

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99167

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszone: 17.02.76 (P. 187270)

Pierwszeństwo: 18.02.75 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 337/12

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Syntex (U.S.A.) Inc. Palo Alto (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiępi- nonów-11

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo [b, e] tiepino-
nów-11 o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza
atom wodoru lub rodnik metylowy, w tym też
racematu (d_l) i izomerów (d) i (u), gdy R' oznacza
rodnik metylowy, a także farmakologicznie do-
puszczalnych soli tych związków.

Określenie „farmakologicznie dopuszczalne sole”
oznacza sole wytworzone z farmakologicznie do-
puszczalnymi zasadami nieorganicznymi lub orga-
nicznymi, np. sole sodowe, potasowe, litowe, am-
onowe, wapniowe, magnezowe, żelazowe, cynkowe,
miedziowe, manganowe, glinowe, żelazawe, manga-
nawe itp., a zwłaszcza sole amonowe, potasowe, so-
dowe, wapniowe i magnezowe. Mogą to być rów-
nież sole z takimi zasadami, jak pierwszorzędowe,
drugorzędowe i trzeciorzędowe aminy, podstawione
aminy, w tym również pochodzenia naturalnego,
cykliczne aminy i zasadowe wymieniacze żywiczne
jonów np. izopropylaamina, trójetyloamina, dwu-
etyloamina, trójmetyloamina, trójpropylaamina,
etanolaamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuety-
loaminoetanol, trometamina, lizyna, arginina, histy-
dyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, be-
taina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglika-
mina, teobromina, puryna, piperazyna, piperydyna,
N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe itp. Szczeg-
ólnie korzystnymi organicznymi zasadami nietok-
sycznymi są: izopropylaamina, dwuetyloamina, eta-

2

nolaamina, piperydyna, trometamina, cholina i ko-
feina.

Nowy związek o wzorze 1, w którym R' oznacza
rodnik metylowy występuje w postaci optycznych
izomerów i racematu, to jest mieszaniny (d_l). Wy-
nalazek obejmuje też wytwarzanie tych izomerów
optycznych i ich mieszaniny.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku
stanowią cenne środki lecznicze, zwłaszcza przeciw-
zapaleniowe, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Znane są związki o wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃
oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilo-
we, np. metylowe, etylowe, propylowe i izopropy-
lowe, X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo
niższy rodnik alkilowy, a Y oznacza atom tlenu,
grupę -CH₂S- albo grupę o wzorze =N-R₄, w któ-
rym R₄ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik
alkilowy, jak również sole tych związków. W przy-
kładzie 3 tego opisu omówiono kwas 11-keto-6,1-
dwuwodorodwubenzo[b, e]tiępinylo-2-octowy.

Z opisu patentowego Republiki Federalnej Nie-
miec nr 2442060 znane są związki oksepinowe o
wzorze 3, w którym X oznacza grupę =C=O,
=CHCl, =CH₂ lub =CHOR⁴, Y oznacza rodnik
alkilowy lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla,
albo atom chlorowca, lub grupę trójfluorometylową,
n oznacza liczbę całkowitą zero, 1, 2 lub 3, Z ozna-
cza grupę -COOR⁵, -CH₂OR⁵, -CONR⁵₂ lub
-CONHOR⁵, a R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ oznaczają atomy
wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla.

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

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwzapalne wyraźnie silniejsze niż najbardziej zbliżone do nich budową związki znane z powołanego wyżej japońskiego opisu patentowego, 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.

Związki o wzorze 1, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się przez hydrolizę nowych estrów o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy o 1—12 atomach węgla. Hydrolizę tę prowadzi się za pomocą zasady, np. wodorotlenku potasowego lub sodowego, albo węglanu sodowego, w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu, etanolu lub propanolu, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1—24 godzin. Korzystnie stosuje się wodnometanowy roztwór wodorotlenku potasowego w temperaturze 20—30°C. Temperatura ta zależy od rodzaju estru o wzorze 4.

