



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 17.02.76 (P. 197897)

Pierwszeństwo: 18.02.75 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

Int. Cl.<sup>8</sup>  
C07D 337/12

CZYTELNIA

Urząd Patentowy

ul. Rezerwy 11 (Warszawa)

Tworca wynalazku:

Uprawniony z patentu: Syntex (USA) Inc., Palo Alto (Stany Zjednoczone Ameryki)

### Sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo [b,e] tiepinonów-11

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinonów-11 o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, w tym też racematu (dl) i izomerów (d) i (l), gdy R' oznacza rodnik metylowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza przeciwapalenicowe, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Znane są związki o wzorze 2, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, np. metylowe, etylowe, propylowe i izopropylowe, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższy rodnik alkilowy, a Y oznacza atom tlenu, grupę —CH<sub>2</sub>S— albo grupę o wzorze —N—R<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, jak również sole tych związków, w tym również kwas 11-keto-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinyno-2-octowy.

Z opisu patentowego RFN nr 2442060 znane są związki oksepinowe o wzorze 3, w którym X oznacza grupę =C=O, =CHCl, =CH<sub>2</sub> lub =CHOR<sup>1</sup>, Y oznacza rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla albo atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową, n oznacza liczbę całkowitą, 0, 1, 2 lub 3, Z oznacza grupę —COOR<sup>5</sup>, —CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, —CONR<sub>2</sub><sup>5</sup> lub —CONHOR<sup>5</sup>, a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla.

2

Pewne związki oksepinowe są także znane z belgijskiego opisu patentowego nr 818055.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwapalenicowe wyraźnie silniejsze niż najbardziej zbliżone do nich budową związki znane, a mianowicie kwas 11-keto-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinyno-2-octowy i kwas 11-keto-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinyno-2-propionowy, jak to wykazano poniżej w próbie z łapą szczura.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że sól o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom jednowartościowego metalu lub równoważną część atomu metalu wielowartościowego albo czwartorzędową grupę amoniową, poddaje się działaniu kwasu, korzystnie kwasu nieorganicznego, np. kwasu solnego lub kwasu siarkowego, w temperaturze od około 0°C do około 30°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Mieszaniny izomerów związków o wzorze 1, w którym R' oznacza rodnik metylowy, rozdziela się znanymi sposobami.

Związki o wzorze 4 są związkami nowymi i wytwarza się je drogą wielostadiowego procesu, którego przebieg przedstawia schemat 1.

Nitrotereftalan dwuizopropylu o wzorze 6 wytwarza się przez estyfikację kwasu nitrotereftalowego o wzorze 5 izopropanolem w obecności chlorowodoru, w temperaturze od około 25°C do

temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 48—200 godzin, przy czym izopropanol służy równocześnie za rozpuszczalnik. Zwykle korzystnie prowadzi się reakcję w ciągu 48—96 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Nitrotereftalan dwuizopropylu traktuje się następnie benzylomerkaptanem i wodorkiem sodowym w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. dwumetyloformamidu, sulfotlenku dwumetylu itp. w temperaturze od około  $-40^{\circ}\text{C}$  do około  $50^{\circ}\text{C}$ , korzystnie od  $-35^{\circ}\text{C}$  do około  $20^{\circ}\text{C}$ , w ciągu 1—10 godzin, zwłaszcza 2—3 godzin, otrzymując benzylotiereftalan dwuizopropylu o wzorze 7, który poddaje się hydrolizie, otrzymując kwas benzylotiereftalowy o wzorze 8. Hydrolizę prowadzi się działając zasadą, np. wodorotlenkiem potasowym lub sodowym w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu, etanolu lub propanolu, w temperaturze od około  $10^{\circ}\text{C}$  do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1—12 godzin. Korzystnie stosuje się wodorotlenek potasowy w roztworze wodnometanolewym, w temperaturze wrzenia mieszaniny. Otrzymany kwas benzylotiereftalowy przeprowadza się w chlorek tego kwasu o wzorze 9, działając chlorkiem tionylu w temperaturze od około  $25^{\circ}\text{C}$  do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1—6 godzin, korzystnie w temperaturze wrzenia.

