilości dwumetyloaniliny lub dwumetyloformamidu, lub też związki o wzorze 2, w którym X oznacza chlorowiec, traktuje się alkoholem metalu alkalicznego, albo związki o wzorze 9 przeprowadza w znany sposób w tiolaktamy, to jest w związki o wzorze 2, w którym X oznacza grupę sulfhydryłową, po czym związki te alkiłuje w znany sposób.

Związki o wzorze 2, w których X oznacza podstawniki inne niż chlorowiec, grupa alkoksyłowa, grupa sulfhydryłowa lub alkilotio, można wytwarzać znanymi sposobami.

Stosowany w powyższej metodzie jako produkt wyjściowy związek o wzorze 4, w którym A oznacza siarkę, można otrzymać np. w ten sposób, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia w znany sposób, w obecności tlenochloru fosforu i pięciotlenku fosforu. Związek o wzorze 4, w którym A oznacza grupę sulfonyłową, można otrzymać w ten sposób że związek o wzorze 4, w którym A oznacza siarkę, utlenia się w znany sposób, np. za pomocą nadtlenu wodoru.

Stosowany w powyższej metodzie jako produkt wyjściowy związek o wzorze 5 można otrzymać np. przez traktowanie związku o wzorze 6 w znany sposób fosgenem, zaś związek o wzorze 6 otrzymuje się przez redukcję odpowiedniego związku nitrowego o wzorze 7. Związek o wzorze 7 natomiast otrzymuje się przez działanie chlorkiem na związek o wzorze 8 i traktowanie otrzymanego związku o wzorze 9 trójfluorkiem antymonu.

Sposoby stosowane do wytwarzania wyżej opisanych produktów wyjściowych są znane i mogą być odpowiednio stosowane, ewentualnie z wykorzystaniem niżej podanych przykładów.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylotio-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzo[b,f] [1,4] oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylotio-11-chloro-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę, poddaje się reakcji z N-metylo-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylotio-11-/4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylotio-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylotio-11-chloro-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę poddaje się reakcji z N-/β-hydroksyetylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylotio-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylotio-11-/1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylotio-11-chlorodwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę poddaje się reakcji z piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylotio-11-/1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzo [b,f] [1,4] oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-

-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (-,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-/β-hydroksyetylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-/γ-hydroksypropylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-/β-hydroksypropylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-etylopiperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-/β-metoksyetylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z jodkiem etylu i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfo-

nylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z formaldehydem w 90% kwasie mrówkowym i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z 3-chloropropanolem i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z tlenkiem etylenu i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z estrem β-metoksyetylowym kwasu p-toluenosulfonowego i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami, w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

Wytwarzane zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1 są związkami zasadowymi, stałymi w temperaturze pokojowej, niekiedy krystalicznymi, które przez reakcję z odpowiednimi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami mogą tworzyć sole addycyjne. Jako kwasy organiczne nadają się do tego celu kwasy takie, jak kwas toluenosulfonowy, malonowy, bursztynowy, jabłkowy, maleinowy, winowy itp., a jako kwasy nieorganiczne nadają się kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy itp.

Związki o wzorze 1, wykazują wyjątkowo korzystne właściwości farmakodynamiczne, co wskazuje na możliwość ich stosowania jako środków leczniczych. Dzięki ich aktywności psychotropowej mogą być zwłaszcza stosowane jako środki neuroleptyczne i/lub środki przeciw wymiotom. Na możliwość tę wskazują badania farmakologiczne przeprowadzone na szczurach, wykazujące działanie antagonistyczne do apomorfiny (Janssen i in. Arzneimittelforschung 10, 1003/1960). Związki o

wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami mogą być stosowane same lub w postaci odpowiednich leków do podawania doustnego, np. w postaci tabletek lub drażetek, lub do podawania pozajelitowego np. w postaci roztworów do iniekcji.

Przykładowy skład tabletki jest następujący: 10 mg 2-trójfliuorometylosulfonylo-11- β -hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 70 mg laktozy, 5 mg skrobi kukurydzianej, 5 mg talku i 0,1 mg stearynianu magnezowego.