Nowe związki wyjściowe o wzorze 4, w którym R' i R mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się 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, sulfolenu dwumetylu itp. w temperaturze od około -40°C do około 50°C, korzystnie od -35°C do około 20°C, w ciągu 1—10 godzin, zwłaszcza 2—3 godzin, otrzymując benzyliotereftalan dwuizopropylu o wzorze 7, który poddaje się hydrolizie, otrzymując kwas benzyliotereftalowy 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 40°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1—12 godzin. Korzystnie stosuje się wodorotlenek potasowy w roztworze wodnometanowym, w temperaturze wrzenia mieszaniny. Otrzymany kwas benzyliotereftalowy przeprowadza się w chlorek tego kwasu o wzorze 9, działając chlorkiem tionylu w temperaturze od około 25°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1—6 godzin, korzystnie w temperaturze wrzenia.

Chlorek kwasu benzyliotereftalowego poddaje się procesowi cyklizacji, otrzymując chlorek 6,11-

-dwuwodorodwubenzo [b, e] tiepinowo-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°C, w ciągu 0,5—24 godzin, korzystnie w temperaturze 20—25°C w ciągu 4—12 godzin, w środowisku chlorku metylenu.

Związek o wzorze 10 przeprowadza się w 3-dwuaazoacetylu - 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°C do około 10°C, w ciągu 0,25—12 godzin, a korzystnie w temperaturze -5°C w ciągu 15—60 minut.

Związek o wzorze 11 przeprowadza się w ester metylowy kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 o wzorze 12 przez mieszanie z metanolem w temperaturze od około 50°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. Związek o wzorze 12 odpowiada związkowi o wzorze 4, w którym R' oznacza atom wodoru, a R oznacza rodnik metylowy.

W analogiczny sposób wytwarza się inne estry o wzorze 4, stosując zamiast metanolu odpowiedni alkohol alkilowy o 2—12 atomach węgla.

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°C do około -10°C, to otrzymuje się 3-(α -dwuazopropinylo)-6,11-dwuwodorodwubenzo [b, e]tiepinon-11 o wzorze 13. Korzystnie stosuje się roztwór eterowy dwuazoetanu w temperaturze od około -25°C do około -20°C.

Związek o wzorze 13 poddaje się przegrupowaniu, otrzymując ester benzyloowy kwasu di-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 benzylovym, w obecności organicznej aminy, np. kolidyny, chinoliny lub dwuetyloaniliny, w temperaturze od około 160 do około 190°C, w ciągu około 1—60 minut, korzystnie w temperaturze 170—175°C w ciągu 2—30 minut.

W celu otrzymania wolnego kwasu di-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o wzorze 16 w stanie czystym, związek o wzorze 14 najpierw poddaje się zasadowej hydrolizie, jak to opisano wyżej w odniesieniu do wytwarzania związków o wzorze 1 ze związków o wzorze 4, albo związków o wzorze 8 ze związków o wzorze 7, a następnie działa się dwucykloheksyloaminą, otrzymując ester dwucykloheksyloamoniowy kwasu di-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego o wzorze 15. Ester ten przeprowadza się w kwas o wzorze 16 działając kwaśną solą lub mocnym kwasem, np. wodorosiarczanem

sodowym, kwasem solnym lub kwasem siarkowym, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak chlorek netylenu, eter, benzen itp. w temperaturze od około 0°C do około 50°C, w ciągu około 1—60 minut, korzystnie w temperaturze 20—25°C w ciągu 1—5 minut.