Chlorek kwasu benzylotiereftalowego poddaje się procesowi cyklizacji, otrzymując chlorek 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e] - tiepinono - 11-karbonylu-3 o wzorze 10. Cyklizację tę prowadzi się działając nitrometanem i chlorkiem glinowym w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. chlorku metylenu, dwusiarczku węgla lub o-dwuchlorobenzenu, w temperaturze  $15-35^{\circ}\text{C}$ , w ciągu 0,5—24 godzin, korzystnie w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$  w ciągu 4—12 godzin, w środowisku chlorku metylenu.

Związek o wzorze 10 przeprowadza się w 3-dwuzoacetylo - 6-11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon - 11 o wzorze 11 działając dwuazometanem w organicznym rozpuszczalniku, np. w chlorku metylenu, eterze lub czterochlorku węgla, albo w mieszaninie tych rozpuszczalników, w temperaturze od około  $-20^{\circ}\text{C}$  do około  $10^{\circ}\text{C}$ , w ciągu 0,25—12 godzin, a korzystnie w temperaturze  $-5^{\circ}\text{C}$  do  $5^{\circ}\text{C}$  w ciągu 15—60 minut.

Związek o wzorze 11 przeprowadza się w ester metylowy kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3-octowego o wzorze 12 przez mieszanie z metanolem w temperaturze od około  $50^{\circ}\text{C}$  do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, dodając porcjami sól srebra, np. benzoesan srebra, rozpuszczony lub zmieszany w rozpuszczalniku, np. w metanolu lub trójetyloaminie. Ester o wzorze 12 przeprowadza się w związek o wzorze 4 znanymi sposobami. Na schemacie 1 w związku o wzorze 4 R' oznacza atom wodoru, a R ma wyżej podane znaczenie.

Jeżeli chlorek 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11, karbonylu-3 o wzorze 10 poddaje się reakcji nie z dwuazometanem, lecz z dwuazoetanem,

w rozpuszczalniku takim jak eter, chlorek metylenu, czterochlorek węgla, itp., w temperaturze od około  $-30^{\circ}\text{C}$  do  $-10^{\circ}\text{C}$ , to otrzymuje się 3-( $\alpha$ -dwoazopropionylo)-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11 o wzorze 13. Korzystnie stosuje się roztwór eterowy dwuazoetanu w temperaturze od około  $-25^{\circ}\text{C}$  do około  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Związek o wzorze 13 poddaje się przegrupowaniu, otrzymując ester benzylowy kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o wzorze 14. Reakcję tę prowadzi się działając alkoholem o wysokiej temperaturze wrzenia, np. alkoholem benzylowym, w obecności organicznej aminy, np. kolidyny, chinoliny lub dwuetyloaminy, w temperaturze od około 160 do około  $190^{\circ}\text{C}$ , w ciągu około 1—60 minut, korzystnie w temperaturze  $170-175^{\circ}\text{C}$ , w ciągu 2—30 minut.

W celu otrzymania soli kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon - 11-ylo-3)-propionowego w stanie czystym, związek o wzorze 14 najpierw poddaje się zasadowej hydrolizie, jak to opisano wyżej w odniesieniu do wytwarzania związków o wzorze 8 ze związków o wzorze 7, a następnie działa się dwucykloheksyloaminą, otrzymując ester dwucykloheksyloamoniowy kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o wzorze 15. Ester ten przeprowadza się w związek o wzorze 16, działając kwaśną solą lub mocnym kwasem np. wodorosiarczanem sodowym, kwasem solnym lub kwasem siarkowym, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu, eter, benzen itp. w temperaturze od około  $0^{\circ}\text{C}$  do około  $50^{\circ}\text{C}$ , w ciągu około 1—60 minut, korzystnie w temperaturze  $20-25^{\circ}\text{C}$  w ciągu 1—15 minut.

