



Государственный комитет
Совета Министров СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 584779

- (61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 27.03.74 (21) 2008898/04
(23) Приоритет - (32) 30.03.73
(31) 4605/76 (33) Швейцария
(43) Опубликовано 15.12.77. Бюллетень № 46
(45) Дата опубликования описания 29.12.77

- (51) М. Кл.^а
С 07 D 401/14
С 07 D 409/14
С 07 D 413/14
С 07 D 417/14
//А 61 К 31/54
(53) УДК 547.861.3.
.07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Макс Герекке (Швейцария), Жан-Пьер Каплан (Франция)
и Эмилио Кибурц (Швейцария)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Ф. Гоффманн - Ля Рош и Ко АГ"
(Швейцария)

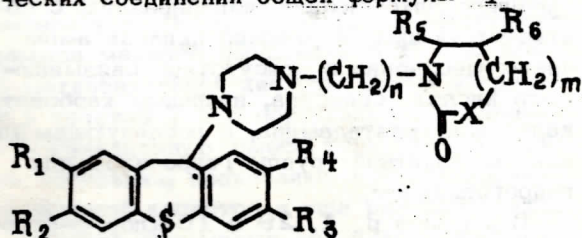
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых трициклических производных дибензо (В, f) тиепинов, который может найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

Известен способ получения третичных аминов, заключающийся в том, что вторичный амин подвергают взаимодействию с алкилгалогенидом, лучше в инертном органическом растворителе в присутствии связывающего кислоту средства, обычно при нагревании [1].

Использование известного способа применительно к производным пиперазина позволило получить новые трициклические производные дибензо (В, f) тиепинов, обладающие ценными фармакологическими свойствами.

Предлагают способ получения трициклических соединений общей формулы I



где один из двух заместителей R₁ и R₂ или R₃ и R₄ означает водород, а другой метил, метокси-, метилтио-, диметилсульфаноил группу, хлор, фтор или трифторметил;

n - 2 или 3;

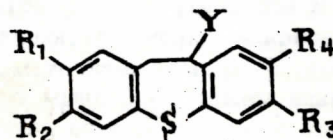
m - 0 или 1;

X - сера, кислород, метиленовая, имино- или низшая алкилиминогруппа;

R₅ и R₆ - атомы водорода или они вместе представляют собой группу



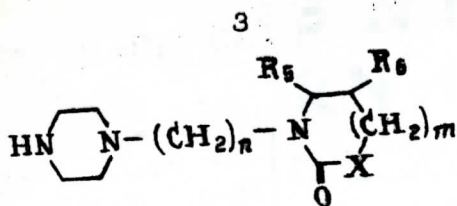
или их солей, заключающийся в том, что соединение общей формулы II



20

25

где R₁, R₂, R₃, и R₄ указаны выше, а Y - галоген, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



где n , m , X , R_5 и R_6 указаны выше, предпочтительно в инертном органическом растворителе в присутствии связывающего кислоту средства при 30 - 200°C, и целевой продукт выделяют в виде основания или соли.

Реакцию взаимодействия исходных соединений формул II и III можно провести без растворителя. Целесообразно применять инертный органический растворитель, например ароматический углеводород: бензол или толуол, низший алканол, например метанол или этанол, хлорированный углеводород, например метилхлорид, трихлорэтилен, хлорформ, четыреххлористый углерод или хлорбензол, алифатический или циклический эфир, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, диметилформамид или диметилсульфоксид. Температура целесообразно составляет 30 - 200°C, причем предпочтительно работают при 60 - 150°C. Реакцию предпочтительно проводят в присутствии связывающего кислоту средства, например в присутствии карбоната щелочного металла, например карбоната калия, или же в присутствии избытка исходного соединения формулы III.

Полученные основания формулы I образуют соли как с неорганическими, так и с органическими кислотами, например галоидводородной, бромистоводородной или йодистоводородной кислотами, другими минеральными кислотами, например серной, фосфорной или азотной, или органическими кислотами, например винной, лимонной, камфорносulfoновой, метан- или этансульфоновой, толуолсульфоновой, салициловой, аскорбиновой или миндальной кислотами. Предпочтительными солями являются гидрогалогениды, в частности гидрохлориды, малеаты и метансульфонаты. Соли предпочтительно получают в пригодном растворителе, например этаноле, ацетоне или ацетонитриле, обработкой свободного основания соответствующей неводной кислотой. В зависимости от молярного соотношения между свободным основанием и кислотой получают (из-за двух атомов азота на радикале пиперазина) соли с одним или двумя молями кислоты на моль основания (моно- или ди- соль). При переработке ди-соли получают в зависимости от растворимости моно- или ди-соли в применяемом растворителе соответствующую ди- или моно-соль.

Основания формулы I отчасти кристаллические твердые вещества, которые сравнительно хорошо растворяются в диметилсульфоксиде, диметилформамиде или в хлорированных углеводородах, например хлороформе, хлористом метиле, или в алканолах, например метаноле или этаноле, а в воде нерастворимы.

