



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.07.78 (P. 208653)

Pierwszeństwo: 26.07.77 dla zastrz. 2
23.06.78 dla zastrz. 1
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1982

Int. Cl.³C07D 337/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 7- i 8-R-dwubenzo[b, f]tiepiny

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 7- i 8-R-dwubenzo [b, f] tiepiny lub jej farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Powyższy związek stanowi antagonistę prostaglandyny; stosuje się go do leczenia różnych chorób, np. astmy alergicznej, gdzie występuje nadmierna aktywność kurcząca prostaglandyny i biosyntetycznych produktów pośrednich prostaglandyny.

Dotychczas nie znane były dwubenzotiepiny wykazujące właściwości antyalergiczne i nadające się do leczenia schorzeń alergicznych. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są nie tylko nowe, ale wykazują nieoczekiwane właściwości, nie występujące w innych związkach o zbliżonej strukturze chemicznej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przedstawione wzorem 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0—4, Z oznacza grupę tio, sulfinyłową lub sulfonyłową, R oznacza atom wodoru, atom chlorowca taki, jak chlor, brom, fluor lub jod, grupę aminową, grupę alkilową o 1—4 atomach C, grupę alkanoilową o 1—4 atomach C, grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—4 atomach C, grupę tiolową, grupę alkilotio o 1—4 atomach C, grupę alkilosulfinyłową o 1—4 atomach C, grupę alkilosulfonyłową o 1—4 atomach C, grupę trójfluorometyłową, trójfluorometylotio, cyjanową, karboksylowe nitrową, alkilową o 1—4 atomach C, lub grupę dwualkiloaminową, A oznacza grupę

2 —CO—R₂, gdzie R₂ oznacza grupę hydroksylową, zaś linia przerywana oznacza albo wiązanie olefinowe albo wiązanie wysyczone w pozycji 10, 11.

5 Sposobem według wynalazku wytwarza się również farmaceutycznie dopuszczalne sole tego związku.

Określenie atomu chlorowca obejmuje chlor, brom, jod i fluor. O ile inaczej nie zaznaczono, określenie „niższy alkil” i „niższy alkoksyl” oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuchowy rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach C w części alkilowej lub alkoksylowej, np. metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, metoksyłowy, etoksyłowy, n-propoksyłowy, izobutoksyłowy. Określenie „niższy alkanoil” obejmuje proste lub rozgałęzione łańcuchowe grupy alkanoilowe o 1—4 atomach C w części alkanoilowej, np. grupa formylowa, acetylowa, propanoilowa, izobutyrylowa.

Powyższe pochodne dwubenzo [b, f]tiepiny antagonizują działanie kurczących prostaglandyn, takich jak PGF₂, PGO₂ i PGH₂ oraz TXA₂. Zastosowanie czynników działających jako antagonista prostaglandyny otwiera nowe możliwości w leczeniu różnych stanów chorobowych. Tak np. niektóre prostaglandyny PGF₂, PGO₂ i PGH₂ stanowią silne środki kurczące mięsień oskrzelowy. Ludzie chorzy na astmę są szczególnie wrażliwi na działanie kurczące mięsień oskrzelowy PGF₂.

25 30 Poza działaniem kurczących prostaglandyn w chronicznych zastoinowych chorobach płuc (lub w astmie), wiadomo że prostaglandyny grają rolę

w innych dolegliwościach alergicznych, jak zapalenie, biegunka, nadośnienie, angina, agregacja płytek, skurcz mózgowy, przedwczesne poronienie i nieregularne miesiączkowanie. Poza tym, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie antagonistyczne w stosunku do prostaglandyny, są one również antagonistami wolno reagującej substancji alergicznej (SRs-A). Ta kurcząca substancja wyzwała się w tkankach płuc w astmie alergicznej i antagonizm w stosunku do jej działania przynosi ulgę w tej chorobie.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w których wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wytwarza się poddając hydrolizie związek o wzorze 10, w którym R i Z mają wyżej podane znaczenie za pomocą kwasu lub zasady.

Całkowity sposób prowadzenia syntezy w celu otrzymania wyżej wymienionych związków o wzorze 1 przedstawiono na załączonych schematach opisanych szczegółowo poniżej.

Odpowiednio podstawiony kwas merkaptobenzoesowy o wzorze 2 poddaje się reakcji z n-dwubromobenzenem o wzorze 3, w którym R₂ oznacza atom bromu, przy czym otrzymuje się kwas O-(3-bromofenilo)-benzoesowy o wzorze 4.

Alternatywnie, zgodnie ze schematem 1, odpowiednio podstawiony kwas o-bromobenzoesowy o wzorze 2, w którym R₂ oznacza atom bromu, poddaje się reakcji z m-bromobenzenotiolem o wzorze 3, w którym R₂ oznacza grupę SA, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 4, w którym R₁ oznacza atom wodoru, grupę nitrową, aminową, alkanoilową o 1—4 atomach C, hydroksylową, alkoxyłową o 1—4 atomach C, alkilosulinyłową o 1—4 atomach C, alkilosulfonyłową o 1—4 atomach C, alkilową o 1—4 atomach C, trójfluorometyłową lub trójfluorometyloł, R₂ i R₃ są różne i oznaczają albo grupę tiolową, albo atom bromu.

Ogólnie, reakcję tworzenia siarczków prowadzi się zgodnie ze sposobem opisanym przez Jilek i in. *Monatsch Chem.* 96, 200, (1965). Protiva i in., *Czechosłowacki opis patentowy nr 121 337, Chem. Abstr.* 68, (105, 247t, 1968) oraz opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 711 489, a także innymi znanymi sposobami.

Otrzymany kwas o-(3-bromofenylotio)benzoesowy o wzorze 4 redukuje się do alkoholu, bromuje i zastępuje atom bromu grupą cyjanową, po czym pochodną cyjanową hydrolizuje się do kwasu karboksylowego o wzorze 5 (schemat 2) kwas karboksylowy o wzorze 5 przekształca się w 3-bromo-11-keto-10,11-dwuwodoro-*[b, f]*-tępię najpierw przez konwersję do chlorku kwasowego halogenkiem tionylu lub fosforylu, a następnie przez cyklizację Friedel-Craftsa z kwasem Lewisa, takim jak chlorek glinu, przy czym otrzyma się związek o wzorze 6 (schemat 3).

Redukcja ketonu o wzorze 6 borowodorokami metali alkalicznych oraz następne ogrzewanie z katalitycznymi ilościami kwasu mineralnego, np. siarkowego lub toluenosulfonowego, daje 3-bromodwubenzo *[b, f]*-tępię o wzorze 7 (schemat 4).

Pochodną 3-bromową o wzorze 7 przekształca się następnie w pochodną 3-nitryłową o wzorze 8 przez reakcję z cyjankiem miedziawym w wysokowrzą-

cym rozpuszczalniku polarnym, jak dwumetyloformamid, N-metylopirolidon itp. (schemat 5).

Pochodne 3-cyjanowe o wzorze 8 może być hydrolizowana wodnym kwasem mineralnym lub zasadą, przy czym otrzymuje się kwas dwubenzo *[b, f]*-tępinokarboksylowy-3 o wzorze 9.

Alternatywnie, pochodną cyjanową o wzorze 8 można utleniać nadtlenkami organicznymi, takimi jak kwasy nadtlenowe, np. kwas m-chloronadbenzoesowy itp. stopniowo, do odpowiedniego sulfotlenku o wzorze 11 i sulfonu o wzorze 12, kontrolując stosunek molowy substancji utleniającej do redukującej, co określa poziom utleniania siarki. Np. stosunek molowy 1:1 daje w efekcie głównie wytwarzanie sulfotlenku o wzorze 11. Odwrotnie 2—3 molowy nadmiar środka utleniającego daje głównie sulfon o wzorze 12 (schemat 6).

Hydroliza związku o wzorze 11 i 12 przy użyciu wodnego kwasu mineralnego lub alkaliów daje odpowiednio kwasy karboksylowe o wzorach 13 i 14.

Związki o wzorze 1, w których podwójne wiązanie 10—11 jest wysyczone wytwarza się z produktu pośredniego o wzorze 5, w którym grupa 3-bromowa przekształca się w pochodną cyjanową o wzorze 15, następnie hydrolizuje się kwasem mineralnym do kwasu o wzorze 16 i estryfikuje do estru o wzorze 17, gdzie R¹ oznacza niższy alkil (schemat 7).