Jak podano na schemacie 2, związki o wzorze 4, w którym R' oznacza rodnik metylowy, można wytwarzać ze związków o wzorze 4, w którym R' oznacza atom wodoru. W tym celu, związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru traktuje się wodorkiem metalu alkalicznego, amidkiem lub dwualkalamidkiem metalu alkalicznego itp., np. wodorkiem sodowym, dwuizopropylamidkiem litu lub dwumetyloamidkiem sodu, w obecności polarnego rozpuszczalnika nieprotonowego, np. N,N-dwumetyloacetamidu, dwumetyloformamidu, sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, sulfotlenku dwumetylu, sulfolanu itp. w temperaturze około  $10-60^{\circ}\text{C}$ , a następnie traktuje się halogenkiem metylu, np. jodkiem metylu lub siarczanem dwualkylowym, np. siarczanem dwumetylu, w temperaturze od około  $-15^{\circ}\text{C}$  do około  $60^{\circ}\text{C}$ , w ciągu około 5—60 minut.

Wytworzone sole o wzorze 4 wyosobnia się zwykłymi sposobami, np. odparowując mieszaninę reakcyjną do sucha, po czym produkt można oczyszczać dalej znanymi sposobami.

Związki o wzorze 1 są użyteczne jako środki przeciwzapalne, inhibitory skurczenia się płytek krwi, środki fibrynolityczne i rozluźniające mięśnie gładkie, toteż mogą być stosowane w farmakologii do tych celów jako środki zapobiegawcze i lecznicze. Wywierają one działanie przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe i mogą być uży-

teczne przy zwalczaniu stanów zapalnych w szkieletowym układzie mięśniowym, stawach szkieletowych i innych tkankach, np. przy leczeniu schorzeń takich jak gościec, wstrząśnienie, rozerwanie, artretyzm, złamania kości, stany pourazowe i dna. W przypadkach, w których schorzenia te obejmują również stany bólowe i gorączkowe połączone z zapaleniem, związki te przynoszą ulgę nie tylko w tych stanach, ale i przeciwdziałają zapaleniu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się w postaci odpowiednich preparatów farmaceutycznych w dowolny, znany sposób, w jaki stosuje się znane środki przeciwko zapaleniom, środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Można więc stosować np. podawanie doustne, pozajelitowe lub miejscowe i preparaty te mogą być stałe, półstałe lub ciekłe, np. w postaci tabletek, czopków, pigulek, kapsułek, proszków, cieczy, zawiesin, kremów, płynów do przemywania, maści itp. Korzystnie stosuje się je w postaci jednostkowych dawek umożliwiających dokładne dozowanie. Preparaty te oprócz substancji czynnej wytwarzanej sposobem według wynalazku zawierają zwykle nośniki lub rozcieńczalniki farmakologiczne, a poza tym mogą zawierać inne dodatki stosowane w środkach leczniczych.

Korzystnie preparaty te podaje się doustnie, przy czym dawka dzienna zależy od nasilenia schorzenia, ale zwykle wynosi 0,05—10 mg związku wytwarzanego sposobem według wynalazku na 1 kg masy ciała, zaś przeważnie 0,25—3 mg/kg. Preparaty do podawania doustnego wytwarza się stosując znane rozcieńczalniki i dodatki takie jak mannit, laktoza, skrobie, stearynian magnezu, sacharyna, talk, celuloza, glikoza, sacharoza, węglan magnezu itp. Preparaty te mają postać roztworów, zawiesin, tabletek, kapsułek, proszków lub środków o opóźnionym działaniu.

Związki o wzorze 1 działają również rozluźniająco na gładkie mięśnie macicy, toteż są użyteczne przy utrzymywaniu ciąży ciężarnych ssaków aż do chwili, która z medycznego punktu widzenia jest korzystna dla matki i/albo płodu. Oczywiście jednak, w pewnych okolicznościach, np. gdy poród już się rozpoczął, to jest matka odczuwa skurcze macicy, podawanie tych związków może nie spowodować utrzymania stanu ciąży w ciągu dłuższego okresu czasu. W takich przypadkach ciąża będzie najprawdopodobniej nieco tylko „przedłużona” co może być korzystne dla matki i/albo płodu.