Dzienna dawka związków o wzorze 1 powinna wynosić 5–60 mg.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 722 187 znane są związki działające neuroleptycznie, różniące się od związków wytwarzanych sposobem według wynalazku tym, że odpowiadają wprawdzie wzorowi 1, ale symbol A w tym wzorze oznacza tlen. Nieoczekiwanie wytwarzane zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1, w którym A oznacza siarkę lub grupę sulfonylową, okazały się znacznie skuteczniejsze.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 2-trójfliuorometylotio-11- β -metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 10 g 2-trójfliuorometylotio-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i 100 ml tlenochloru fosforu oraz 3 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w ksylenie i wytrząsa z 2 n kwasem solnym i wodą. Fazę organiczną zawierającą 2-trójfliuorometylotio-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę suszy się nad siarczanem sodowym, dodaje 18 ml N-metylo-piperazyliny i w ciągu 6 godzin utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę płucze się wodą i wytrząsa wyczerpująco z 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciągu alkaliczuje się stężonym roztworem amoniaku i wydzieloną zasadę wytrząsa z eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylotio-11- β -metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci graniastopów o barwie jasnożółtej o temperaturze topnienia 121–122°C.

Stosowaną w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 2-trójfliuorometylotio-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę otrzymuje się w sposób następujący: 52,2 g tlenku 2-nitro-4'-metylotiodwufenyłu rozpuszcza się w 1,5 litra chloroformu i naświetlając chloruje w temperaturze 20°C, wprowadzając 43 g gazowego chloru. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekształca się z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując tlenek 2-nitro-4'-trójklorometylotiodwufenyłu o temperaturze topnienia 76–79°C.

61,3 g tlenku 2-nitro-4'-trójklorometylotiodwufenyłu rozpuszcza się w 280 ml sulfonu czterometyleny, dodaje 41 g trójkloru antymonu i w ciągu 30 minut ogrzewa do temperatury 150°C, po

czym utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1,5 godziny, a następnie traktuje wodą i stężonym kwasem solnym aż do chwili, gdy powstały osad ponownie rozpuści się. Otrzymany roztwór wytrząsa się z eterem, fazę organiczną płucze 5 n kwasem solnym i 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się tlenek 2-nitro-4'-trójfliuorometylotiodwufenyłu o temperaturze wrzenia 125–130°C (0,1 tor, który z mieszaniny eteru z eterem naftowym wykrystalizowuje w postaci kryształów o barwie żółtawej i o temperaturze topnienia 40–42°C.

27,8 g tlenku 2-nitro-4'-trójfliuorometylotiofenyłu uwodornia się w środowisku octanu etylu w obecności niklu Raney'a pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 20°C. Otrzymuje się tlenek 2-amino-4'-trójfliuorometylotiodwufenyłu w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 110–114°C /0,05 tor.

Do 150 ml w przybliżeniu 20% roztworu fosgenu w absolutnym toluenie wkrapla się mieszając, 26 g tlenku 2-amino-4'-trójfliuorometylotiodwufenyłu, po czym wprowadzając do mieszaniny fosgen ogrzewa się w ciągu 15 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu toluenu pozostałość frakcjonuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując tlenek 2-izocyjaniano-4'-trójfliuorometylotiodwufenyłu w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 110–115°C /0,07 tor.

3 g tlenku 2-izocyjaniano-4'-trójfliuorometylotiodwufenyłu i 40 ml tlenochloru fosforu oraz 4 g pięciotlenku fosforu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w postaci gęstej cieczy chłodzi, traktuje lodem, dodaje stężonego ługu sodowego aż prawie do zubożenia /wartość pH około 6/ i pozostawia na okres 24 godzin. Mieszaninę wytrząsa się następnie z eterem, wyciąg eterowy płucze wodą i wodnym roztworem chloru sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i silnie zatęża. Do pozostałości dodaje się eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylotio-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów o temperaturze topnienia 215–216°C.

Przykład II. 2-trójfliuorometylotio-11- β -hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 4 g 2-trójfliuorometylotio-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i 100 ml tlenochloru fosforu oraz 0,5 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa na lód. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylotio-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml. Następnie dodaje się 10 ml N- β -hydroksyetylo/-piperazyliny i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną

w ciągu 5 godzin. Mieszaninę poreakcyjną wytrząsa się z 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i następnie ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym i wydzieloną zasadą ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylotio-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów o temperaturze topnienia 121—123°C.

Przykład III. 2-trójfliuorometylotio-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, lecz stosując zamiast 10 ml N-/β-hydroksyetylo-1-piperazylo-15 ml piperazylo, po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymuje się 2-trójfliuorometylotio-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci graniastostupów o słabym zabarwieniu żółtym i o temperaturze topnienia 105—107°C.