Ester o wzorze 17 redukuje się nowymi sposobami, np. metodą Wolffa-Kishnera, do związku o wzorze 20 lub lepiej redukcję prowadzi się za pomocą NaBH₄ do związku o wzorze 18 i następnie reakcją z PBr₃ do związku o wzorze 19, z następną redukcją za pomocą NaBH₄ w rozpuszczalniku takim jak sulfolan do związku o wzorze 20 (schemat 8).

Związek o wzorze 20 można hydrolizować wodnym kwasem mineralnym lub zasadą, przy czym otrzymuje się kwas 10,11-dwuodoro *[b, f]*-tępinokarboksylowy-3 o wzorze 21 (schemat 9). Związek o wzorze 20 może być również utleniony jednym równoważnikiem nadtlenu organicznego, takiego jak nadtlenokwasy, np. kwas m-chloronadbenzoesowy itp., przy czym otrzymuje się sulfotlenek o wzorze 22, który można następnie hydrolizować kwasem mineralnym lub zasadą do kwasu karboksylowego o wzorze 23 (schemat 10).

Kwas o wzorze 21 można utleniać nadmiarem organicznych nadtlenu takich, jak nadtlenek wodoru w kwaśnym rozpuszczalniku takim, jak kwas octowy w temperaturach 0—100°C, otrzymując związek o wzorze 24 (schemat 11). Związek o wzorze 6 można poddawać reakcji z trójbromkiem fosforu i następnie redukcji za pomocą NaBH₄ w rozpuszczalnikach, takich jak sulfolan oraz reakcji z cyjankiem miedziawym w wysokowrzących rozpuszczalnikach organicznych, takich jak dwumetyloformamid, N-metylopirolidon itp. otrzymując związek o wzorze 25 (schemat 12).

Związek o wzorze 15 można również utleniać jednym równoważnikiem nadtlenu organicznego, takim jak nadtlenokwasy, np. kwasem m-chloronadbenzoesowym i następnie hydrolizować kwasem mineralnym lub zasadą do związku o wzorze 26 (schemat 13).

Podstawnik R w związku o wzorze 14 może być również wprowadzany za pomocą modyfikowania grupy nitrowej w związku o wzorze 8, w którym R oznacza grupę NO_2 oraz w związku o wzorze 25, w którym R oznacza grupę NO_2 , znanymi metodami, np. związek o wzorze 27 można zredukować chlorkiem cynawym w kwaśnym środowisku, kwasie solnym itp., z wytworzeniem związku o wzorze 28, który można hydrolizować mineralnymi kwasami lub zasadami do związku o wzorze 29 (schemat 14).

Alternatywnie, związek o wzorze 27 można utleniać nadtlenkami, np. kwasem m-chloronadbenzoesowym do związku o wzorze 30, który można zredukować do związku o wzorze 31, a następnie hydrolizować mineralnym kwasem lub zasadami do związku o wzorze 32 (schemat 14a).

Produkt pośredni o wzorze 28 można poddawać reakcji z azotynem sodu w kwasie mineralnym do soli dwuazonowej o wzorze 33, gdzie X oznacza jon kwasu mineralnego, np. Cl^- , HSO_4^- , BF_4^- itp., który przez reakcję z CuCl i CuCl_2 daje produkt pośredni o wzorze 34, który można hydrolizować do kwasu o wzorze 35 (schemat 14b). Produkt pośredni o wzorze 34 może być również utleniany do pochodnej sulfonowej, a następnie hydrolizowany do kwasu karboksylowego o wzorze 36 (schemat 15).

Pochodną o wzorze 33 można hydrolizować roztworem kwasu siarkowego o stężeniu 10–50% i w temperaturach 0–90°C do związku o wzorze 37 (schemat 16). Związek o wzorze 33 można też poddawać reakcji z tioksantogenianem potasu w temperaturze 40–70°C, a następnie hydrolizować zasadą do kwasu tiolowego o wzorze 38 (schemat 17).

Związek o wzorze 31 można przekształcać w zwykły sposób w sól dwuazonową o wzorze 39, którą można poddawać reakcji jak wyżej z wytworzeniem związków o wzorach 40 i 41 (schematy 18, 19).

Związki o wzorach 37, 38, 40, 41 można poddawać reakcji z halogenkami alkilu RX, gdzie R oznacza niższy alkil o 1–4 atomach C lub benzyl, a X oznacza grupę odszczepialną taką jak Cl, Br, J lub grupę o wzorze 42, w obecności zasad takich, jak węglan alkaliczny, wodorotlenki itp. w rozpuszczalniku takim, jak dwumetyloformamid, w temperaturze 30–160°C, przy czym otrzymuje się odpowiednio związki o wzorach 43, 44, 45 i 46 (schemat 23).

Związek o wzorze 44 może, w warunkach kontrolowanego utleniania nadtlenkami, np. nadtlenkiem wodoru lub organicznymi nadtlenokwasami, jak kwas m-chloronadbenzoesowy, dawać związek o wzorze 47 (schemat 24).

Związek o wzorze 46 można utleniać jednym równoważnikiem organicznego nadtlenku, np. kwasem m-chloronadbenzoesowym lub nadtlenkiem wodoru w rozpuszczalnikach hydroksylowych takich jak alkohole, kwasy organiczne, np. kwas octowy, w temperaturach poniżej 30°C do związku o wzorze 48 (schemat 25). Związki o wzorach 44, 46 i 48 można też utleniać nadmiarem organicznych nadtlenków, np. kwasem m-chloronadbenzoesowym w temperaturze pokojowej lub nadtlenkami, jak nadtlenkiem wodoru w kwaśnym środowisku, np. w kwa-

sie octowym, w 80–100°C, do związku o wzorze 49 (schemat 26).

Można również osiągnąć specyficzne doprowadzanie podstawników w pozycję 8 w związku o wzorze 1. Np. związek o wzorze 25, gdzie R_1 oznacza wodór, może reagować z halogenkiem alkanoilu RCOX lub z bezwodnikiem alkanoilowym RCOOCOR, gdzie R oznacza alkil o 1–4 atomach C, a X oznacza chlor lub brom, przy czym powstaje podstawiony acyl o wzorze 50, którym pod wpływem hydrolizy kwasem lub zasadą daje kwas o wzorze 51 (schemat 27). Związek o wzorze 50 można utleniać czynnikami utleniającymi np. kwasem m-chloronadbenzoesowym, stopniowo, do otrzymania sulfotlenku o wzorze 52 i sulfonu o wzorze 53, które hydrolizują w warunkach kwasowych lub zasadowych, dając odpowiednio kwasy o wzorze 54 i 55 (schemat 28).

Związek o wzorze 51 może reagować z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności zasady, dając oksym o wzorze 56, który pod wpływem przegrupowania Beckmana daje związek acyloaminowy o wzorze 57, który pod wpływem hydrolizy daje aminokwas o wzorze 58 (schemat 29).

Związek o wzorze 57 można utleniać nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym stopniowo, do otrzymania odpowiedniego sulfotlenku o wzorze 59 i sulfonu o wzorze 60, które pod wpływem hydrolizy dają kwasy o wzorach 61 i 62 (schemat 30).

Związki o wzorze 58, 61 i 62 można poddawać różnym reakcjom Sandmeyera, jak opisano powyżej, otrzymując związki o wzorze 1, podstawione w pozycji 8.

Związek o wzorze 51, gdzie R oznacza grupę metylową, traktowany podchlorynem sodu i zasadą w temperaturze 0–70°C w ciągu 1/2 godziny daje dwukwas o wzorze 63. Gdy proces prowadzi się w ciągu 2 dni w tych samych warunkach, otrzymuje się związek o wzorze 64 (schemat 31).

Związki o wzorach 52, 55 i 56 można zredukować borowodorkiem sodu otrzymując odpowiednie alkohole o wzorach 66, 67, 68 (schematy 32, 33, 34).

Dla fachowców jest oczywiste, że substancję wyjściową dla nitrylu o wzorze 25, można zastąpić nitrylem o wzorze 15, w powyższych sekwencjach reakcji, w celu wytwarzania odpowiednio podstawionych 10, 11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo [b, f]-tiepin.