Związki te stosuje się zwłaszcza jako środki opóźniające rozpoczęcie porodu. Określenie to obejmuje opóźnianie rozpoczęcia porodu przez podanie tych związków w jakimkolwiek czasie przed rozpoczęciem się skurczów mięśni macicy, a więc obejmuje zapobieganie poronieniu we wczesnym okresie ciąży, to jest zanim płód stanie się zdolnym do życia, jak również opóźnienia przedwczesnego porodu, to jest w późniejszym okresie ciąży, gdy płód jest już zdolny do życia. W obu przypadkach związki te stanowią środki zapobiegawcze, a nadają się zwłaszcza dla kobiet, które miały już samorzutne poronienia lub porody przedwczesne. Podawanie tych związków jest wskazane również wtedy,

gdy są kliniczne objawy, że ciąża może zakończyć się przedwcześnie.

W odniesieniu do zwierząt związki te mogą być wykorzystywane w celu synchronizowania porodów w grupie zwierząt lub w celu opóźnienia porodu tak, aby mógł on się odbyć w bardziej dogodnym czasie i/albo miejscu.

Określenie „opóźnienie porodu” obejmuje również opóźnienie spowodowane podawaniem związków wytworzonych sposobem według wynalazku już po wystąpieniu skurczów macicy. Związki te mogą powodować zmniejszenie nasilenia i/lub czasu trwania skurczów (opóźnienie aktu porodu) albo całkowite ustanie skurczów. W obu przypadkach następuje przedłużenie okresu ciąży, aczkolwiek zależnie od okoliczności efekt może być mniejszy lub większy. Związki te mogą więc być stosowane w celu zapobiegania samorzutnemu poronieniu, ułatwienia porodu i uczynienia go mniej bolesnym dla matki albo w celu przesunięcia porodu w czasie i/albo miejscu. Oczywiście, przy podawaniu tych związków należy kierować się wskazaniem lekarzy tak, aby osiągnąć największą korzyść dla matki i płodu, a nie spowodować zabicia płodu w macicy. Związki te podaje się ciężarnym ssakom znanymi sposobami, przy czym można je podawać same lub z innymi substancjami, takimi jak znane nośniki i dodatki.

Związki te lub preparaty można podawać doustnie lub pozajelitowo, w postaci stałej, półciekłej, lub ciekłej, np. w postaci tabletek do stosowania doustnego, tabletek, czopków i pigulek umieszczonych w pochwie lub macicy, albo w postaci roztworów lub zawiesin. Jako nośniki stałe stosuje się znane nośniki, takie jak mannit, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, sacharyna, talk, celuloza, glikoza, sacharoza, węglan magnezu, itp. Czopki można wytwarzać stosując jako nośnik ciekłe polialkilenowe, np. glikol polipropylenowy. Ciekłe preparaty wytwarza się stosując takie nośniki, jak np. woda, solanka, uwodniona dekstroza, gliceryna i etanol. W razie potrzeby można stosować dodatek substancji zwilżających, emulgatorów, substancji buforowych, np. octanu sodu, monolaurynianu sorbitu, oleinianu trójetanolaminy itp. Preparaty te wytwarza się znanymi sposobami. Dzienna dawka substancji czynnej wynosi około 5—250 mg na 1 kg masy ciała, ewentualnie podzielony na 3—4 dawki. Wielkość dawki zależy oczywiście od względnej aktywności związku.

Jak wspomniano wyżej, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwzapaleniowe, silniejsze niż związki znane, co wykazały badania prowadzone metodą próby z łapą szczura. Próby te prowadzono z następującymi związkami podawanymi doustnie:

- a) fenylobutazon
- b) kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowy-2
- c) kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]oksepino-11-octowy-3
- d) kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowy-3,

Próby te prowadzono metodą Wintera i in., Proceedings of the Society for Experimental Biology

and Medicine, tom 111, str 544—547 (1962) w sposób następujący. Samicom szczura o masie ciała 80—90 g podawano o godzinie 0 doustnie przez zgłębnik po 1 ml wodnego nośnika i o godzinie 1 do prawej tylnej łapy wstrzykiwano po 0,05 ml 1% roztworu mchu islandzkiego w 0,9% NaCl, powodując stan zapalny łapy. Po upływie 4 godzin szczury uśmiercano, odcinano obie tylne łapy i ważono je oddzielnie, obliczając procentowe zwiększenie wagi prawej łapy w stosunku do lewej:

$$\frac{\text{ciężar prawej łapy} - \text{ciężar lewej łapy}}{\text{ciężar lewej łapy}} \times 100$$