Соли соединений формулы I являются кристаллическими твердыми веществами. Они хорошо растворяются в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, низших алканолах, например метаноле или этаноле, хуже в хлороформе, хлористом метиле и в воде. Они практически нерастворимы в бензоле, эфире и петролейном эфире.

Необходимо отметить соединения формулы I, в которых R_2 и R_3 означают водород, R_1 - метил и R_4 - хлор, фтор или метилтиогруппу, а также их соли, затем соединения формулы I, где R_2 и R_3 представляют собой водород, R_1 - хлор и R_4 - фтор, а также их соли. Предпочтительными соединениями являются соединения формулы I, где $n = 2$, $m = 0$, X - кислород или метилен и R_5 и R_6 - водород, а также их соли.

Предпочтительными соединениями являются 1-{2-[4-(8-хлор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(b,f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-пирролидинон, 3-{2-[4-(8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(b,f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон, 3-{2-[4-(2-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b,f)-тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон и 3-{2-[4-(10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(b,f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон, а также соли этих соединений.

Исходные соединения общей формулы II получают обычно из соответствующих 10-оксипроизводных взаимодействием с пригодным галогенидом, например тионилхлоридом, тионилбромидом или гидрогалогенидом в присутствии связывающего воду средства, например хлористого водорода и хлористого кальция.

Исходные соединения формулы III можно получить взаимодействием N-защитленного пиперазина, например N-бензил или N-низшего алкоксикарбонилпиперазина, с соответствующим W-галоидалкиллактамом преимущественно в присутствии связывающего кислоту средства, например карбоната калия или триэтиламина, с последующим удалением защитной группы гидролизом или гидрогенолизом.

Пример 1. 29 г 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(b,f)-тиепина в 130 мл хлороформа нагревают с

45 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона в течение 20 ч с обратным холодильником.

Хлороформ упаривают, остаток перемешивают в эфире и растворе едкого натра, и нерастворимое основание отфильтровывают. Осадок промывают водой, высушивают и перекристаллизуют из этанола. Полученный 3-[2-[3-(8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenzo(b,f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон плавится при 174-175°C.

Взаимодействием основания с метансульфоновой кислотой получают диметансульфонат, который после перекристаллизации из этанола/эфира плавится при 203°C.

Найдено, %: С 65,26; Н 6,37; N 9,57; S 7,33.

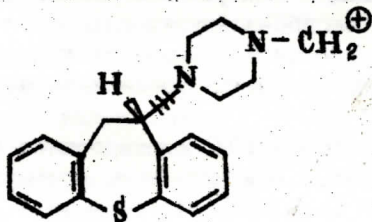
$C_{24}H_{28}O_2N_3FS$.

Вычислено, %: С 65,28; Н 6,39; N 9,51; S 7,26.

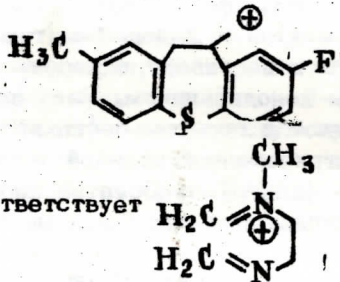
Масс-спектр:

Молекулярный пик 441.

$\frac{m}{e} = 341$ соответствует



$\frac{m}{e} = 243$ соответствует



$\frac{m}{e} = 99$ соответствует

Исходный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-2-метилбензо(b,f)тиепин получают следующим образом.

К раствору 474,5 г гидроксида калия в 3,6 л воды прибавляют в атмосфере азота при 50°C 217 мл 4-фтортиофенола и перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. После прибавления нескольких граммов медного порошка и 536 г 2-йод-5-метилбензойной кислоты смесь нагревают в течение 7 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии, подкисляют концентрированной соляной кислотой и еще раз фильтруют.

Остаток промывают водой до нейтральной реакции и высушивают при уменьшенном давлении. Получают 3-метил-6-[(4'-фтор- 60

фенил-тио] бензойную кислоту с т. пл. 166-167°C.

300 г 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензойной кислоты в 2 л абсолютного тетрагидрофурана прибавляют по каплям в атмосфере азота с обратным холодильником к 780 мл 70%-ного раствора дигидро-бис-(2-метоксизетокси)-алюмината натрия в бензоле и нагревают еще 1 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до 4°C по каплям подкисляют 1300 мл 3N. соляной кислоты, а затем прибавляют концентрированную соляную кислоту и экстрагируют бензолом. Органическую фазу промывают водой, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Получают 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензиловый спирт в виде желтого масла.

337 г 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилового спирта растворяют в 1 л абсолютного бензола и доводят до кипения. В раствор прибавляют по каплям 190 мл хлористого тионила и дополнительно кипятят в течение 45 мин. Реакционную смесь упаривают под уменьшенным давлением. Остаток несколько раз экстрагируют бензолом, бензольный экстракт упаривают. Получают 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорид в виде коричневого масла.