Jak wspomniano wyżej, sposób według wynalazku obejmuje również wytwarzanie farmaceutycznie dopuszczalnych soli nowych tiepin. Określenie to obejmuje sole farmaceutycznie dopuszczalnych, nietoksycznych kwasów i zasad, np. sole amonowe, sole metali alkalicznych, takie jak sodu, potasu, metali ziem alkalicznych, takie jak magnezu i wapnia.

Sole zasad organicznych, jak sole aminowe jedno-, dwu- i trój-niższo alkilo- lub niższo alkanoilamin np. trójmetyloaminy, dwumetyloaminy i trój-etanoloaminy, sole z heterocyklicznymi aminami, jak piperydyna, pirydyna, piperazyna i morfolina, oraz sole z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami, jak kwas chlorowodorowy, siarkowy, winowy i propionowy.

Związki o wzorze 1 stosuje się do leczenia lub

profilaktyki chorób ssaków, gdzie występuje nadmierna aktywność prostaglandyny, takiej jak PGF₂ lub biosyntetycznych produktów pośrednich prostaglandyny. Choroby te obejmują astmę, stany zapalne, takie jak artretyzm, alergia, biegunka, nadciśnienie, angina, agregacja płytek, skurcz mózgowy, przedwczesne poronienie i nieregularne miesiączkowanie. Wartościowe są zwłaszcza w przypadku pośredniej astmy reaginowej (astmy alergicznej).

Wielkość dawki profilaktycznej lub terapeutycznej związku o wzorze 1, zmienia się w zależności od rodzaju lub stanu choroby, oraz od poszczególnego związku o wzorze 1, a także od sposobu podawania. Na ogół dawki wahają się w granicach 0,2 mg — 100 mg/kg wagi ciała ssaka.

Związki o wzorze 1 stosuje się w preparatach farmaceutycznych jako substancję czynną, ewentualnie w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem i ewentualnie z innymi składnikami o charakterze terapeutycznym. Preparaty takie mogą mieć postać do podawania doustnego, do odbytowego, do ocznego, płucnego, do nosa, skórno-miejscowego lub do stosowania pozajelitowego (podskórnego, domięśniowego lub dożylnego). Najdogodniejszą postać dobiera się zależnie od choroby, jej stanu i rodzaju substancji czynnej. Preparaty mogą mieć postać jednostkową, wytwarzać je można w dowolny znany sposób.

Do stosowania dożylnego odpowiednią dawką jest 0,2—10 mg, korzystnie 1—5 mg związku o wzorze 1, na 1 kg wagi ciała dziennie; do stosowania doustnego około np. 1—50 mg związku o wzorze 1 na 1 kg wagi ciała dziennie, korzystnie 10—40 mg/kg.

Preparaty do stosowania doustnego i do wzięcia przy leczeniu astmy mogą być w formie osobnych dawek, jak kapsułki, opłatki lub tabletki zawierające określoną ilość substancji czynnej; w formie proszków lub granulek, albo w formie roztworu lub zawiesiny w cieczy wodnej, lub niewodnej, w postaci emulsji typu olej w wodzie lub ciekłej emulsji typu woda w oleju.

Preparaty te wytwarza się dowolną znaną metodą, ale wszystkie te metody obejmują etap łączenia substancji czynnej z nośnikiem, który stanowi jeden lub więcej potrzebnych składników. Na ogół preparaty wytwarza się łącząc dokładnie i równomiernie substancję czynną z ciekłym nośnikiem lub z drobno zmielonymi nośnikami stałymi, lub z oboma, a następnie formując w żądany sposób. Tak więc tabletki można prasować lub formować, ewentualnie z jednym lub dwoma pomocniczymi składnikami.

Prasowane tabletki można wytwarzać prasując w odpowiednim urządzeniu substancją czynną w postaci luźno płynącej, jak proszek lub granulki, ewentualnie łącznie z substancją wiążącą, smarującą, z obojętnym rozcieńczalnikiem lub środkiem smarującym, powierzchniowo czynnym lub dyspergującym.

Formowane tabletki można wytwarzać formując w odpowiednim urządzeniu mieszaninę sproszkowanego związku zwilżonego obojętnym ciekłym rozcieńczalnikiem. Korzystnie, każda tabletkę, opłatek lub kapsułka zawiera 50—500 mg substancji czynnej.

Nowe związki o wzorze 1 znajdują zastosowanie w leczeniu i kontrolowaniu chorób ludzi i ciepłokrwistych zwierząt, które charakteryzują się nadmierną niepożądaną kurcząco aktywnością prostaglandyn oraz ich biosyntetycznych produktów pośrednich, a zwłaszcza astmy.

Jednak dla fachowców jest oczywiste, że poza działaniem kurcząco prostaglandyn w chronicznych chorobach zastoinowych płuc (np. astma), prostaglandyny grają rolę w innych chorobach alergicznych, jak również w stanach zapalnych, biegunce, nadciśnieniu, anginie, skurczach mózgowych, przedwczesnym poronieniu i nieregularnym miesiączkowaniu.

Ponadto, tiepiny wytwarzane sposobem według wynalazku, stanowią silne inhibitory biosyntezy TXA₂, hamując agregację płytek i mogą znaleźć zastosowanie w chorobach takich jak arterioskleroza, różne zawały na tle anginy lub mięśnia sercowego.

Poniższe przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I.

Etap 1. Kwas 2-(3-bromofenylotio)benzoowy.

Mieszaninę 179 g m-dwubromobenzenu (0,758 mola), 46,6 g kwasu tiosalicylowego (0,303 mola), 25,9 g tlenku miedziawego (0,181 mola), 212 cm³ chinoliny oraz 24 cm³ pirydyny miesza się mechanicznie i ogrzewa na łaźni olejowej w 200—210°C w ciągu 3 godzin. Temperatura utrzymuje się stała i wynosi 145°C.

Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1500 cm³ 5N wodnego HCl. Oleistą substancję stałą odsąca się, następnie rozpuszcza w 750 cm³ 1N wodnego roztworu NaOH, roztwór sączy się przez celit, następnie 3-krotnie ekstrahuje eterem. Wodną frakcję zakwasza się stężonym HCl i otrzymany surowy osad odsąca się, przemywa dobrze wodą, suszy. Wydajność surowego produktu: 65 g (69,4%). Stosuje się go w tej postaci w następnym etapie:

Etap 2. Alkohol 2-(3-bromofenylotio)benzylowy.

Do roztworu 63,3 g kwasu 2-(3-bromofenylotio)benzoowego (0,205 mola, surowy) w 400 cm³ suchego czterowodorofuranu (THF) wkrapla się w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu 240 cm³ 0,96 N boranu w THF. Obserwuje się wydzielanie wodoru przez około 1/3 czasu dodawania. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się jeszcze godzinę, a następnie rozkłada się wkraplając 15 cm³ wody. Większość THF odparowuje się, a pozostałość rozdziela się na fazę eterową i wodną.

Faza organiczna zawiera surowy alkohol, który chromatografuje się na kolumnie z żelem krzemionkowym (1 kg). Eluuje się mieszaninę 20% octanu etylu w benzencie. Otrzymuje się czysty alkohol 2-(3-bromofenylotio)-3-nitrobenzylowy (50,03 g) jako żółty olej. Wydajność: 82,8%.

Etap 3. Bromek 2-(3-bromofenylotio)benzylu.

Do 50,03 g alkoholu 2-(3-bromofenylotio)benzylowego (0,17 mola) ochłodzonego w kąpielii lodowej wkrapla się 6 cm³ trójbromku fosforu (0,06 mola). Otrzymany, mleczny olej miesza się na zimno dodatkowo 15 minut, po czym rozkłada wodą z lodem. Ekstrakcja eterem daje 58,6 g bromku 2-(3-bromo-

fenylo)benzylu w postaci żółtawo-brązowego oleju, stosowanego w tej formie w następnym etapie.

Etap 4. Cyjanek 2-(3-bromofenylo)benzylu.

12,4 g cyjanku sodu dodaje się do roztworu 98,6 g bromku 2-(3-bromofenylo)benzylu (0,164 mola) w 200 cm³ dwumetyloformamidu (DMF). Reakcja jest lekko egzotermiczna. Otrzymany roztwór miesza się 1 godzinę bez chłodzenia, następnie rozcieńcza dużą ilością wody i ekstrahuje eterem 3-krotnie. Ekstrakty eterowe kilkakrotnie myje się wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje eter. Wydajność surowego cyjanku 2-(3-bromofenylo)benzylu wynosi 49,6 g; produkt jest olejem, który bezpośrednio poddaje się hydrolizie.