Równocześnie prowadzono kilka prób dla każdego z badanych związków i wyniki porównywano. W tablicy 1 podano zdolność przeciwzapaleniową związków b), c) i d) w porównaniu ze zdolnością przeciwzapaleniową fenylobutazonu (związek a), w tablicy 2 porównano zdolność związku d) i związku b), a w tablicy 3 zdolność związku d) i związku c).

Tablica 1

Aktywność przeciwzapaleniowa przy podawaniu doustnym

związek a)	1
związek b)	0,25
związek c)	12
związek d)	54

Tablica 2

Aktywność przeciwzapaleniowa przy podawaniu doustnym

związek b)	1
związek d)	190

Tablica 3

Aktywność przeciwzapaleniowa przy podawaniu doustnym

związek c)	1
związek d)	3,4

Prowadzono równocześnie próby w celu ustalenia właściwości przeciwzapaleniowych następujących związków podawanych doustnie:

- fenylobutazon
- kwasy dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-2)-propionowy i
- kwasy dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowy

Próby prowadzono w sposób opisany powyżej i również w analogiczny sposób ustalono wyniki. Wyniki te podano w tablicach 4 i 5.

Tablica 4

Aktywność przeciwzapaleniowa przy podawaniu doustnym

związek a)	1
związek b)	1,3
związek c)	130

Tablica 5

Aktywność przeciwzapaleniowa przy podawaniu doustnym

związek b)	1
związek c)	64

Wynalazek zilustrowano w przykładach, w których o ile nie zaznaczono inaczej, reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej.

Przykład I. Roztwór soli potasowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowego-3, otrzymany przez potraktowanie 7,0 g estru tegoż kwasu w 200 ml metanolu 2,0 g wodorotlenku potasu w 5 ml wody i następnie przesączenie, zakwasza się 3n roztworem wodnym kwasu solnego i rozcieńcza 400 ml wody, po czym odsącza osad, suszy go w temperaturze około 80°C i przekształca z mieszaniny benzenu z heksanem. Otrzymuje się 5,6 g kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowego-3 o temperaturze topnienia 154—155°C. Ostra toksyczność tego związku przy podawaniu doustnym (LD<sub>50</sub>) wynosi 1190 mg/kg.

W analogiczny sposób wytwarza się kwas, 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowy-3 stosując, zamiast estru metylowego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowego-3 ester etylowy, propylowy, heksylowy, nonylowy lub dedecylowy tego kwasu.

Przykład II. 640 mg soli dwucykloheksyloamoniowej kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego rozpuszcza się w 10 ml chloroformu metylu i miesza w ciągu 15 minut z 1,0 g (nadmiar) jednowodzianu wodorosiarczany sodowy, po czym przesącza i z przesącza odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się eterem, wyciąg odparowuje i oleistą pozostałość suszy pod ciśnieniem 0,1 mmHg, otrzymując 300 mg kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w postaci spienionego produktu, którego IR:  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  3700—2500, 1710, 1640 cm<sup>-1</sup>; NMR:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3,147 (3H,d), 3,68 (1H, q), 4,00 (2H, s), 7,0—8,0 (6H, m), 8,10 ppm (1H,d), MS: 298 (M<sup>+</sup>).