Związki o wzorze 4, w którym R' oznacza rodnik metylowy, można wytwarzać ze związków o wzorze 4, w którym R' oznacza atom wodoru. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 2, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie R ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza rodnik metylowy. Związek o wzorze 17 traktuje się wodorkiem metalu alkalicznego, amidkiem lub dwualkiloamidkiem metalu alkalicznego itp. np. wodorkiem sodowym, dwuizopropylamidkiem litu lub dwumetyloamidkiem sodu, w obecności polarnego rozpuszczalnika nieprotonowego, np. N,N-dwumetyloacetamidu, dwumetyloformamidu, sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego (w skrócie HMPA), sulfotlenku dwumetylu, sulfolanu itp. w temperaturze około 10—60°C, a następnie traktuje się halogieniem metylu, np. jodkiem metylu lub siarczanem dwualikilowym, np. siarczanem dwumetylu, w temperaturze od około -15°C do około 60°C, w ciągu około 5—60 minut.

Mieszany izomerów związków o wzorze 1 rozdziela się na poszczególne izomery znanymi sposobami, np. sposobem opisanym w przykładzie III. Wolne kwasy o wzorze 1 można przeprowadzać w ich estry lub sole.

Sole związków o wzorze 1 wytwarza się działając na te wolne kwasy odpowiednią ilością farmakologicznie dopuszczalnej zasady. Przykładami takich zasad są: wodorotlenek sodowy, potasowy, litowy, amonowy, wapniowy, magnezowy, żelazawy, cynkowy, miedziowy, manganawy, glinowy, żelazowy i manganowy, izopropylamina, trójmetyloamina, dwumetyloamina, trójetyloamina, trójpropylamina, atanolamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuetyloaminoetanol, trometamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglikamina, teobramina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe itp. Reakcję prowadzi się w wodzie, ewentualnie z dodatkiem mieszającego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, izopropanol, butanol, aceton, dioksan lub czterowodorofuran. Stosunek molowy kwasów do zasady dobiera się tak, aby uzyskać żadaną sól. Na przykład, przy wytwarzaniu obojętnych soli wapniowych lub magnezowych na 1 mol kwasu stosuje się co najmniej 0,5 mola zasady, a przy wytwarzaniu obojętnych soli glinowych na 1 mol kwasu stosuje się co najmniej 1/3 mola zasady.

Sole wapniowe i magnezowe tych kwasów korzystnie wytwarza się działając na sól sodową lub potasową tych kwasów co najmniej 1/2 równoważnika molowego chlorku wapnia lub chloru magnezu w roztworze wodnym, ewentualnie z dodatkiem organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą, w temperaturze około 20—100°C. Sole glinowe związków o wzorze 1 wytwarza się działając na te związki co najmniej 1/3 molowego równoważnika

alkoksylogowego, np. trójetoksyglinu lub trójpropoksyglinu w rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak benzen, ksylen, cykloheksan itp., w temperaturze 20—115°C. W podobny sposób można wytwarzać sole nieorganicznych zasad nie rozpuszczających się dostatecznie dobrze do zapewnienia łatwej reakcji.

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

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole są użyteczne jako środki przeciwzapalne, inhibitory skupiania 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 użyteczne przy zwalczaniu stanów zapalnych w szkieletowym układzie mięśniowym, stawach szkieletowych i innych tkankach, np. przy leczeniu schorzeń takich, jak gościec, wstrząśnienie, rozerwanie, artretyzm, zwłaszcza 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, kapsulek, 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 jak mannitol, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, sacharyna, talk, celuloza, glikoza, sacharoza, węglan magnezu itp. Preparaty te mają postać roztworów, zawiesin, tabletek, kapsulek, proszków lub środków o opóźnionym działaniu.

Przy wytwarzaniu czopków substancję czynną stosuje się razem z glikolami polialkilenowymi, np. z glikolem polipropylenowym. Preparaty ciekłe wytwarza się np. przez rozpuszczanie, dyspergowanie itp., substancji czynnej w nośniku ewentualnie z innymi dodatkami, takimi jak np. woda, solanka uwodorniona dekstroza, gliceryna, etanol itp., otrzymując roztwór lub zawiesinę. W razie potrzeby

można stosować dodatek substancji zwilżających, emulgujących, buforowych itp. np. octanu sodowego, monolaurynianu sorbitu, oleinianu trójetanolaminy itp. Sposoby wytwarzania takich preparatów i ich podawanie będą jasne dla specjalistów i można np. stosować sposoby opisane w dziele: Remington, Pharmaceutical, Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, wydanie 14, 1970.