Etap 5. Kwas 2-(3-bromofenylo)fenylooctowy. 49,6 g surowego cyjanku 2-(3-bromofenylo)benzylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie z 650 cm³ 20% wodnego roztworu NaOH i 650 cm³ denaturowanego alkoholu w ciągu 3 godzin, po czym roztwór zatęże się i oddziela sól sodową kwasu. Mieszaninę rozcieńcza się do 3 litrów wodą i zakwasza stężonym HCl. Wolny kwas wytrąca się i odsącza. Wydajność surowego kwasu 2-(3-bromofenylo)fenylooctowego wynosi 49,3 g (93,5%), stosuje się go bezpośrednio w następnym etapie.

Etap 6. 3-bromo-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenz [b,f] tiepina.

49,3 g (0,1526 mola) surowego kwasu 2-(3-bromofenylo)fenylooctowego i 50 cm³ chlorku tionylu razem ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 10 minut. Nadmiar chlorku tionylu odparowuje się i pozostały olej rozpuszcza w 1,2-dwuchloroetanem, po czym mieszaninę znów się odparowuje do usunięcia ostatnich śladów chlorku tionylu.

Oleisty chlorek kwasowy rozpuszcza się w 400 cm³ 1,2-dwuchloroocetanu, po czym 22,4 g chlorku glinu (nadmiar 10%) dodaje się porcjami. Reakcja jest lekko egzotermiczna, ale chłodzenie jest zbędne. Reakcję prowadzi się 40 mm, po czym mieszaninę wylewa się na lód. Frakcję organiczną zbiera się i wodną frakcję ekstrahuje się 3-krotnie chloroformem.

Połączone fazy organiczne myje się wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odpędza rozpuszczalnik do suchości. Stałą pozostałość rozciera się z eterem i odsącza, następnie rozciera z metanolem i odsącza. Wydajność surowego produktu wynosi 34,8 g (74,8%).

Etap 7. 3-bromo-10,11-dwuwodoro-11-hydroksydwubenz [b,f] tiepina.

17 g 3-bromo-10, 11-dwuwodoro-11-keto-dwubenz [b,f] tiepiny (0,056 mola) rozpuszcza się w mieszaninie 150 cm³ DMF i 150 cm³ absolutnego alkoholu. Dodaje się 1,7 g bromowodoru sodu (0,045 mola) i mieszaninę miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Etanol odparowuje się, a pozostały roztwór w DMF rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem 3-krotnie. Ekstrakty eterowe przemywa się kilkakrotnie wodą, suszy się i odparowuje do gęstego oleju. Otrzymuje się ilościową wydajność alkoholu.

Etap 8. 3-bromodwubenz [b,f] tiepina.

17 g 3-bromo-11-hydroksy-10,11-dwuwodorodwubenz [b,f] tiepiny rozpuszcza się w 600 cm³ benzenu dodaje się 1 g kwasu p-toluenosulfonowego i całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, usuwa-

jąc wodę, w ciągu 2 godzin. Roztwór chłodzi się i przemywa wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą, suszy i odpędza rozpuszczalnik do uzyskania stałej pozostałości. Otrzymuje się 16 g 3-bromodwubenz [b,f] tiepiny.

Etap 9. 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepina.

Mieszaninę 15,4 g 3-bromodwubenz [b,f] tiepiny i 7,16 g cyjanku miedziawego (nadmiar 50%) w 100 cm DMF ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 10 godzin. Ciemną mieszaninę chłodzi się do 10°C i wlewa na 500 cm³ 20% wodnego roztworu HCl. Stałe części odsącza się i dobrze przemywa wodą, po czym rozpuszcza się w chloroformie. Roztwór odsącza się przez celit, usuwając nierozpuszczalne sole miedziawe następnie odparowuje się do suchej pozostałości. Chromatografia na żelu krzemionkowym, eluent-benzen, daje 7,3 g czystej 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepiny w postaci żółtego stałego osadu, o temperaturze topnienia 108—110°C. Wydajność 58,3%.

Etap 10. Kwas dwubenz [b,f] tiepinokarboksylowy-3.

2,0 g 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 25 cm³ stężonego HCl i 25 cm³ lodowatego kwasu octowego w ciągu 19 godzin. Kwas oddziela się od gorącego roztworu. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńcza się wodą i lekkie żółte ciało stałe odsącza się i przemywa dobrze wodą. Wydajność kwasu dwubenz [b,f] tiepinokarboksylowego wynosi 2,07 g (95,8%), temperatura topnienia 251°C—254°C.

Obliczono: C 70.85; H 3.95; S 12.61
Znaleziono: C 71.05; H 3.88; S 12.35.

Przykład II.

Etap 1. 5-tlenek 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepiny.

5 g 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepiny (0,021 mola) rozpuszcza się w 300 cm³ chlorku metylenu i porcjami dodaje się 3,45 g kwasu m-chloronadbenzoesowego (0,020 mola). Roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, następnie dodaje się nadmiar wodorotlenku wapnia. Mieszaninę miesza się parę minut, sączy przez celit, przesącza odparowuje, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym, elując 50:50 mieszaninę chloroformu i benzenu. Odzyskuje się małe ilości wyjściowego materiału, zaś wydajność sulfotlenku wynosi 4,92 g (92%) lekkiego żółtego ciała stałego o temperaturze topnienia 220—222°C.

Etap 2. 5-tlenek kwasu dwubenz [b,f] tiepinokarboksylowego-3 925 mg 5-tlenku 3-cyjanodwubenz [b,f] tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3½ godziny w mieszaninie 60 cm³ 10% wodnego roztworu NaOH i 60 cm³ denaturowanego alkoholu. Mieszaninę rozcieńcza się ½ litrem wody i zakwasza stężonym HCl. Wytrącony kwas odsącza się i suszy. Wydajność białego 5-tlenku kwasu dwubenz [b,f] tiepinokarboksylowego-3 wynosi 965 mg (97%), temperatura topnienia z rozkładem: 249°C.

Obliczono: C 66.75; H 3.73; S 11.86
Znaleziono: C 66.75; H 3.62; S 11.67.

Przykład III.

Etap 1. 5,5-dwutlenek 3-cyjanodwubenzo [b,f] ciepiny 5,4 g 3-cyjanodwubenzo [b,f] ciepiny (0,023 mola) rozpuszcza się w 300 cm³ chlorku metylenu i dodaje porcjami 15,87 g kwasu m-chloronadbenzoowego 0,092 mola). Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej 1 godziny, po czym dodaje nadmiar Ca(OH)₂. Mieszaninę odsącza się przez celit i przesącz odparowuje się do suchości, otrzymując żółtą, stałą substancję, która rozciera się z benzenem i odsącza, otrzymując 5,46 g (89%) sulfonu o temperaturze topnienia 229—231°C.

Etap 2. 5,5-dwutlenek kwasu dwubenzo [b,f] ciepiniokarboksyłowego-3.

13,6 g 5,5-dwutlenku 3-cyjanodwubenzo [b,f]-ciepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2,5 godziny w mieszaninie 20 cm³ 10% wodnego roztworu NaOH i 20 cm³ etanolu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą i zakwasza stężonym HCl. Kwas wytrąca się jako białe ciało stałe, o temperaturze topnienia 268—270°C, w ilości 1,38 g (94,6%).

Obliczono: C 62,93; H 3,52; S 11,20

Znaleziono: C 62,72; H 3,58; S 10,91.

Przykład IV.

Etap 1. 5-tlenek 3-cyano-10,11-dwuwodoro-11-karbo-dwubenzo [b, f] ciepiny.

1,63 g 3-cyano-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo [b, f] ciepiny rozpuszcza się w 100 cm³ chlorku metylenu, dodaje się 1,12 g kwasu m-chloronadbenzoowego i roztwór miesza się 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się chlorkiem metylenu, dodaje się nadmiar Co(OH)₂, w proszku, miesza się 5 minut i sączy przez celit. Przesącz organiczny odparowuje się do suchości, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym i eluuje mieszaniną benzen: chloroform (1:1), otrzymując 937 mg (54%) żądanego czystego sulfotlenku o temperaturze topnienia 219—221°C.

Etap 2. 5-tlenek kwasu 10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo [b, f] ciepiniokarboksyłowego.