Przykład III. 62,01 g estru metylowego kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, rozpuszcza się w mieszaninie 1600 ml czterowodorofuranu i 800 ml wody, do roztworu dodaje 180 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego, miesza w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje czterowodorofuran pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza 3 1trami wody. Rozcieńczony roztwór soli sodowej kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego ekstrahuje się 2 porcjami po 600 ml octanu etylu, po czym warstwę wodną zakwasza 2n kwasem solnym i kilkakrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje do sucha, pozostałość rozpuszcza w 250 ml eteru dwuetylowego i pozostałość pozostawia do krystalizacji. Otrzymane drobne kryształy o barwie białej odsącza się, przemywa lodowatą zimnym eterem dwuetylowym i odsysa aż do wysuszenia, otrzymując 40,0 g kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-

propionowego. Produkt ma temperaturę topnienia 114,5—115,5°C (bez poprawki): IR:  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{KBr}}$  3700—2500, 1710, 1655  $\text{cm}^{-1}$ , NMR:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  1,47 (3H,d), 3,68 (1H,q), 4,00 (2Hs), 7,0—8,0 (6H,m), 8,12 ppm (1H,d), MS: 298 ( $\text{M}^+$ ).

W podobny sposób, stosując zamiast estru metyloowego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowego-3 ester etylowy, propylowy, izoamylowy, heksylowy, nonylowy i dodecylowy tego kwasu, otrzymuje się kwas dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowy.

Przykład IV. (a) Roztwór 5,0 g kwasu dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w 50 ml benzenu zawierającego 5 ml chlorku tionylu i 3 krople dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 1,5 godziny, po czym odparowuje i oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego benzenu i ponownie odparowuje, otrzymując oleistą pozostałość zawierającą chlorek dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionylu. Pozostałość tę rozpuszcza się w 250 ml acetonitrylu i dodaje 10 ml l-1-feniloetyloaminy oraz 6,5 ml trójetyloaminy, po czym miesza w ciągu 2 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do 750 ml wody i ekstrahuje 400 ml octanu etylu. Organiczny wyciąg płucze się 400 ml 2n kwasu solnego, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 400 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną benzenu z octanem etylu (10 : 1). Najpierw otrzymuje się 3,3 g mniej polarnego l-1-feniloetyloamidu l-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionylu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu z heksanem (1 : 2) ma temperaturę topnienia 162—163°C i  $[\alpha]_{\text{D}} +16,4^\circ$  (10 mg/ml, chloroform), a następnie 2,8 g bardziej polarnego l-1-feniloetyloamidu d-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)propionylu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu z heksanem (1 : 2) ma temperaturę topnienia 170—171°C i  $[\alpha]_{\text{D}} -1,4^\circ$  (10 mg/ml, chloroform).

(b) 3,0 g l-1-feniloetyloamidu d-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)propionylu w 93 ml stężonego kwasu solnego i kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 87°C, po czym chłodzi, wlewa do wody i mieszaninę ekstrahuje 250 ml octanu etylu. Wyciąg płucze się wodą i ekstrahuje 250 ml 0,5 molowego wodnego roztworu węglanu sodowego. Pozostały roztwór w octanie etylu suszy się i odparowuje, otrzymując 1,06 g nie zmienionego produktu wyjściowego. Wyciąg w roztworze węglanu sodowego zakwasza się 500 ml 2n kwasu solnego i ekstrahuje 350 ml octanu etylu, wyciąg suszy i odparowuje, otrzymując 1,34 g pozostałości, zawierającej kwas 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, 1,06 g odzyskanego feniloetyloamidu stanowiącego produkt wyjściowy rozpuszcza się w 45 ml stężonego kwasu solnego i 30 ml kwasu octowego i utrzymuje w temperaturze 85°C w ciągu 14 godzin, po czym poddaje opisanej wyżej przeróbce, otrzymując 0,86 g pozostałości, zawierającej kwas 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowy. Produkt ten łączy się z wspomnianym wyżej produktem 1,34 g rozpuszcza w 10 ml

