



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 51/70

Zgłoszono: 28.01.1970 (P. 138441)

Pierwszeństwo: 29.01.1969
dla zastrz. 1—5. Stany
Zjednoczone Ameryki

Int.CL.² C07D 241/02

Zgłoszenie ogłoszono 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 5.02.1976

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Eugene E. Galantay

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksazolu lub tiazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych oksazolu lub tiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R_1 oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, a R_2 oznacza rodnik metylowy, etylowy lub β -hydroksyetylowy.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się drogą reakcji związków o wzorze ogólnym 2, w którym X i R_1 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chloru lub bromu, ze związkami o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Z wolnych zasad o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać w znany sposób sole addycyjne z kwasami i na odwrót.

Sposób według wynalazku można prowadzić, jak opisano poniżej.

Związki o wzorze ogólnym 2 i związki o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji albo w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na przykład w toluenie, albo bez rozpuszczalnika, chłodząc w temperaturze od -5°C do $+15^{\circ}\text{C}$. Następnie w celu doprowadzenia reakcji do końca pozostawia się mieszaninę reakcyjną bez chłodzenia, przy czym temperatura wzrasta do około 30°C . Podczas reakcji część wprowadzonych związków o wzorze ogólnym 3 zostaje związana wskutek tworzenia soli z chłorowodem lub bromowodem, które powstają podczas reakcji tak, że w celu uzyskania dobrych wydajności konieczne jest albo wprowadzenie zwią-

2

ków o wzorze ogólnym 3 w nadmiarze albo dodawanie do mieszaniny reakcyjnej środków wiążących kwas. Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można wydzielać z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób, na przykład przez ekstrahowanie zasadowego roztworu reakcyjnego wodnym roztworem kwasu i następnie uwolnienie zasady z jej soli, po czym uzyskane związki ewentualnie oczyszczają się w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie.

Związki o wzorze ogólnym 2 stosowane jako związki wyjściowe są nowe.

Związki o wzorze ogólnym 2 można uzyskać przez działanie na związki o wzorze ogólnym 4, w którym X i R_1 mają podane wyżej znaczenie, środkiem chlorującym lub bromującym.

Związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się jak opisano poniżej.

Związki o wzorze ogólnym 4 rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w toluenie lub w ksylenie i zadaje uzyskany roztwór w temperaturze od -5°C do $+35^{\circ}\text{C}$, korzystnie od -5°C do $+5^{\circ}\text{C}$, środkiem chlorującym, na przykład chlorkiem tionylu, tróchlorkiem fosforu itp., lub środkiem bromującym, na przykład bromkiem tionylu, trójbromkiem fosforu itp. Jeżeli jeden ze środków chlorujących jest ciekły w warunkach reakcji, to można jego nadmiarem zastąpić rozpuszczalnik. Uzyskane związki o wzorze ogólnym 2 można wydzielać w znany sposób, na

przykład przez wykrystalizowanie, a następnie oczyszczać w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie.

Związki o wzorze ogólnym 4 stosowane jako substancje wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 2 są nowe.

Związki o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się przez redukcję związków o wzorze ogólnym 5, w którym X i R₁ mają wyżej podane znaczenie, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Redukcję związków o wzorze ogólnym 5 prowadzi się jak opisano poniżej.

Związki o wzorze ogólnym 5 rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym, na przykład w niższym alkanolu, takim jak etanol, ewentualnie razem z dalszym rozpuszczalnikiem, na przykład chlorkiem metylanu lub cyklicznym eterem, takim jak czterowodorofuran, a uzyskany roztwór zadaje się w temperaturze od -20°C do +80°C, korzystnie od -5°C do +10°C, zwłaszcza około 0°C, środkiem redukującym, na przykład borowodorkiem sodowym. Uzyskany związek o wzorze ogólnym 4 wydziela się w znany sposób, na przykład przez odparowanie fazy organicznej mieszaniny reakcyjnej i następnie ewentualnie oczyszcza się w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie.

Związki o wzorze ogólnym 5 stosowane jako związki wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 4 można wytwarzać ze znanych związków wyjściowych przy zastosowaniu znanych sposobów, na przykład według wyłożeniowego opisu zgłoszenia patentowego holenderskiego nr 6714710 i 6806421.