Związki o wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole 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 opóźnienie rozpoczęcia porodu przez podanie tych związków w jakimkolwiek czasie przed rozpoczęciem się skurczów macicy, a więc obejmuje zapobieganie poronieniu we wczesnym okresie ciąży, to jest zanim płód stanie się zdolnym do życia, jak również opóźnienie 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 opóźnienia spowodowane podawaniem związków wytworzonych sposobem według wynalazku już po wystąpieniu skurczów macicy. Związki te powodować mogą 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, ułatwiania 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 do-

ustnego, tabletek, czopków i pigułek 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 glikole 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, monolaurynian sorbitu, oleinianu trójetanolaminy itp. Preparaty te wytwarza się znanymi sposobami. Dzienna dawka substancji czynnej wynosi około 5—250 mg na 1 kg masy ciała i ewentualnie dawkę tę dzieli się na 3—4 dawki. Wielkość dawki dziennej zależy oczywiście od względnej aktywności związku.

Poniżej opisane próby w celu porównania właściwości przeciwzapaleniowych niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku z właściwościami fenylobutazonu przy podawaniu doustnym. W próbach tych stosowano następujące związki:

a) fenylobutazon

b) kwas 6,11 - dwuwodorodwubenzo [b, e] tiepino-
no-11-octowy-2

c) kwas 6,11 - dwuwodorodwubenzo [b, e] oksepino-
no-11-octowy-3

d) kwas 6,11 - dwuwodorodwubenzo [b, e] tiepino-
no-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 10% 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 do zdolności przeciwzapaleniowej butadienu (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 przeciwzapalnych następujących związków podawanych doustnie:

- a) fenylobutazon
b) kwas *di*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-2)-propionowy i
c) kwas *di*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowy.

Próby prowadzono w sposób opisany wyżej i również w analogiczny sposób ustalono wyniki. Wyniki te podano w tablicy 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 (20–30°C).

Przykład I. 7,0 g estru metylowego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 miesza się z 200 ml metanolu i dodaje roztwór 2,0 g wodorotlenku potasu w 5 ml. Po upływie 1 godziny roztwór przesącza się, zakwasza przesącz 3n roztworem wodnym kwasu solnego i rozcieńcza 400 ml wody, po czym odsącza osad, suszy go w temperaturze około 80°C i przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu z heksanem. Otrzymuje się 5,6 g kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3-octowego o temperaturze topnienia 134–155°C. Ostra toksyczność tego związku przy podawaniu doustnym (LD₅₀) wynosi 1190 mg/kg.

W analogiczny sposób wytwarza się kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowy-3, jeżeli zamiast estru metylowego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3-octowego sto-

suje się ester etylowy, propylowy, heksylowy, nonylowy lub dodecylowy tego kwasu.

Przykład II. 62,0 g estru metylowego kwasu *di*-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 litrami wody. Rozcieńczony roztwór zasadowy 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 estru dwuetylowego i pozostałość pozostawia do krystalizacji. Otrzymane drobne kryształy o barwie białej odsącza się, przemycza lodowato zimnym eterem dwuetylowym i odsysa aż do wysuszenia, otrzymując 40,0 g kwasu *di*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego. Produkt ma temperaturę topnienia 114,5–115,5°C (bez poprawki),

IR: λ KBr maks 2700–2500–1710, 1655 cm⁻¹; NMR:

δ CDCl₃ TMS 1,47 (3H, d), 3,68 (1H, q), 4,00 (2H, s), 7,0–8,0 (6H, m), 8,12 ppm (1H, d), MS: 293 (M⁺).