115 г цианида калия в 150 мл воды нагревают с 344 г 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорида в 450 мл этанола в течение 10 ч с обратным холодильником. Этанол отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют воду и экстрагируют бензолом. Бензольный слой промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилацетонитрил в виде темно-коричневого масла.

106 г 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилацетонитрила, 300 мл этанола, 100 г гидроксида калия и 300 мл воды нагревают в течение 5 ч с обратным холодильником. Затем этанол упаривают под уменьшенным давлением. Остаток растворяют в воде и нейтральные компоненты извлекают бензолом. Водный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают при пониженном давлении.

Получают 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусную кислоту в виде темно-коричневого масла, которое после перекристаллизации из бензола/гексана плавится при 117°C.

1810 г полифосфорной кислоты нагревают в атмосфере азота до 128°C, быстро при-

бавляют 173,6 г 3-метил-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусной кислоты и перемешивают в течение 10 мин при 120-130°C. Выливают в лед и экстрагируют бензолом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным водным раствором карбоната натрия, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 8-фтор-2-метил-дibenзо(В, f)тиепин-10(11H)-он, который плавится при 103-104°C.

103 г 8-фтор-2-метилдibenзо(В, f)тиепин-10(11H)-она суспендируют в 550 мл этанола и прибавляют 24,3 г боргидрида натрия. Реакционную смесь в течение 10 мин нагревают с обратным холодильником и после прибавления воды экстрагируют хлороформом. Органическую фазу промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(В, f)тиепин-10-ол в виде масла.

103 г 8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(В, f)тиепин-10-ола, 500 мл бензола и 38,4 г мелко измельченного хлористого кальция насыщают при 15°C хлористым водородом и перемешивают в течение ночи. Осадок отфильтровывают, промывают бензолом и упаривают в вакууме. Получают 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(В, f)тиепин, который плавится при 63-64°C.

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают из 10-хлор-10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(В, f)тиепина и 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона 3-[2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(В, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этилацетата/петролейного эфира, плавится при 98-100°C. Дигидрохлорид плавится после перекристаллизации из этанола при 217-219°C.

Исходный 10-хлор-10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(В, f)тиепин получают следующим образом:

150 г 4-метоксиантраниловой кислоты суспендируют при 0°C в 2 л воды и 80 мл концентрированной соляной кислоты. К суспензии прибавляют по каплям при перемешивании при 0-5°C в течение 30 мин раствор 62 г нитрита натрия в 130 мл воды. Полученный раствор соли диазония перемешивают в течение 15 мин при 0-5°C. Затем в течение 45 мин прибавляют по каплям при 3-6°C раствор 164 г йодистого калия в 700 мл 5N.серной кислоты. Смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и затем медленно нагревают до кипения, кипятят в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Осажденные коричневые

кристаллы фильтруют и промывают водой до нейтральной среды. Осадок высушивают в вакууме. Получают 2-йод-4-метоксибензойную кислоту в виде коричневых кристаллов, которые плавятся при 174°C.

411 г 2-йод-4-метоксибензойной кислоты, 4 л метанола и 400 мл концентрированной серной кислоты нагревают в течение 4 ч с обратным холодильником. Раствор упаривают под уменьшенным давлением, прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают водным раствором тиосульфата натрия и бикарбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. Раствор фильтруют, упаривают под уменьшенным давлением и перегоняют. Получают метиловый эфир 2-йод-4-метоксибензойной кислоты, который кипит при 95-98°C (0,04 мм рт.ст.).

205 г метилового эфира 2-йод-4-метоксибензойной кислоты, 400 мл метанола, 390 мл воды и 95 г гидроксида калия перемешивают в течение 30 мин при 48°C. Затем раствор концентрируют под уменьшенным давлением и подкисляют соляной кислотой. Полученную желтую кристаллическую 2-йод-4-метоксибензойную кислоту отфильтровывают, промывают водой до нейтральной среды и высушивают. Соединение плавится при 185°C.

В раствор 170 г гидроксида калия в 1,6 л воды прибавляют в атмосфере азота при 50°C 102 г 4-(метилтио)-тиофенола. Смесь дополнительно перемешивают в течение 15 мин, прибавляют 2,4 г медного порошка и 180 г 2-йод-4-метоксибензойной кислоты и нагревают в течение 7 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии, подкисляют концентрированной соляной кислотой, охлаждают и фильтруют. Остаток промывают водой и упаривают под уменьшенным давлением.

Получают 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-бензойную кислоту с т. пл. 202-203°C.

190 г 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-бензойной кислоты в 1,8 л абсолютного тетрагидрофурана прибавляют по каплям в атмосфере азота к 850 мл 70%-ного раствора дигидро-бис-(2-метоксиэтокси)-алюмината натрия в бензоле.

Смесь дополнительно кипятят в течение 30 мин с обратным холодильником. После охлаждения до 5°C реакционную смесь подкисляют 500 мл 3N. соляной кислоты и затем концентрированной кислотой. Экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают 2N. водным раствором гидроксида натрия, водой и высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Получают 4-метокси-6-[4'-

-(метилтио)-тиофенил]-бензиловый спирт в виде коричневого масла.