780 mg 5-tlenku 3-cyano-10,11-dwuwodoro-11-ketodwubenzo [b, f] ciepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 4 godziny w mieszaninie z 50 cm³ 10% wodnego NaOH i 50 cm³ etanolu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, zakwasza się HCl i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w piecu w 70°C. Stały produkt rekrytalizuje się z mieszaniny DMF i metanolu, otrzymując 360 mg czystego kwasu o temperaturze topnienia 273°C (rozkład).

Obliczono: C 62,93; H 3,52; S 11,20

Znaleziono: C 62,86; H 3,77; S 11,13.

Przykład V.

Etap 1. Kwas 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrobenzoowy.

Mieszaninę 205 g 3-bromotiofenolu, 188 g KOH w 2 l wody, 205 g kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoowego, 6,5 g proszku miedzi ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2 godziny, sączy na gorąco, zakwasza HCl i odsącza stały osad, przemywa się go wodą

i suszy otrzymuje 301 g żądanego białego, stałego produktu o temperaturze topnienia 202—206°C.

Etap 2. Alkohol 2-(3-bromofenylotio)-5-nitrobenzylowy, wytworzony z wydajnością 83% jak w przykładzie I, etap 2. Temperatura topnienia 98—101°C.

Etap 3. Bromek 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrobenzylu. Wytworzony z wydajnością 96%, jak w przykładzie I, etap 3. Temperatura topnienia 80—82°C.

Etap 4. Cyjanek 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrobenzylu.

2,16 g bromku 2-(3-bromofenylotio)-5-nitrobenzylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 50 cm³ etanolu i 2,4 g cyjanekowej żywicy jonowymiennej w ciągu 1/2 godziny. Całość sączy się na gorąco i myje się żywicą octanu etylu. Połączone przesącze organiczne odparowuje się do suchości, otrzymując 1,85 g surowej pozostałości, którą chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Eluowanie benzenem daje 800 mg żądanego produktu.

Etap 5. Kwas 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrooctowy Cyjanek 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrobenzylu hydrolizuje się jak w przykładzie I, etap 5, temperatura topnienia 123—125°C.

Etap 6. 3-bromo-10,11-dwuwodoro-8-nitro-11-ketodwubenzo [b, f] ciepina.

Kwas 2-(3'-bromofenylotio)-5-nitrooctowy przekształca się w związek tytułowy z wydajnością 95%, jak w przykładzie I, etap 6, temperatura topnienia 242—245°C.

Etap 7. 3-bromo-10,11-dwuwodoro-11-hydroksy-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepina.

3-bromo-10,11-dwuwodoro-8-nitro-11-ketodwubenzo [b, f]-ciepinę redukuje się z 98% wydajnością, jak w przykładzie I etap 7.

Etap 8. 3-bromo-8-nitrobenzo [b, f] ciepina 3-bromo-10,11-dwuwodoro-11-hydroksy-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepinę odwadnia się jak w przykładzie I, etap 8. Wydajność 81%, temperatura topnienia 190—192°C.

Etap 9. 3-cyano-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepina 3-bromo-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepinę poddaje się reakcji cyjankiem miedziawym, jak w przykładzie I, etap 9. Wydajność 69,5%, temperatura topnienia 234—236°C.

Etap 10. Kwas 8-nitrodwubenzo [b, f] ciepiniokarboksyłowy-3.

3-cyano-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepinę hydroлізуje się, jak w przykładzie I, etap 10. Temperatura topnienia 304—306°C.

Obliczono: C 60,19 H 3,03 N 4,68 S 10,71

Znaleziono: C 59,68 H 3,08 N 4,57 S 10,75

Przykład VI.

Etap 1. 5,5-dwutlenek 3-cyano-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepiny.

2 g 3-cyano-8-nitrodwubenzo [b, f] ciepiny rozpuszcza się w 600 cm³ chloroformu i dodaje się 12 g kwasu m-chloronadbenzoowego. Roztwór miesza się 24 godziny. Dodaje się nadmiar Ca(OH)₂ w proszku, filtruje się przez celit, przesącz odparowuje do suchości, a pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Eluowanie 5% octanem etylu w benzenie daje 1,36 g (61%) czystego sulfonu.

Etap 2. 5,5-dwutlenek kwasu 8-nitrodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowego.

400 mg 5,5-dwutlenku 3-cyjano-8-nitrodwubenzo [b, f] tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 5 cm³ kwasu octowego i 5 cm³ 50% wodnego kwasu siarkowego przez 24 godziny. Całość chłodzi się, krystaliczny osad sączy się, myje wodą, suszy w 135°C pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 345 mg (81,2%) kwasu o temperaturze topnienia 310—312°C.

Obliczono: C 54,38 H 2,72 N 4,22 S 9,68

Znaleziono: C 54,31 2,97 N 4,24 S 9,69.

Przykład VII.

Etap 1. 8-amino-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepina.

5,6 g 3-cyjano-8-nitrodwubenzo [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 600 cm³ THF i dodaje się 27 g dwuwodzianu chlorku cynawego w 40 cm³ wody, a potem 100 cm³ stężonego HCl. Całość miesza się 24 godziny, wylewa na lód, wytrząsa z 20% NaOH. Warstwę organiczną oddziela się, zaś wodną zasadową warstwę wytrząsa raz jeszcze z THF.

Połączone ekstrakty organiczne suszy się, odpedza rozpuszczalnik do suchości, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym i eluuje 20% octanem etylu w benzenie, otrzymując 2,45 g czystej aminy o temperaturze topnienia 188—190°C.

Etap 2. Chlorowodorek kwasu 8-aminodwubenzo [b, f]-tiepinokarboksylowego.

850 mg 8-amino-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie z 20 cm³ kwasu octowego i 20 cm³ stężonego HCl przez 48 godzin. Zawieszona część stała odsącza się, przemywa małą ilością kwasu octowego, suszy przez noc pod zmniejszonym ciśnieniem w 70°C, otrzymując 600 mg związku o temperaturze topnienia 308—311°C.

Obliczono: C 58,92 H 3,95 N 4,58 Cl 11,59 S 10,48

Znaleziono: C 58,65 H 4,17 N 4,49 11,66 S 10,35

Przykład VIII.

Etap 1. 5,5-dwutlenek 8-amino-3-cyjanodwubenzo [b, f]-tiepiny.

875 mg 5,5-dwutlenku 3-cyjano-8-nitrodwubenzo [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 105 cm³ THF. Dodaje 15 cm³ stężonego HCl, potem 3,8 g dwuwodzianu chlorku cynawego i mieszaninę miesza się przez 24 godziny. Dodaje się roztwór 20% NaOH, wytrząsa się mieszaninę, oddziela się warstwę organiczną.

Fazę wodną ekstrahuje się raz octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje do suchości. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując 464 mg (58%) czystego związku aminowego o temperaturze topnienia 321—324°C.

Etap 2. Chlorowodorek 5,5-dwutlenku kwasu 8-aminodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowego.

41,5 mg 5,5-dwutlenku 8-amino-3-cyjanodwubenzo [b, f]-tiepiny zawieszają się w mieszaninie 15 cm³ stężonego HCl i 15 cm³ kwasu octowego i ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości, po-

zostałość zbiera się i suszy w 100°C pod ciśnieniem 66 Pa, otrzymując 454 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 280°C.

Obliczono: C 53,33 H 3,58 N 4,14 Cl 10,49 S 9,40

Znaleziono: 53,30 3,32 4,28 10,47 9,65

Przykład IX.

Etap 1. 8-chloro-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepina.

1 g 8-amino-3-cyjanodwubenzotiepiny zawieszają się w 16 cm³ stężonego HCl i 5 cm³ wody. Zawieszoną utrzymuje się w temperaturze między 0 i 5°C dodaje się powoli 300 mg azotynu sodu w 2 cm³ zimnej wody. Całość miesza się 1/2 godziny, po czym powoli dodaje się mieszaninę 400 mg chlorku miedziawego i 700 mg dwuwodzianu chlorku miedziowego. Po zakończeniu wydzielania się azotu, mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej 20 minut, dodaje wodę i mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje do suchości, otrzymując 995 mg (92%) pochodnej chlorowej o temperaturze topnienia 207—210°C.

Etap 2. Kwas 8-chlorodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowy-3.

550 mg 8-chloro-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 16 godzin razem z 15 cm³ kwasu octowego i 15 cm³ 50% wodnego kwasu siarkowego. Całość chłodzi się, produkt sączy się, myje wodą i suszy otrzymując 485 mg (82%) czystego kwasu o temperaturze topnienia 302—304°C.