izopropanolu i dodaje 2,2 g l-amfetaminy. Roztwór chłodzi się do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  i po upływie 4 godzin odsącza, otrzymując 2,69 g osadu, który wytrząsa się 100 ml 2n kwasu solnego i 100 ml octanu etylu. Odzieloną warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje, otrzymując 1,90 g pozostałości. Produkt ten rozpuszcza się w 9 ml izopropanolu, dodaje 0,86 g l-amfetaminy, chłodzi do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  i po 2 godzinach odsącza. Osad w ilości 2,53 g wytrząsa się z 100 ml 2n kwasu solnego w 100 ml octanu etylu, oddziela warstwę organiczną, suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 1,80 g pozostałości. Produkt ten rozpuszcza się w 8 ml izopropanolu, dodaje 0,86 g l-amfetaminy, chłodzi do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  i po upływie 2 godzin odsącza. Osad w ilości 2,46 g wytrząsa z 100 ml 2n kwasu solnego i 100 ml octanu etylu, oddziela warstwę organiczną suszy ją nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 1,75 g pozostałości. Produkt ten rozpuszcza się w 7 ml izopropanolu, dodaje 0,83 g l-amfetaminy, chłodzi do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 16 godzin, po czym odsącza. Osad w ilości 2,40 g wytrząsa się z 100 ml kwasu solnego i 100 ml octanu etylu, oddziela warstwę wodną, płucze ją, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje, otrzymując 1,647 kwasu d-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o konsystencji żywicy  $[\alpha]_{\text{D}} +37,2^\circ$  (5 mg/ml, chloroform), MHR:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  1,48 (3H,d), 3,68 (1H,q), 4,01 (2H,s), 7,0—7,6 (6H,m), 8,15 ppm (d,14) MS: 298 ( $\text{M}^+$ ) 265, 253.

(c) 2,64 g l-1-feniloetyloamidu kwasu l-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego rozpuszcza się w 21 ml kwasu octowego i 111 ml bezwodnika octowego, chłodzi roztwór do temperatury  $0^\circ\text{C}$  i w ciągu 1 godziny dodaje w 4 porcjach 9,25 azotynu sodowego, po czym miesza w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  w ciągu 5 godzin i w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin. Następnie dodaje się 250 ml wody i 100 ml octanu etylu, miesza energicznie w ciągu 1,5 godziny, dodaje 500 ml wody i ekstrahuje 400 ml octanu etylu. Organiczny wyciąg płucze się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym, odparowuje i pozostałość utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 50 ml benzenu. Benzenowy roztwór chłodzi się, płucze 100 ml 0,5 m wodnego roztworu węglanu potasowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 100 g żelu krzemionkowego, eluując benzenem i otrzymuje się 0,75 g estru l-feniloetanolu z kwasem l-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o konsystencji oleistej, NMR:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  1,29—1,52 (6H,m), 3,68 (1H,q), 4,02 (2H,s), 7,0—7,6 (11H,m), 8,16 ppm (1H,m).

0,74 g tego estru miesza się z 10 ml benzenu i 10 ml kwasu trójfluorooctowego w ciągu 2 godzin, po czym dodaje się 200 ml wody i ekstrahuje 200 ml octanu etylu. Organiczny wyciąg płucze się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje, otrzymując 0,51 g kwasu l-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o konsy-

stencji żywicy:  $[\alpha]_D -37,8^\circ$  (5 mg/ml, chloroform), i o widmie magnetycznego rezonansu i widmie masowym takim samym, jak odpowiednie widmo izomeru tego kwasu, opisanego w ustępie (b) tego przykładu.

Przykład V. 1,0 g soli potasowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowego-3 rozpuszcza się w 50 ml wody, zakwasza 20 ml 3n wodnego roztworu kwasu solnego i ekstrahuje mieszaninę 2 porcjami po 25 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się 50 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z benzenu, otrzymując kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinono-11-octowy-3. Kwas ten otrzymuje się w taki sam sposób z soli takich jak sól sodowa, amonowa, wapniowa lub sole z aminami.

W analogiczny sposób, z soli potasowych, sodowych, amonowych, wapniowych lub soli amin

z kwasem dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowym albo jego izomerem d lub l, otrzymuje się wolny kwas dl-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowy i jego izomery.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]tiepinonów-11 o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, w tym też racematu (d,l) i izomerów (d) i (l), gdy R' oznacza rodnik metylowy, **znamienny** tym, że sól o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom jednowartościowego metalu lub równoważną część atomu metalu wielowartościowego, albo czwartorzędową grupę amoniową, poddaje się działaniu kwasu, po czym wytworzony kwas o wzorze 1 ewentualnie rozdziela się na optyczne izomery.