165 г 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-бензинового спирта растворяют в 550 мл абсолютного бензола и нагревают с обратным холодильником. В раствор прибавляют по каплям в течение 45 мин 62 мл хлористого тионила и кипятят в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают. Остаток экстрагируют бензолом три раза. После концентрирования бензольного раствора получают 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-бензилхлорид в виде темно-коричневого масла.

51 г цианида калия в 110 мл воды кипятят в течение 9 ч с 186 г 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-бензилхлорида в 270 мл этанола. Этанол отгоняют, в остаток прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат сульфатом натрия и упаривают. Получают 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-фенацетонитрил в виде темно-коричневого масла.

160 г 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-фенилацетонитрила, 330 мл этанола, 162 г гидроксида калия и 330 мл воды кипятят в течение 8 ч с обратным холодильником, этанол упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 2 л воды. Раствор экстрагируют эфиром и эфирный экстракт отбрасывают. Водный раствор охлаждают и подкисляют концентрированной соляной кислотой, экстрагируют бензолом и бензольную фазу промывают водой, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Получают сырую 4-метокси-6-[4'-(метилтио)-тиофенил]-фенилуксусную кислоту, которая после перекристаллизации из бензола/гексана плавится при 125°C.

29,3 г 4-метокси-5-[4'-(метилтио)-тиофенил]-фенилуксусной кислоты перемешивают в течение 17 ч с 150 г полифосфорной кислоты и 600 мл толуола. Реакционную смесь охлаждают до 60°C и раствор толуола декантируют. В остаток прибавляют лед и воду и экстрагируют толуолом. Соединенные толуольные растворы промывают водой и водным раствором гидроксида натрия, высушивают сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Получают 3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10(11H)-он в виде красного масла. После перекристаллизации из ацетона/гексана получают продукт с т. пл. 127°C.

17,8 г 3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10(11H)-он суспендируют в 150 мл этанола и прибавляют в 3,8 г боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 мин, затем при-

бавляют воду и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают водой, высушивают сульфатом магния и упаривают. Получают 10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10-ол с т. пл. 122-124°C.

157,7 г 10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10-ола, 250 мл бензола и 6 г мелко распыленного хлористого кальция насыщают в течение 2,5 ч при 15°C хлористым водородом и перемешивают еще в течение 3 ч. После прибавления 0,8 г активного угля осадок отфильтровывают и промывают бензолом. Бензольную фазу упаривают при пониженном давлении. Получают 10-хлор-10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин с т. пл. 120-123°C.

Пример 3. Аналогично примеру 1 получают из 8,10-дихлор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепина и 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона 3-[2-[4-(8-хлор-10,11-дигидро-3-метоксидibenzo(b, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этилацетата /петroleumного эфира плавится при 182-185°C. Диметансульфонат плавится после перекристаллизации из этанола/этилового эфира при 148-150°C.

Исходный 8,10-дихлор-10,11-дигидро-3-метоксидibenzo(b, f)тиепин получают из 2-йод-4-метоксибензойной кислоты и 4-хлортиофенола аналогично примеру 2. В качестве промежуточных продуктов получают:

4-метокси-2-[(4-хлорфенил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 195-198°C;
4-метокси-2-[(4-хлорфенил)-тио]-бензилхлорид, т. пл. 61-64°C;
4-метокси-2-[(4-хлорфенил)тио]-фенилацетонитрил, коричневое масло;
4-метокси-2-(4-хлорфенил)-тио-фенилуксусную кислоту, т. пл. 117-118°C;
8-хлор-3-метоксидibenzo(b, f)тиепин-10(11H)-он, т. пл. 132-134°C;
8-хлор-10,11-дигидро-3-метоксидibenzo(b, f)тиепин-10-ол, т. пл. 105-107°C.

Полученный 8,10-дихлор-10,11-дигидро-3-метоксидibenzo(b, f)тиепин плавится при 100-102°C.

Пример 4. Реакцией обмена 2,10-дихлор-8-фтор-11,11-дигидробензо(b, f)тиепина с 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидиноном получают аналогично примеру 1 3-[2-[4-(2-хлор-8-фтор-10,11-дигидробензо(b, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который взаимодействием с малеиновой кислотой переводят

в соответствующий малеат с т. пл. 164–166°C.

Исходный 2,10-дихлор-8-фтор-10,11-дигидродибензо(b,f)-тиепин получают следующим образом;

К раствору 214 г гидроокиси калия в 2 л воды прибавляют в атмосфере азота при 50°C 122 г 4-фтор-(тиофенола) и перемешивают в течение 15 мин. После прибавления 3,0 г медного порошка и 2,69 г 5-хлор-2-йодбензойной кислоты реакционную смесь нагревают еще в течение 7 ч с обратным холодильником. Смесь фильтруют в горячем состоянии и фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и упаривают под уменьшенным давлением. Получают 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 176–177°C.