Obliczono: C 62,39 H 3,14 Cl 12,27 S 11,10

Znaleziono: 62,48 3,06 12,01 10,89.

Przykład X.

Etap 1. 5,5-dwutlenek 8-chloro-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepiny.

400 mg 8-chloro-3-cyjanodwubenzo [b, f] tiepiny rozpuszcza się w 30 cm³ chloroformu i dodaje 2 g kwasu m-chloronadbenzoesowego i mieszaninę miesza się 24 godziny. Dodaje się 5 g (Ca/OH)₂ i mieszaninę miesza się 5 minut i sączy przez celit. Organiczny przesącz odparowuje się do suchości, a pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i eluuje się mieszaniną 5% octanu etylu/benzen, otrzymując 339 mg (76%) czystego sulfonu o temperaturze topnienia 228—230°C.

Etap 2. 5,5-dwutlenek kwasu 8-chlorodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowego.

320 mg 5,5-dwutlenku 8-chloro-3-cyjanodwubenzo [b, f]-tiepiny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną razem z 10 cm³ kwasu octowego i 10 cm³ 50% wodnego kwasu siarkowego. Całość chłodzi się, sączy krystaliczny produkt, myje wodą i suszy w 70°C, pod ciśnieniem 66 Pa uzyskując 289 mg (82% czystego kwasu, temperatura topnienia 276—278°C.

Obliczono: C 56,17 H 2,82 Cl 11,05 S 9,99

Znaleziono: 56,19 3,09 10,82 9,82

Przykład XI.

Etap 1. 8-acetylo-3-cyjano-10,11-dwuwodnorodwubenzo [b, f] tiepina. Dodaje się 125,5 g (0,94) mola

chlorku glinu i 47,9 g (0,47 mola) bezwodnika octowego do 1,01 dwuchloroetanu. Miesza się w temperaturze pokojowej 10 minut. Dodaje się 14 g (0,058 mola) 3-cyano-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny, porcjami. Miesza się w temperaturze pokojowej 4 godzin. Wylewa się całość na lód i ekstrahuje do octanu etylu, przemywa wodą, suszy nad Na_2SO_4 , sący i odparowuje do suchości, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 138—141°C.

Etap 2. Kwas 8-acetylo-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowy-3.

Dodaje się 8,5 g nitylu z etapu 1 do mieszaniny 220 ml lodowatego kwasu octowego i 220 ml 50% kwasu siarkowego. Ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez noc. Chłodzi się do temperatury pokojowej i odsącza części stałe, które rekrystalizuje się z kwasu octowego, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 230—232°C.

Przykład XII. 5,5-dwutlenek 8-acetylo-3-cyano-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny.

Rozpuszcza się 2,5 g 8-acetylo-3-cyano-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny w 200 cm^3 chlorku metylenu i dodaje się 6,0 g kwasu m-chloronadbenzoesowego. Miesza się w temperaturze pokojowej przez noc. Dodaje się 12,0 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ i sący przez celit. Odparowuje się do suchości, otrzymując 2,58 g produktu (92,5%).

Przykład XIII. 5,5-dwutlenek kwasu 8-acetylo-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepinokarboksylowego-3.

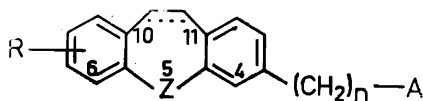
Zawiesza się 2,2 g 5,5-dwutlenku 8-acetylo-3-cyano-10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] tiepiny o 60 ml kwasu octowego i 60 ml 50% kwasu siarkowego. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu 6 godzin, chłodzi się do temperatury pokojowej, odparowuje kwas octowy, rozcieńcza wodą i odsącza stały osad, który myje się wodą i suszy na powietrzu. Stały osad zawiesza się w eterze (200 ml), miesza się w temperaturze pokojowej

i sący otrzymując produkt o temperaturze topnienia 219—221°C.

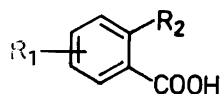
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 7- i 8-R-dwubenzo [b, f] tiepiny lub jej farmaceutycznie dopuszczalnych soli o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4, Z oznacza grupę tio, sulfinyłową lub sulfonyłową, R oznacza atom wodoru, atom chlorowca taki, jak atom chlorku, bromu, fluoru lub jodu, grupę aminową, grupę alkilową o 1—4 atomach C, grupę alkanoilową o 1—4 atomach C, grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—4 atomach C, grupę tiolową, grupę alkilotio o 1—4 atomach C, grupę alkilosulfinyłową o 1—4 atomach C, grupę alkilosulfonyłową o 1—4 atomach C, grupę trójfluorometyłową, trójfluorometylotio, cyjanową, karboksyłową, nitrową, alkilową o 1—4 atomach C lub dwualkiloaminową, A oznacza grupę karboksyłową, zaś linia przerywana oznacza albo wiązanie olefinowe, albo wysyczone wiązanie w pozycjach 10, 11, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 10, w którym R, Z i n mają wyżej podane znaczenie, za pomocą kwasu lub zasady.

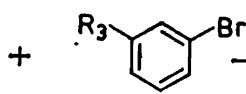
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 7- i 8-R-dwubenzo [b, f] tiepiny lub jej farmaceutycznie dopuszczalnych soli o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę 0, Z oznacza grupę tio, sulfinyłową lub sulfonyłową, R oznacza atom wodoru, atom chloru, bromu, grupę nitrową, grupę aminową, grupę alkilową o 1—4 atomach C, grupę alkanoilową o 1—4 atomach C, grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—4 atomach C, grupę tiolową, grupę alkilosulfinyłową o 1—4 atomach C, grupę alkilosulfonyłową o 1—4 atomach C, A oznacza grupę karboksyłową, zaś linia przerywana oznacza albo wiązanie olefinowe albo wysyczone wiązanie w pozycjach 10, 11, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 10, w którym R, Z i n mają wyżej podane znaczenie, za pomocą kwasu lub zasady.



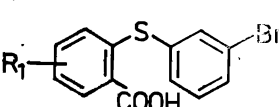
WZÓR 1



WZÓR 2

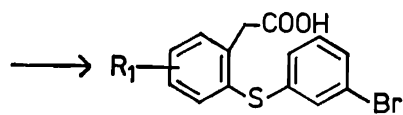
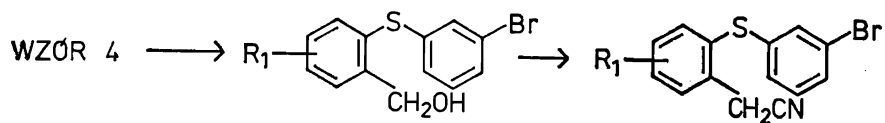