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

Przykład III. a) Roztwór 5,0 g kwasu *di*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w 50 ml benzenu zawierającego 5 ml chlorku tlenyłu i 3 krople dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 1,5 godziny, po czym odparowuje i oleistą pozostałość rozpuszcza w 50 ml bezwodnego benzenu i ponownie odparowuje, otrzymując oleistą pozostałość zawierającą chlorek *di*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionylu. Pozostałość tę rozpuszcza się w 250 ml acetonitrylu i dodaje 10 ml *N*-1-fenyletyloaminy 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, elując mieszaniną benzenu z octanem etylu (10 : 1). Najpierw otrzymuje się 3,3 g mniej polarnej *N*-1-fenyletyloamidu *di*-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 $[\alpha]_D^{25} + 16,4^\circ$ (10 mg/ml, chloroform), a następnie 2,8 g bardziej polarnej *N*-1-fenyletyloamidu *di*-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 $[\alpha]_D^{25} - 1,4^\circ$ (10 mg/ml chloroform).

dukt wystawiony na działanie wilgoci topnieje i zestala się ponownie, przy czym otrzymuje się 175 mg dwuwodnej soli potasowej kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo)-propionowego o temperaturze topnienia 88—90°C.

Stosując zamiast wodorotlenku potasowego wodorotlenek amonowy albo sodowy, otrzymuje się w analogiczny sposób sól amonową lub sól sodową. Podobnie też, stosując zamiast mieszaniny kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego poszczególne izomery tego kwasu, otrzymuje się sól potasową, amonową lub sodową poszczególnych tych izomerów.

Przykład VI. 300 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 rozpuszcza się w nadmiarze 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i do otrzymanego roztworu dodaje 0,3 g chlorku amonowego jako substancji buforowej, po czym roztwór wlewa się do roztworu 200 mg węglanu wapniowego w 1n wodnym roztworze kwasu solnego. Otrzymany osad odsącza się, przemycia kolejno wodą, dwumetoksyetanem i eterem, otrzymując 180 mg soli wapniowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-ylo-3-octowego, która mięknie w temperaturze powyżej 205°C i topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 220—225°C.

W podobny sposób, stosując zamiast węglanu wapniowego, węglan magnezu, otrzymuje się sól magnezową tego kwasu.

Przykład VII. 175 g kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w 5 ml metanolu miareczkuje się 1n roztworem metanolemowym wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, które zanika po dodaniu 3 mg stałego kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego i otrzymuje się roztwór zawierający sól potasową kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego. Do tego roztworu dodaje się roztwór 40 mg węglanu wapniowego w możliwie małej ilości 1n kwasu solnego, zawierający 100 mg stałego chlorku amonowego i 5 ml wody. Otrzymany osad odsącza się, przemycia wodą i suszy w pokojowej temperaturze, otrzymując 160 mg soli wapniowej kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, która mięknie w temperaturze 150°C i topnieje w temperaturze 160—165°C.

W podobny sposób, stosując zamiast węglanu wapniowego, węglan magnezu, otrzymuje się sól magnezową tego kwasu, a stosując zamiast mieszaniny poszczególne izomery *d* i *l* kwasu 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego i odpowiedni węglan, otrzymuje się sól wapniową lub sól magnezową kwasu *d*- albo *l*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego.

Przykład VIII. 200 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 w 1 ml metanolu miareczkuje się 1n metanolemowym roztworem wodorotlenku potasowego aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, po czym roztwór odbarwia się dodając małą ilość stałego kwasu

6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3.

Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody i otrzymany roztwór soli potasowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 dodaje się do roztworu 150 mg trójwodoru azotanu miedziowego w 5 ml wody, odsącza wytworzony osad, przemycia go wodą i suszy w powietrzu, otrzymując 200 mg soli miedziowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-ylo-3-octowego. Sól ta spieka się w temperaturze 139—140°C i topnieje w temperaturze 155—160°C.