К 264 г 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензойной кислоты в 2 л абсолютного тетрагидрофурана прибавляют по каплям в атмосфере азота 450 мл 70%-ного раствора натрийдигидро-бис-(2-метоксиэтокси)-аломината в бензоле, а затем кипятят еще в течение 30 мин с обратным холодильником.

После охлаждения до 10°C реакционную смесь подкисляют 1 л 3н. соляной кислоты, прибавляют концентрированную соляную кислоту и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают водой, 2 н. водным раствором гидроокиси натрия и опять водой до нейтральной реакции, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Получают 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензиловый спирт в виде коричневого масла.

224 г 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилового спирта растворяют в 800 мл абсолютного бензола и доводят до кипения. В раствор прибавляют по каплям в течение 40 мин 97,5 мл хлористого тионила, а затем кипятят в течение еще 30 мин.

Реакционную смесь упаривают под уменьшенным давлением. В остаток три раза прибавляют бензол и упаривают. Получают 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорид в виде коричневого масла.

81 г цианида калия в 160 мл воды прибавляют к раствору 255 г 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорида в 400 мл этанола и нагревают 9 ч с обратным холодильником. Этанол упаривают под уменьшенным давлением, остаток разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилацетонитрил в виде темно-коричневого масла.

234 г 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-

-фенилацетонитрила, 500 мл этанола, 254 г гидроокиси калия и 500 мл воды нагревают 18 ч с обратным холодильником. Этанол упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в воде и экстрагируют эфиром. Водный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют бензолом. Бензольную фазу промывают водой, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под уменьшенным давлением. Получают сырую 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусную кислоту в виде темно-коричневого масла. После перекристаллизации из бензола/гексана получают продукт в виде кристаллов, которые плавятся при 93°C.

990 г полифосфорной кислоты нагревают в атмосфере азота до 120°C, быстро прибавляют 99 г 3-хлор-6-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусной кислоты и перемешивают в течение 5 мин при 120°C. После прибавления льда смесь экстрагируют хлороформом. Органическую фазу промывают водой, водной гидроокисью натрия и водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 2-хлор-8-фтордибензо(b,f)-тиепин-10(11H)-он, который плавится при 132°C.

60 г 2-хлор-8-фтордибензо(b,f)-тиепин-10(11H)-она суспендируют в 330 мл этанола и прибавляют 13,9 г боргидрида натрия. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 2-хлор-8-фтор-10,11-дигидродибензо(b,f)-тиепин-10-ола (300 мл), который плавится при 90°C.

58,3 г 2-хлор-8-фтор-10,11-дигидродибензо(b,f)-тиепин-10-ола, 300 мл бензола и 21 г тонкораспыленного хлористого кальция насыщают при 15°C в течение 2 ч хлористым водородом. Полученный осадок отфильтровывают, промывают бензолом и упаривают под уменьшенным давлением. Получают 2,10-дихлор-8-фтор-10,11-дигидродибензо(b,f)-тиепин в виде белых кристаллов, которые плавятся при 84–85°C.

Пример 5. 10,6 г 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метилдибензо(b,f)-тиепина нагревают вместе с 200 мл хлороформа и 22,8 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-оксазолидинона в течение 30 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают аналогично примеру 1. Нерастворимое основание перекристаллизуют из этанола.

Получают 3-{2-[4-(8-фтор-10,11-дигидро-3-метилдибензо(b,f)-тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон, который плавится при 173–175°C. Малеат

кристаллизуют из ацетона/эфира и получают продукт с т. пл. 147-149°C.

Исходный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метилдibenзо(б, ф)тиепин получают из 2-йод-4-метилбензойной кислоты и 4-фтор-(тиофенола) аналогично примеру 4. В качестве промежуточных продуктов получают:

4-метил-2-[[4'-фторфенил]-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 185-186°C;

4-метил-2-[[4'-фторфенил]-тио]-бензиловый спирт, оранжевое масло;

4-метил-2-[[4'-фторфенил]-тио]-бензилхлорид, красно-бурое масло;

4-метил-2-[[4'-фторфенил]-тио]-фенилацетонитрил, коричневое масло;

4-метил-2-[[4'-фторфенил]-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 135-137°C из ацетона/петroleйного эфира (низкокипящий);

8-фтор-3-метилдibenзо(б, ф)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 96-99°C (из этанола);

8-фтор-3-метил-10,11-дигидродibenзо(б, ф)тиепин-10-ол, коричневое масло.

Полученный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метилдibenзо(б, ф)тиепин представляет собой коричневое масло, которое при стоянии кристаллизуется.

Пример 6. Аналогично примеру 5 получают из 2,10-дихлор-10,11-дигидро-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепина и 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона 3-[2-[4-(2-хлор-10,11-дигидро-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этилацетата/петroleйного эфира (низкокипящий) плавится при 90-92°C. Соль с 1,8 моль соляной кислоты плавится при 203-205°C.