WZÓR 3



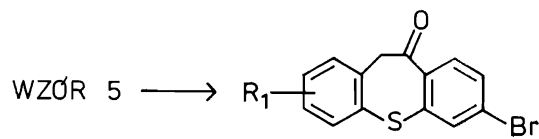
WZÓR 4

SCHEMAT 1



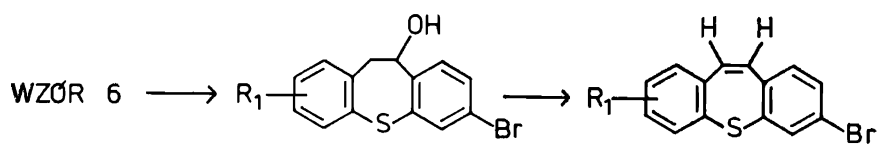
WZÓR 5

SCHEMAT 2



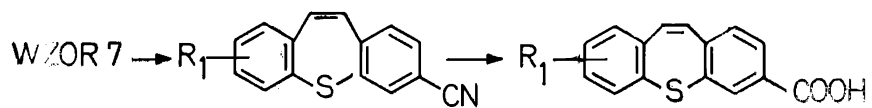
WZÓR 6

SCHEMAT 3



WZÓR 7

SCHEMAT 4



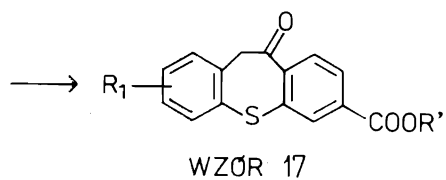
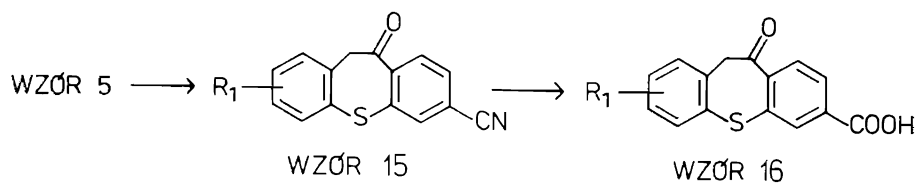
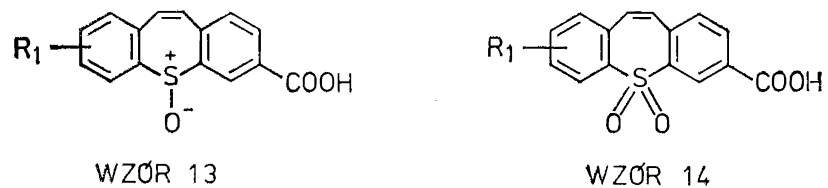
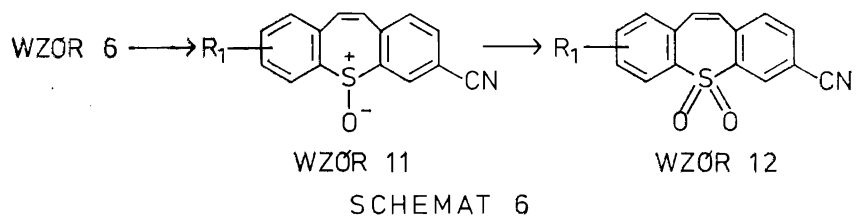
WZÓR 8

WZÓR 9

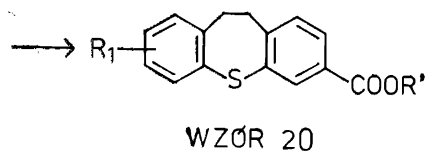
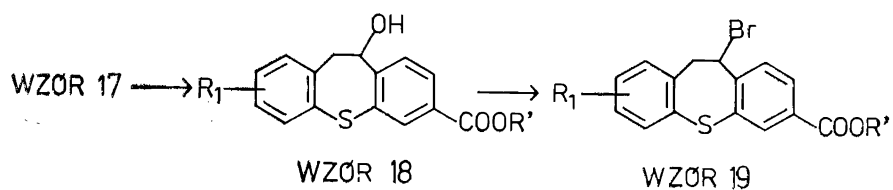
SCHEMAT 5



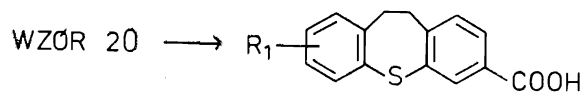
WZÓR 10



SCHEMAT 7

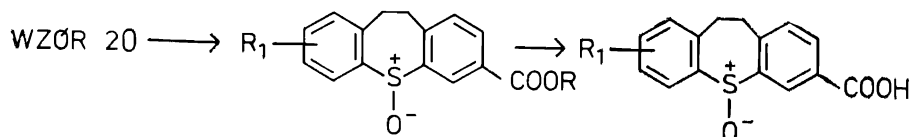


SCHEMAT 6



WZÓR 21

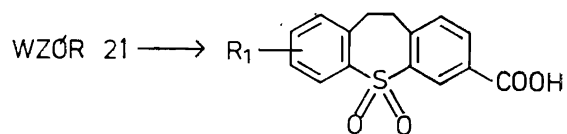
SCHEMAT 9



WZÓR 22

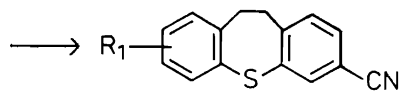
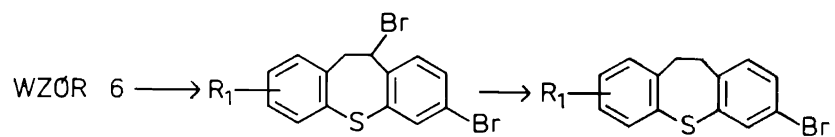
WZÓR 23

SCHEMAT 10



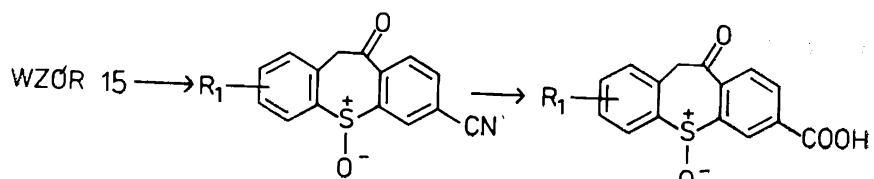
WZÓR 24

SCHEMAT 11



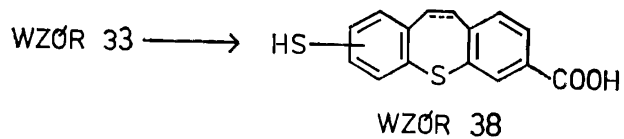
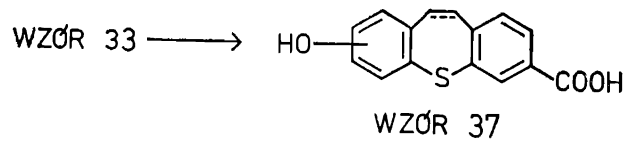
WZÓR 25

SCHEMAT 12

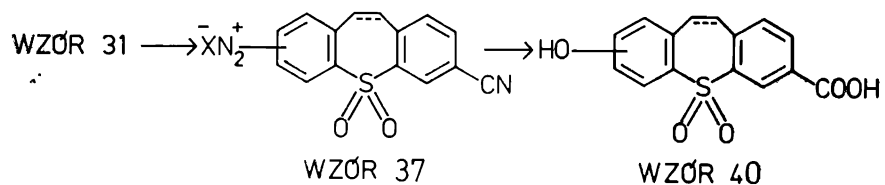


WZÓR 26

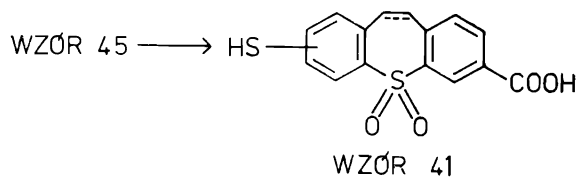
SCHEMAT 13



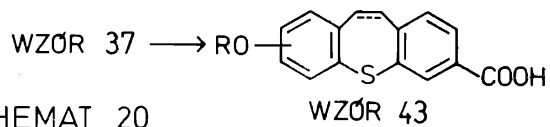
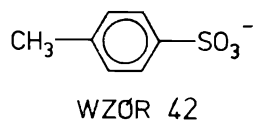
SCHEMAT 17