Przykład IV. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 2,3 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 40 ml tlenochloru fosforu i 1 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godziny, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa do wody z lodem. Fazę organiczną zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chloro - dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i po zateżeniu przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem dodaje 4 ml N-metylopiperazylo, a następnie utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę płucze się 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i wodą, a następnie wytrząsa z 2 n kwasem solnym.

Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i traktuje 0,9 g kwasu szczawiowego. Po dodaniu eteru krystalizuje szczawian 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny w postaci graniastostupów o barwie słabo żółtej i o temperaturze topnienia 223—226°C. Otrzymany szczawian zawieszają w wodzie, powstałą zawiesinę alkaliczuje 2 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wydzieloną zasadą ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów o barwie żółtej i o temperaturze topnienia 120—121°C.

Stosowaną w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę otrzymuje się w ten sposób, że 2,5 g 2-trójfliuorometylo-

tio-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny miesza się z 50 ml lodowatego kwasu octowego, do otrzymanej zawiesiny dodaje 4 ml 30% roztworu nadtlenu wodoru i ogrzewa mieszaninę w ciągu 1 godziny w temperaturze 70°C, a następnie w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 100—110°C, po czym dodaje się wody i zagęszcza mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną papkę odsącza się, osad traktuje eterem, fazę eterową płucze 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, traktuje węglem aktywowanym i przesącza przez niewielką ilość tlenku glinowego. Przesącz odparowuje się, pozostałość traktuje eterem naftowym, oddziela otrzymane kryształy i przekrystalizowuje je z mieszaniny acetonu z eterem naftowym. Otrzymuje się 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 193—198°C.

Przykład V. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 4,5 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 70 ml tlenochloru fosforu i 1,3 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 120 ml ksylenu i wlewa do wody z lodem. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chloro-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 100 ml. Do pozostałości dodaje się 20 ml bezwodnej piperazylo i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, a następnie płucze 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i wodą i ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym, wydzieloną zasadą ekstrahuje eterem, roztwór eterowy płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w acetonie i traktuje 1,15 g kwasu maleinowego. Po dodaniu eteru otrzymuje się maleinian 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny w postaci bezbarwnych graniastostupów o temperaturze topnienia 183—186°C.

Przykład VI. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, lecz stosując 2 ml N,N-dwumetyloaniliny i 100 ml tlenochloru fosforu oraz 12 g N-/β-hydroksyetylo-1-piperazylo zamiast 20 ml piperazylo, po przekrystalizowaniu z eteru z eterem naftowym otrzymuje się 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci graniastostupów o temperaturze topnienia 121—123°C.

Przykład VII. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 3,4 g 2-trójfliuorometylosul-

fonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 50 ml tlenochloru fosforu i 1 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar tlenochloru fosforu, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa na lód. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chloro-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml. Następnie dodaje się 2,9 g N- γ -hydroksypropylo/-piperazyny i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym dodaje się wody i stężonego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną płucze się wodą, ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym, kwaśne wyciągi alkalizuje stężonym ługiem sodowym i wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu eteru naftowego powstają kryształy, które odsącza się i przekrystalizowuje najpierw z acetonu, a następnie z mieszaniny eteru z eterem naftowym. Otrzymuje się 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4- γ -hydroksypropylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów o słabym zabarwieniu żółtym i o temperaturze topnienia 150—151°C.

Przykład VIII. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4- β -hydroksypropylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 3,4 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 50 ml tlenochloru fosforu i 0,5 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa na lód. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml. Następnie dodaje się 2,9 g N- β -hydroksypropylo/-piperazyny i otrzymaną mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym dodaje się wody i stężonego ługu sodowego i ekstrahuje eterem. Roztwór ksylenowo-eterowy płucze się wodą i ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkalizuje się stężonym ługiem sodowym, ekstrahuje eterem wydzieloną zasadę, wyciąg eterowy płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Po dodaniu eteru naftowego powstają kryształy, które odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4- β -hydroksypropylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę, w postaci kryształów o kształcie graniastosłupów o barwie żółtej, topniejących w temperaturze 132—134°C.

Przykład IX. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 2 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwu-

wodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 25 ml tlenochloru fosforu i 0,5 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa na lód. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml. Następnie dodaje się 1,71 g N-etylopiperazyny i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym dodaje się wody i stężonego ługu sodowego i ekstrahuje eterem. Organiczną fazę płucze się wodą i ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów topniejących w temperaturze 102—105°C.