Исходный 2,10-дихлор-10,11-дигидро-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин получают из 2-йод-5-хлорбензойной кислоты и 4-(метилтио)-тиофенола аналогично примеру 4.

В качестве промежуточных продуктов получают:

5-хлор-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 170-180°C;

5-хлор-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-бензилхлорид, красно-бурое масло;

5-хлор-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 112-113°C из этилацетата/низкокипящего петroleйного эфира;

2-хлор-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 173-175°C из ксилола;

2-хлор-10,11-дигидро-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ол, желтые кристаллы.

Полученный 2,10-дихлор-10,11-дигидро-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин представляет собой масло, которое можно применять без дальнейшей очистки.

Пример 7. Аналогично примеру 5 получают из 10-хлор-10,11-дигидро-3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепина и 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона 3-[2-[4-(10,11-дигидро-3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-2-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этанола плавится при 140-143°C. Малеат кристаллизуют из ацетона/эфира, т. пл. 151-153°C.

Исходный 10-хлор-10,11-дигидро-3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин получают из 2-йод-4-метилбензойной кислоты и 4-(метилтио)-тиофенола аналогично примеру 4.

В качестве промежуточных продуктов получают:

4-метил-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 250-255°C;

4-метил-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-бензиловый спирт, желтое масло, которое при стоянии кристаллизуется;

4-метил-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-бензилхлорид, коричневое масло;

4-метил-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-фенилацетонитрил, коричневое масло;

4-метил-2-[[4'-(метилтио)-фенил]-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 140-142°C из ацетона/низкокипящего петroleйного эфира;

3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 108-114°C из этанола;

10,11-дигидро-3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ол, красно-бурое масло.

Полученный 10-хлор-10,11-дигидро-3-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин представляет собой кристаллическую массу, которую можно применять без дальнейшей очистки.

Пример 8. Аналогично примеру 5 получают из 10-хлор-10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепина и 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона 3-[2-[4-(10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этилацетата/низкокипящего петroleйного эфира плавится при 122-123°C. Малеат кристаллизуют из ацетона-эфира, т. пл. 156-158°C. Диметилсульфонат кристаллизуют из метанола/эфира, т. пл. 211-213°C (соединение содержит 1,54% воды).

Исходный 10-хлор-10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин получают из 2-йод-5-метилбензойной кислоты и 4-(метилтио)-тиофенола аналогично приме-

ру 4. В качестве промежуточных продуктов получают:

5-метил-2-[(4'-метилтио)-фенил]-тио-бензойную кислоту, т. пл. 153-157°C;

5-метил-2-[(4'-(метилтио)-фенил)-тио]-бензиловый спирт, желтое масло, которое

при стоянии кристаллизуется;

5-метил-2-[(4'-(метилтио)-фенил)-тио]-бензилхлорид, коричневое масло;

5-метил-2-[(4'-(метилтио)-фенил)-тио]-фенилацетонитрил, красное масло;

5-метил-2-[(4'-(метилтио)-фенил)-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 89-92°C из

этилацетата/низкокипящего петролейного эфира;

2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10(11H)-он, т. пл. 109-111°C из этанола;

10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин-10-ол, красное масло.

Полученный 10-хлор-10,11-дигидро-2-метил-8-(метилтио)-дibenзо(b, f)тиепин

представляет собой красную кристаллическую массу, которую можно применять без дополнительной очистки.

Пример 9. 25 г 1-(3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил)-пиперазина перемешивают с 25,6 г

N-(2-хлорэтил)-оксазолидинона, 20 г карбоната калия, 0,4 г йодида натрия и 200 мл 30

толуола в течение 5 ч при температуре кипения. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют воду и экстрагируют бензолом. Бен-

зольный раствор промывают бикарбонатом натрия и водой, высушивают сульфатом нат-

рия и упаривают при пониженном давлении. Получают 3-{2-[4-(3-хлор-8-фтор-10,11-

-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-оксазолидинон в виде корич-

невого масла, которое растворяют в этаноле и в которое прибавляют этанольный рас-

твор maleиновой кислоты. После охлаждения и прибавления ацетона и эфира получают

плавящийся при 143-146°C 3-{2-[4-(3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)-

-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-окса-

золидинонmaleат.

Исходный 1-(3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил)-пиперазин

получают аналогично примеру 4 из 4-хлор-2-йодбензойной кислоты и 4-фтортиофено-

ла.

В качестве промежуточных продуктов получают:

4-хлор-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 212-214°C;

4-хлор-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензиловый спирт, т. пл. 86-87°C;

4-хлор-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорид, коричневое масло;

4-хлор-2-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилацетонитрил, черное масло;

4-хлор-2-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 97-100°C;

3-хлор-3-фтордibenзо(b, f)тиепин-10(11H)-он, т. пл. 160-161°C;

3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ол, т. пл. 113-115°C;

3,10-дихлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин, т. пл. 133-134,5°C;

1-карбэтокси-4-[3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил]-пиперазин, желтое масло.