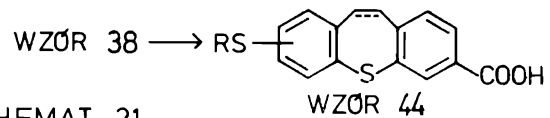
SCHEMAT 18



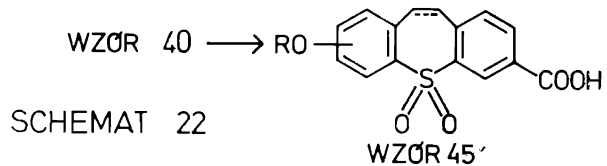
SCHEMAT 19



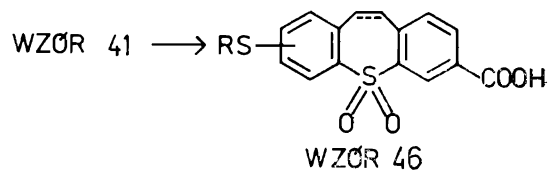
SCHEMAT 20



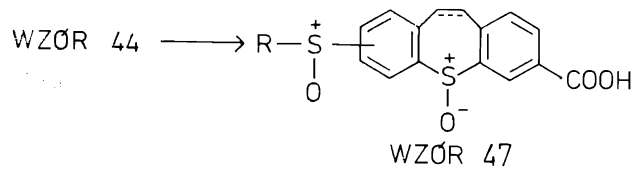
SCHEMAT 21



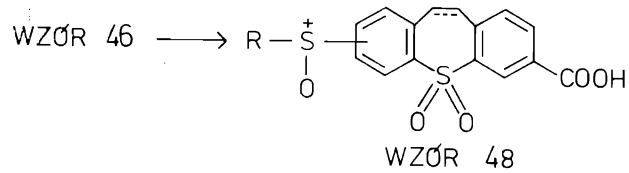
SCHEMAT 22



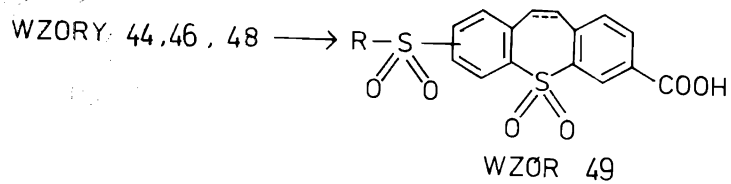
SCHEMAT 23



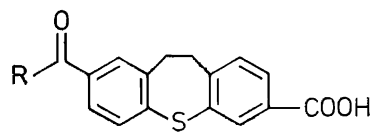
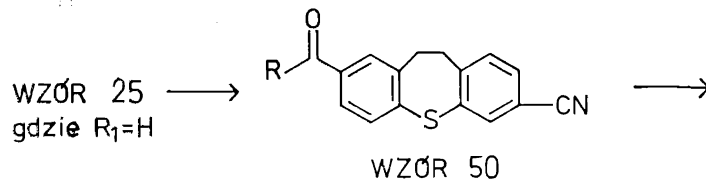
SCHEMAT 24



SCHEMAT 25

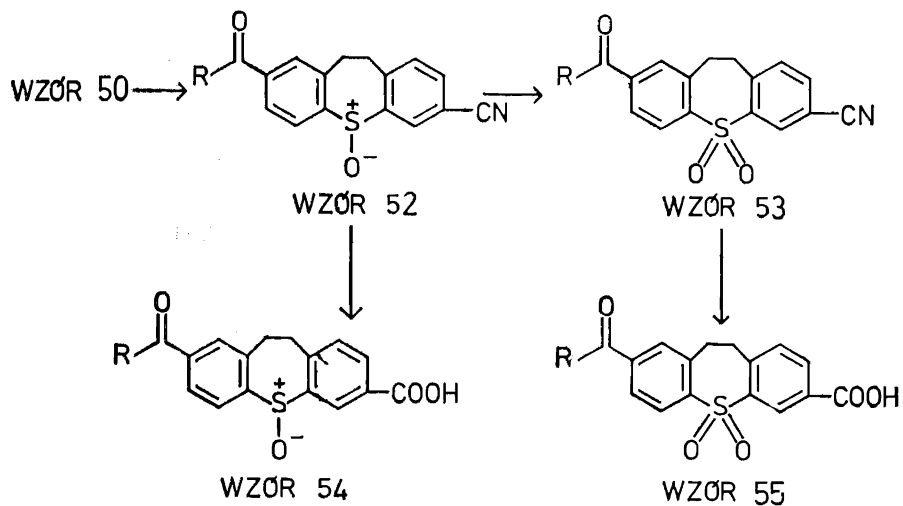


SCHEMAT 26

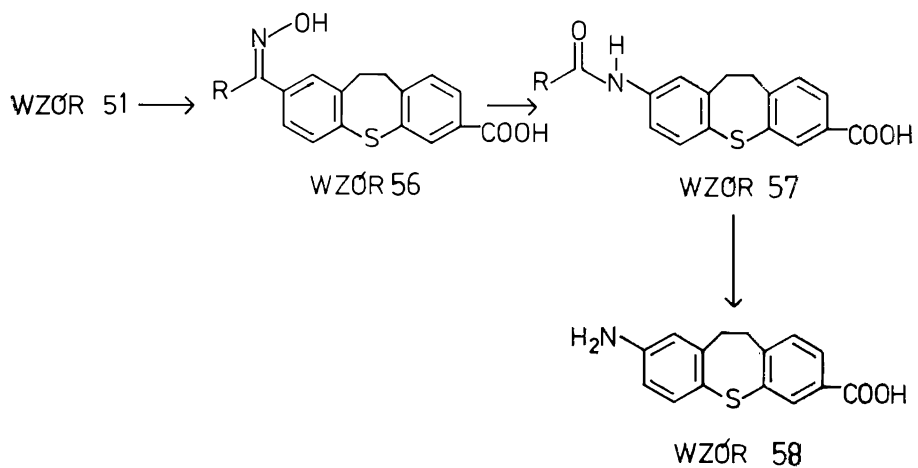


WZÓR 51

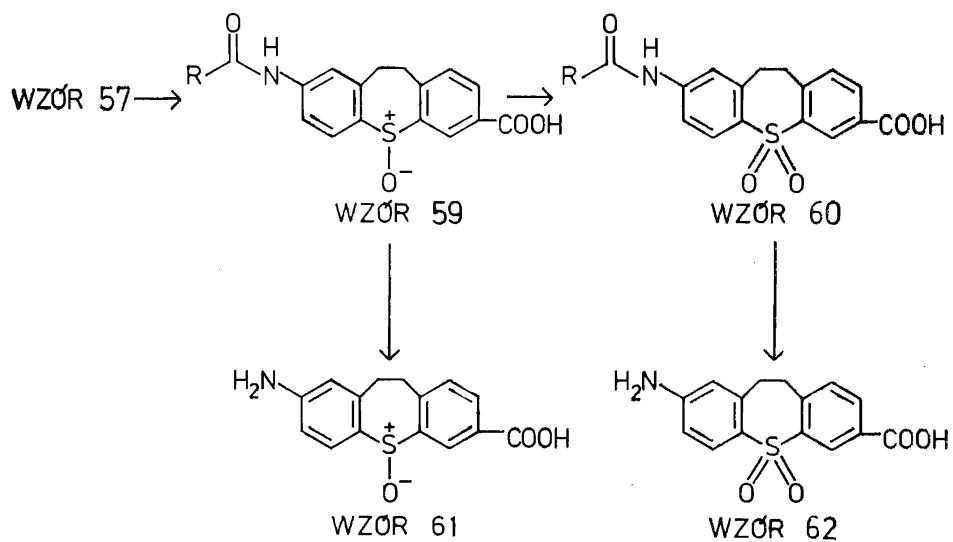
SCHEMAT 27



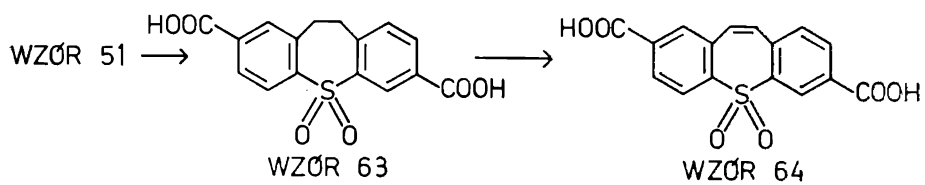
SCHEMAT 28



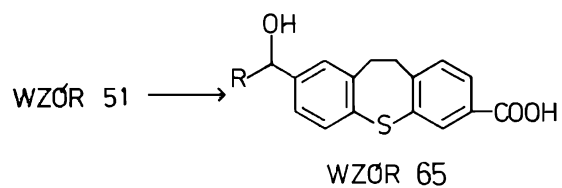
SCHEMAT 29



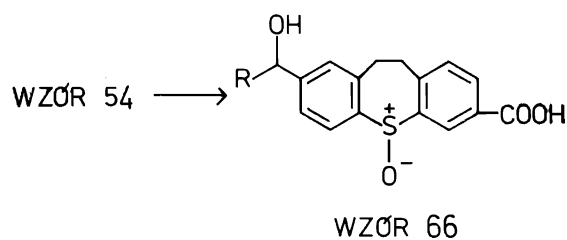
SCHEMAT 30



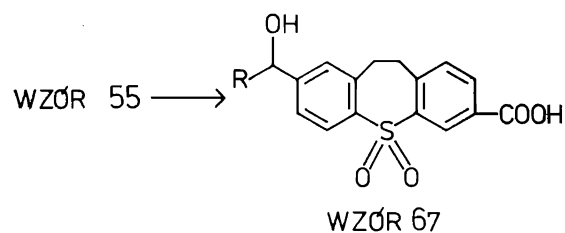
SCHEMAT 31



SCHEMAT 32



SCHEMAT 33



SCHEMAT 34

Cena 100 zł