Związki o wzorze ogólnym 1 zawierają w pozycji 4 asymetryczny atom węgla, toteż mogą one występować zarówno w postaci racemicznej, jak też w postaci optycznie czynnej. Optycznie czynne związki o wzorze ogólnym 1 można uzyskiwać przez reakcję racemicznych związków o wzorze ogólnym 1 z optycznie czynnymi kwasami, rozdzielanie uzyskanej mieszaniny soli, uwolnienie z nich zasad, a następnie wydzielenie i oczyszczenie uzyskanych z nich związków o wzorze ogólnym 1 w znany sposób.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku wykazują wyjątkowo korzystne działanie farmakodynamiczne, toteż można je stosować jako środki lecznicze. Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują zwłaszcza działanie przeciwdepresyjne w przypadku, gdy we wzorze tym X oznacza atom siarki lub w przypadku, gdy X oznacza atom tlenu, a R₁ ma znaczenie inne niż grupa izopropylowa. Odpowiednie związki o wzorze ogólnym 1 można stosować jako środki przeciwdepresyjne w ilości stosowanej zazwyczaj przy znanym środku przeciwdepresyjnym „Amitryptylina”. Szczególnie korzystne właściwości ma 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu, a R₁ oznacza grupę izopropylową, wykazują działanie uspokajające. Odpowiednie związki o wzorze ogólnym 1 można stosować jako środki uspokajające w ilości stosowanej zazwyczaj przy znanym środku uspokajającym „Chloropromazyna”.

Związki o wzorze ogólnym 1 można także poda-

wać w powyższym celu w postaci dopuszczalnych pod względem fizjologicznym soli addycyjnych z kwasami. Sole te są tak samo czynne, jak wolne zasady; można je uzyskiwać przez reakcję wolnych zasad o wzorze ogólnym 1 z nadającymi się do tego celu kwasami. Do wytwarzania tych soli stosuje się następujące kwasy: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, octowy, cytrynowy, winowy i p-toluenosulfonowy.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d]-oksazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2] oksazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną, w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d]-tiazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną, w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-[4'-(β-hydroksyetylo)-1'-piperazynylo]-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol poddaje się reakcji z β-hydroksyetylo-piperazyną, w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-[4'-(β-hydroksyetylo)-1'-piperazynylo]-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol poddaje się reakcji z β-hydroksy-etylopiperazyną, w przypadku wytwarzania 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną, w przypadku wytwarzania 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol traktuje się chlorkiem tionylu, w przypadku wytwarzania 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu, 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol traktuje się chlorkiem tionylu, w przypadku wytwarzania 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-hydroksy-2-izopropyl-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol traktuje się chlorkiem tionylu, w przypadku wytwarzania 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol-4-on redukuje się za pomocą borowodoru sodowego, w przypadku wytwarzania 4-hydroksy-2-izopropyl-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 2-izopropyl-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol-4-on redukuje się za pomocą borowodoru sodowego.

Wytwarzane sposobem według wynalazku zwią-

ki o wzorze ogólnym 1 można stosować jako środki lecznicze same lub w formach leku odpowiednich do podawania doustnego lub pozajelitowego. Doustnie podaje się je w postaci tabletek, kapsułek, eliksirów, zawiesin, syropów lub roztworów, a drogą pozajelitową w postaci roztworów lub zawiesin do wstrzykiwania.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku:

Przykład I. 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

a) 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Do roztworu 120 g 2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol-4-onu w 800 ml chlorku metylenu i 1200 ml absolutnego etanolu, mieszanego w temperaturze 0°C, dodaje się łyżeczką 40 g borowodoru sodowego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się 300 ml wody z lodem. Warstwę chlorku metylenu oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Jako pozostałość uzyskuje się surowy 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol o temperaturze topnienia 126–130°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu temperatura topnienia wzrasta do 132–135°C.

b) 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Do roztworu 120 g 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu w 1200 ml toluenu dodaje się kroplami w temperaturze 0°C 66,5 g chlorku tionylu. Następnie pozostawia się mieszaninę reakcyjną w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C, przy czym wykryształizowuje 2-metylo-4-chloro-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol, który odsącza się i przemywa zimnym toluenem. Uzyskany związek topi się z rozkładem w temperaturze 68–70°C.

c) 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Do zawiesiny 130 g 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu (surowy produkt) w 1300 ml toluenu wkrapla się mieszając w ciągu około 2 godzin w temperaturze 0°C 320 g N-metylopiperazyny. Następnie pozostawia się mieszaninę w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny dodaje się 600 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a uzyskaną dwufazową mieszaninę odparowuje się pod próżnią. Do pozostałości dodaje się 600 ml benzenu; uzyskany roztwór ekstrahuje się za pomocą 3 ml wodnego roztworu kwasu octowego, którego łączna ilość wynosi 1000 ml. Roztwór w kwasie octowym wytrąca się z 1000 ml 5 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskaną mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 300 ml benzenu, po czym odparowuje się rozpuszczalnik z roztworu benzenowego. Uzyskaną surową pozostałość oczyszcza się przez destylację molekularną przy temperaturze łaźni 130°C, pod ciśnieniem 0,01 mm Hg. Produkt destylacji miesza się z eterem, przy czym uzyskuje się krystaliczny 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo

[5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol o temperaturze topnienia 114–117°C.