Полученный 1-(3-хлор-8-фтор-10,11-дигидродibenзо(b, f)тиепин-10-ил)-пиперазин

представляет собой коричневое масло, которое можно дальше использовать без дополнительной очистки.

Пример 10. В 15,4 г 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепина прибавляют 41 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона и перемешивают в течение 10 мин при 120-130°C

(внутренняя температура). В охлажденную смесь прибавляют 2н. раствор едкого натра

и экстрагируют хлороформом. Хлороформный раствор промывают водой до нейтральной

среды и встряхивают с разбавленной матансульфоной кислотой. Кислый раствор доводят раствором едкого натра до щелочной

реакции и основание извлекают хлороформом. Органический раствор промывают водой, вы-

сушивают сульфатом магния и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из аце-

тона. Получают 3-{2-[4-(8-фтор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепин-10-

-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, т. пл. 177-179°C. Соответствующий maleат

плавится при 212-214°C.

Исходный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепин получа-

ют аналогично примеру 4. В качестве промежуточных продуктов получают:

4-метокси-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 200-202°C;

4-метокси-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензиловый спирт, желтое масло;

4-метокси-2-[(4'-фторфенил)-тио]-бензилхлорид, коричневое масло;

4-метокси-2-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилацетонитрил, коричневое масло;

4-метокси-2-[(4'-фторфенил)-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 78-81°C;

8-фтор-3-метоксидibenзо(b, f)тиепин-10(11H)-он, т. пл. 112-114°C;

8-фтор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепин-10-ол, желтое масло.

Полученный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-метоксидibenзо(b, f)тиепин пла-

вится при 74-76°C.

Пример 11. В 17 г 3,10-дихлор-7-фтор-10,11-дигидродибензо(б, f)тиепина прибавляют 45,5 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона и перемешивают в течение 8 мин при 120-130°C (внутренняя температура). В смесь прибавляют 2н. раствор едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают до нейтральной реакции и встряхивают с разбавленной метансульфоновой кислотой. Кислый раствор доводят раствором едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют хлористым метилом. Органический раствор промывают водой и высушивают сульфатом магния. Остаток перекристаллизовывают из ацетона. Получают 3-[2-[4-(3-хлор-7-фтор-10,11-дигидродибензо(б, f)тиепин-10-ил)-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, т. пл. 168-170°C, который переводят метансульфоновой кислотой в диметансульфонат с т. пл. 191-193°C.

Исходный 3,10-дихлор-7-фтор-10,11-дигидродибензо(б, f)тиепин получают аналогично примеру 4 из 4-хлор-2-йодбензойной кислоты и 3-фтортиофенола. В качестве промежуточных продуктов получают:

4-хлор-2-[(3'-фторфенил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 183-185°C;
4-хлор-2-[(3'-фторфенил)-тио]-бензиловый спирт, масло;
4-хлор-2-[(3'-фторфенил)-тио]-бензилхлорид, масло;
4-хлор-2-[(3'-фторфенил)-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 117-119°C;
3-хлор-7-фтордибензо(б, f)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 145-148°C;
3-хлор-7-фтор-10,11-дигидродибензо(б, f)тиепин-10-ол, т. пл. 103-105°C.

Полученный 3,10-дигидро-7-фтор-10,11-дигидробензо(б, f)тиепин плавится при 117-118°C.

Пример 12. В 11,6 г 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепина прибавляют 27,8 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона и перемешивают в течение 10 мин при 115-120°C. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют 2н. раствор едкого натра. Выпавший в виде масла продукт экстрагируют эфиром, органический раствор промывают водой до нейтральной среды и встряхивают с разбавленным водным раствором метансульфоновой кислоты. Водный раствор доводят раствором едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор промывают водой, высушивают сульфатом магния и концентрируют. Получают 3-[2-[4-(8-фтор-10,11-дигидро-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон в виде жел-

того масла, которое переводят в диметансульфонат с метансульфоновой кислоты, т. пл. 149-151°C.

Исходный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепин получают из 2-йод-4-трифторметилбензойной кислоты и 4-фтортиофенола аналогично примеру 4.

В качестве промежуточных продуктов получают:

2-[(4'-фторфенил)-тио]-4-трифторметилбензойную кислоту, т. пл. 161-163°C;
2-[(4'-фторфенил)-тио]-4-трифторметилбензиловый спирт, т. кип. 108-125°C (0,1 мм рт. ст.) т. пл. 53,5-55°C;
2-[(4'-фторфенил)-тио]-2-трифторметилбензилхлорид, масло;
2-[(4'-фторфенил)-тио]-4-трифторметилфенилацетонитрил, т. кип. 114-120°C (0,3 мм рт. ст.);
2-[(4'-фторфенил)-тио]-4-трифторметилфенилуксусную кислоту, т. пл. 117-119°C;
8-фтор-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 88-89°C;
8-фтор-10,11-дигидро-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепин-10-ол, желтое масло.