Przykład X. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4- β -metoksyetylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 2 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 25 ml tlenochloru fosforu i 0,5 ml N,N-dwumetyloaniliny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 100 ml ksylenu i wlewa na lód. Fazę ksylenową zawierającą 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-chloro-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę płucze się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml. Następnie dodaje się 2,16 g N- β -metoksyetylo/-piperazyny i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin. Po dodaniu wody i stężonego ługu sodowego mieszaninę ekstrahuje się eterem, fazę organiczną płucze wodą i ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem. Fazę eterową płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4- β -metoksyetylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci kryształów o temperaturze topnienia 80—83°C.

Przykład XI. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 5,2 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazynylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, otrzymanej w zwykły sposób z maleinianu wytworzonego w sposób opisany w przykładzie V, rozpuszcza się w 50 ml acetonu, dodaje 1 g bezwodnego węgla potasowego i roztwór 2 g jodku etylu w

20 ml acetonu i w ciągu 3 godzin, mieszając, utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wytrząsa z 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i eterem, wyciągi eterowe płucze wodą i wyczerpująco ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym i wytrząsa z chloroformem. Wyciągi chloroformowe płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-etylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 102—106°C. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie IX.

Przykład XII. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 5 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 15 ml 90% kwasu mrówkowego i 10 ml 30% aldehydu mrówkowego utrzymuje się w ciągu 15 godzin w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkaliczuje stężonym roztworem ługu sodowego i wytrząsa z eterem. Wyciąg eterowy oczyszcza się węglem aktywowanym, płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 119—120°C.

Przykład XIII. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 3,4 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny traktuje się 4 g węglanu potasowego i roztworem 0,8 g 3-chloropropanolu w 80 ml acetonu i ogrzewa w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, po czym mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, pozostałość traktuje wodą i stężonym roztworem ługu sodowego i wyczerpująco ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, oczyszcza węglem aktywowanym i zateża. Po dodaniu eteru naftowego powstają kryształy, które odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 147—149°C. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie VII.

Przykład XIV. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 8,23 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny, 0,9 g ciekiego tlenku etylenu i 15 ml toluenu ogrzewa się w rurze ciśnieniowej w temperaturze 100°C w ciągu 5 godzin, po czym zawartość rury wypłukuje się acetonem i odparowuje

uje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie octowym, oczyszcza węglem aktywowanym i przesącza. Przesącza alkaliczuje się 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i wytrząsa z eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 120—122°C. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie VI.

Przykład XV. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 6 g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny rozpuszcza się w 100 ml izopropanolu, traktuje 1,6 g bezwodnego węglanu potasowego, po czym mieszaninę ogrzewa się i mieszając wkrapla do niej roztwór 3 g estru β-metoksyetylowego kwasu p-toluenosulfonowego w 10 ml izopropanolu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1,5 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wytrząsa się z 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i eterem, i wyciągi eterowe ekstrahuje wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczuje się stężonym roztworem wodorotlenku sodowego i wytrząsa z eterem. Wyciągi eterowe płucze się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu eteru naftowego powstają kryształy, które odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru z eterem naftowym, otrzymując 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę o temperaturze topnienia 80—82°C. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie X.

Przykład XVI. 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo- 1 -piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepina. 2g 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny rozpuszcza się w 20 ml absolutnej pirydyny, do roztworu dodaje się 5 ml bezwodnika kwasu octowego i pozostawia na okres 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się silnie pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje destylacji z absolutnym ksylem. Do pozostałości dodaje się wody, alkaliczuje 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i wytrząsa z eterem. Wyciąg eterowy płucze się wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 2-trójfliuorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo-1-piperazyńnylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę w postaci gęstego oleju o barwie żółtej. Olej krzepnie, tworząc ciało stałe o temperaturze topnienia 65—84°C.

Z zasady można w znany sposób otrzymać małe ilości o temperaturze topnienia 155—157°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepin o wzorze 1, w którym A oznacza atom siarki lub grupę sulfonylową, R₁ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, ewentualnie acetylowaną grupę hydroksyalkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę alkoksyalkilową zawierającą łącznie najwyżej 6 atomów węgla oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym A ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza grupę dającą się odszczepiać z wodorem amin, taką jak atom chlorowca, grupa alkoksylowa lub alkilotio o 1—5 atomach węgla, grupa sulfhydrylowa, ewentualnie aktywowana grupa aralkilotio lub grupa tozylowa, poddaje się reakcji z związkami o wzorze 3, w którym R₁ ma znaczenie wyżej podane, i wytworzone związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, ewentualnie alkiluje się, hydroksyalkiluje lub alkoksyalkiluje, a związki o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę hydroksyalkilową, ewentualnie acetyluje i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—170°C w ciągu 2—20 godzin.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, alkiluje się drogą reakcji z reaktywnymi estrami alkanoli albo przez traktowanie aldehydem w 90% kwasie mrówkowym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, hydroksyalkiluje się drogą reakcji z tlenkami alkilenowymi lub przez reakcję z monoestrami odpowiednich glikoli.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, alkoksyalkiluje się drogą reakcji z reaktywnymi estrami alkoholi o wzorze HO-alkoksylkil.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę hydroksyalkilową, acetyluje się drogą reakcji z reaktywną pochodną kwasu octowego, na przykład z bezwodnikiem kwasu octowego.

7. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylo-11-4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylo-11-4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

8. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylo-11-4-β-hydroksy - etylo- 1 -piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-β-hydroksyetylo/-piperazyną i otrzymaną

2-trójfluorometylo- 11 -4-β-hydroksyetylo- 1 -piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

9. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylo-11-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylo-11-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

10. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-4-metylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

11. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo - 11 - chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

12. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo-11-4-β-hydroksyetylo- 1 -piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-β-hydroksyetylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-4-β-hydroksyetylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

13. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo- 11 -4-β-hydroksypropylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-γ-hydroksypropylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-4-γ-hydroksypropylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

14. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójfluorometylosulfonylo- 11 -4-β-hydroksypropylo- 1 -piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-β-hydroksypropylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójfluorometylosulfonylo-11-4-β-hydroksypropylo-1-piperazyńlo/-dwubenzu (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

15. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-etylopiperazyną i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

16. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-chlorodwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z N-/β-metoksyetylo/-piperazyną i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

17. Sposób według zastrz. 1 albo 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z jodkiem etylu i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-etylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

18. Sposób według zastrz. 1 albo 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z formaldehydem w 90% kwasie mrówkowym i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-metylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

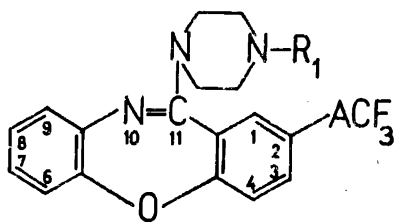
19. Sposób według zastrz. 1 albo 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorome-

tylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z 3-chloropropanolem i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-γ-hydroksypropylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

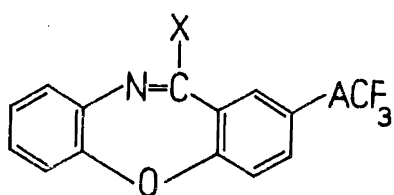
20. Sposób według zastrz. 1 albo 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z tlenkiem etylenu i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

21. Sposób według zastrz. 1 albo 5, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z estrem β-metoksyetylowym kwasu p-toluenosulfonowego i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-metoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

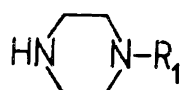
22. Sposób według zastrz. 1 albo 6, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepiny i jej soli addycyjnych z kwasami, 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-hydroksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego i otrzymaną 2-trójkfluorometylosulfonylo-11-/4-β-acetoksyetylo-1-piperazylo/-dwubenzo (b,f) (1,4) oksazepinę ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.



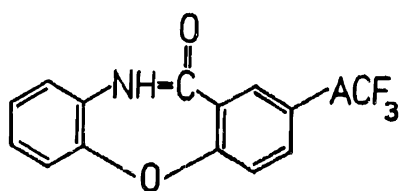
WZÓR 1



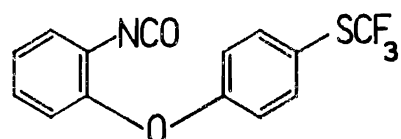
WZÓR 2



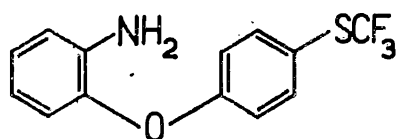
WZÓR 3



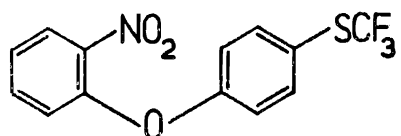
WZÓR 4



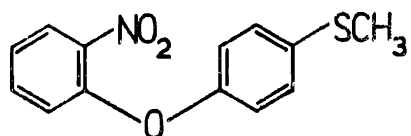
WZÓR 5



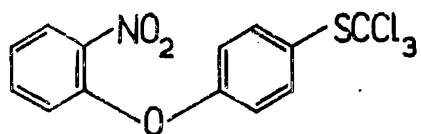
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9