Dwuufuran. Ogrzewa się lekko mieszaninę 169 g 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu w postaci wolnej zasady, 132 g kwasu fumarowego i 850 g alkoholu izopropylowego. Następnie mieszaninę chłodzi się, przy czym wykryształizowuje bisfuran 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu o temperaturze topnienia 175–178°C.

Przykład II. 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol.

a) 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol. Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ia), stosując jednak równoważną ilość 2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol-4-onu zamiast 2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol-4-onu, uzyskuje się 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol o temperaturze topnienia 147–149°C.

b) 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol. Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ib), stosując jednak równoważną ilość 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu zamiast stosowanego tam 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, uzyskuje się 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol, który topi się z rozkładem w temperaturze 135–165°C.

c) 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol. Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ic), stosując jednak równoważną ilość 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu zamiast stosowanego tam 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, uzyskuje się 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazylo)-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol, który po przekrystalizowaniu z eteru topi się w temperaturze 154–156°C.

Przykład III. 2-metylo-4-[4'-(β-hydroksyetylo)-1'-piperazylo]-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ic), stosując jednak równoważną ilość β-hydroksyetylopiperazyny zamiast stosowanej tam 4-metylopiperazyny, uzyskuje się 2-metylo-4-[4'-(β-hydroksyetylo)-1'-piperazylo]-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

Przykład IV. 2-metylo-4-[4'-(β-hydroksyetylo)-1'-piperazylo]-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol.

Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie III, stosując jednak równoważną ilość 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu zamiast stosowanego tam 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwuwodoro-4H-benzo [5, 6]

cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, uzyskuje się 2-metylo-4-[4'-(β -hydroksyetylo)-1'-piperazynylo]-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol.

Przykład V. 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

a) 4-hydroksy-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Przy za-
stosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ia), stosując jednak równoważną ilość 2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol-4-onu (temperatura topnienia 73—76°C po
przekrystalizowaniu z heptanu) zamiast stosowane-
go tam 2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol-4-onu, uzyskuje się 4-
hydroksy-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

b) 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ib), stosując jednak równoważną ilość 4-hydroksy-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, zamiast stosowanego tam 4-hydroksy-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, uzyskuje się 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

c) 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol. Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie Ic), stosując jednak równoważną ilość 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu zamiast stosowanego tam 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, uzyskuje się 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol.

Dwufumaran. Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie Ic) uzyskuje się dwufumaran 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i eteru etylowego (1 : 1) topi się w temperaturze 158,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksazolu lub tiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, a R₂ oznacza rodnik metylowy, etylowy lub β -hydroksyetylowy, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym X i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

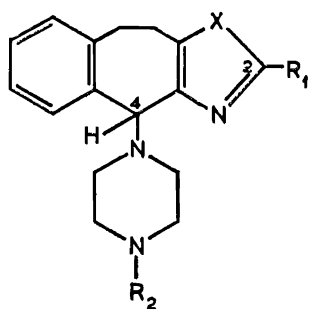
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną.

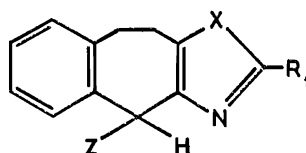
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-[4'-(β -hydroksyetylo)-1'-piperazynylo]-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol poddaje się reakcji z β -hydroksyetylo-piperazyną.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-4-[4'-(β -hydroksyetylo)-1'-piperazynylo]-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazolu, 4-chloro-2-metylo-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] tiazol poddaje się reakcji z β -hydroksyetylopiperazyną.

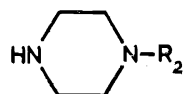
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-izopropyl-4-(4'-metylo-1'-piperazynylo)-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazolu, 4-chloro-2-izopropyl-9, 10-dwu-
wodoro-4H-benzo [5, 6] cyklohepta [1, 2-d] oksazol poddaje się reakcji z N-metylopiperazyną.



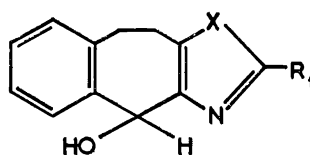
WZÓR 1



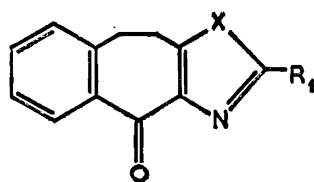
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5