Полученный 10-хлор-8-фтор-10,11-дигидро-3-трифторметилдибензо(б, f)тиепин плавится при 73-75°C.

Пример 13. 20 г 2,10-дихлор-10,11-дигидро-7-метилдибензо(б, f)тиепина перемешивают с 41 г 3-[2-(1-пиперазинил)-этил]-2-оксазолидинона и 400 мл хлороформа в течение 20 ч при температуре кипения. Раствор охлаждают и промывают 2н. раствором едкого натра и водой. Органическую фазу декантируют и экстрагируют разбавленной метансульфоновой кислотой. Кислый раствор доводят раствором едкого натра до щелочной среды и выделенное масло встряхивают с эфиром. Эфирный раствор промывают водой, высушивают сульфатом магния и упаривают при уменьшенном давлении. Получают 3-[2-[4-(2-хлор-10,11-дигидро-7-метилдибензо(б, f)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил]-2-оксазолидинон, т. пл. 161-163°C, который переводят в соответствующий диметансульфонат, т. пл. 187-189°C.

Исходный 2,10-хлор-10,11-дигидро-7-метилдибензо(б, f)тиепин получают из 5-хлор-2-йодбензойной кислоты и 3-метилтиофенола аналогично примеру 4. В качестве промежуточных продуктов получают:

3-хлор-6-[(3'-толил)-тио]-бензойную кислоту, т. пл. 163-166°C;
3-хлор-6-[(3'-толил)-тио]-бензилхлорид, коричневое масло;
3-хлор-6-[(3'-толил)-тио]-фенилацетонитрил, коричневое масло;

3-хлор-6'-[(3'-толил)-тио]-фенилуксусную кислоту, т. пл. 112-114°C;
 2-хлор-7-метилдibenзо(б, ф)тиепин-10(11Н)-он, т. пл. 113-115°C;
 2-хлор-10,11-дигидро-7-метилдibenзо(б, ф)тиепин-10-он, т. пл. 136-138°C.
 Полученный 2,10-дихлор-10,11-дигидро-7-метил-дibenзо(б, ф)тиепин плавится при 145-147°C.

Пример 14. Аналогично получают следующие соединения:

1-{2-[4-(8-хлор-10,11-дигидро-2-метилдibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-пирролидинон, который плавится при 163-164°C; малеат плавится при 179-180°C;

3-{2-[4-(8-хлор-10,22-дигидро-2-метилдibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон, который после перекристаллизации из этилацетата/петролейного эфира плавится при 184-186°C; малеат после перекристаллизации из метанола/эфира плавится при 174-175°C;

3-{2-[4-(2-хлор-7-фтор-10,11-дигидродibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-оксазолидинон, малеат которого после перекристаллизации из этанола/эфира плавится при 172-174°C;

1-{2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-2-пиперазинил]-этил}-2-пирролидинон, дигидрохлорид плавится при 202°C;

1-{2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил дигидрохлорид которого плавится при 191°C;

1-{2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-бензимидазолинон, гидрорхлорид которого плавится при 250°C;

1-{2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-пиперидинон, гидрорхлорид которого плавится при 199°C;

3-{2-[4-(10,11-дигидро-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-пропил}-2-оксазолидинон, дигидрохлорид которого плавится при 180-181°C;

3-{2-[4-(10,11-дигидро-3-метокси-8-(метилтио)-дibenзо(б, ф)тиепин-10-ил)-1-пиперазинил]-этил}-2-тиазолидинон, гидрорхлорид которого плавится при 211-212°C.

Формула изобретения

1. Способ получения трициклических соединений общей формулы I



где один из двух заместителей R_1 и R_2 или R_3 и R_4 означает водород, а другой - метил, метокси-, метилтио-, диметилсульфамонил-группа, хлор, фтор или трифторметил;

n - 2 или 3;

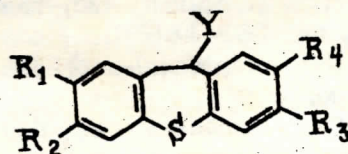
m - 0 или 1;

X - сера, кислород, метиленовая, имино- или низшая алкилиминогруппа;

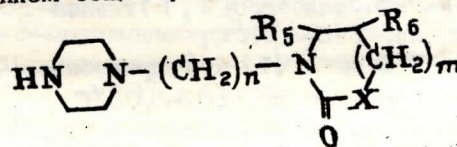
R_5 и R_6 - атомы водорода или они вместе представляют собой группу II



или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 указаны выше, а Y - галоген, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



где n , m , X , R_5 и R_6 указаны выше, и целевой продукт выделяют в виде основания или соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс ведут в инертном органическом растворителе в присутствии связывающего кислоту средства при 30-200°C.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе:

1. Вейганд-Хильгетаг, Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 413.

Составитель В. Ковтун

Редактор Л. Новожилова Техред Н. Андрейчук Корректор Е. Папп

Заказ 4624/720

Тираж 553

Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета Совета Министров СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская, наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4