Przykład IX. 200 mg kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w 1 ml metanolu miareczkuje się 1n metanolemowym roztworem wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, po czym roztwór odbarwia się dodając małą ilość stałego kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody, otrzymując wodny roztwór soli potasowej kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego. Roztwór ten dodaje się do roztworu 150 mg trójwodoru azotanu miedziowego w 5 ml wody, odsącza się wydzielony osad, przemycia go wodą i suszy, otrzymując 200 mg soli miedziowej kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, która spieka się w temperaturze 140°C i topnieje w temperaturze 160—165°C.

W podobny sposób, stosując zamiast mieszaniny *d* izomerów, izomer *d* albo izomer *l* kwasu 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, otrzymuje się sól miedziową izomeru *d* albo izomeru *l* kwasu 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego.

Przykład X. 200 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinono-11-octowego-3 w 15 ml gorącego benzenu traktuje się 60 mg izopropylaminy, pozostawia do ochłodzenia w temperaturze pokojowej, odsącza wydzielony osad, przemycia go eterem i suszy, otrzymując 217 mg soli izopropylamoniowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3-octowego, która topnieje w temperaturze 147—148°C.

W podobny sposób, stosując zamiast izopropylaminy inne aminy, takie jak dwuetyloamina, etanoloamina, piperydyna, trometamina, cholina, i kofeina, otrzymuje się sole tych amin kwasem 6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3-octowego.

Przykład XI. 193 mg kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego w 10 ml benzenu traktuje się 60 mg piperydiny i pozostawia na okres 1 godziny, po czym odsącza wytworzony osad, przemycia go eterem i suszy w powietrzu, otrzymując 183 mg soli piperydiniowej kwasu *dl*-2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon-11-ylo-3)-propionowego, którego próbka przekrystalizowana z benzenu topnieje w temperaturze 140—141°C.

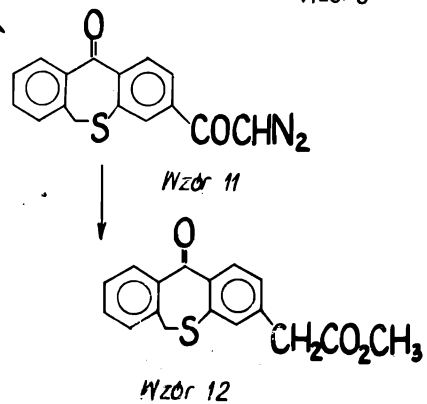
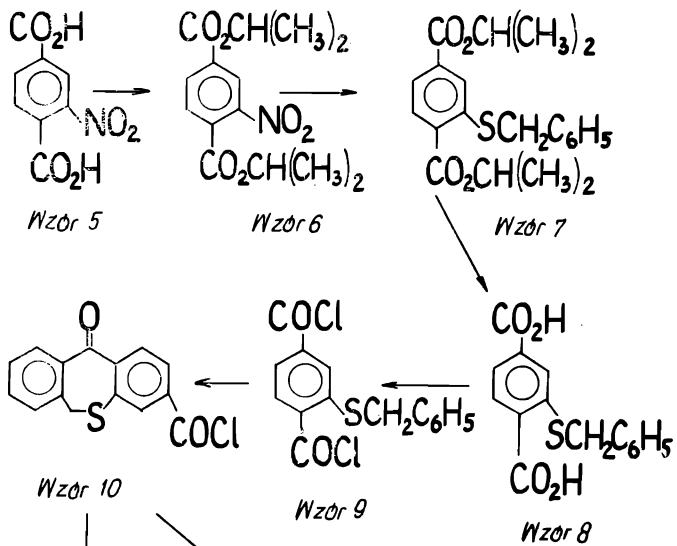
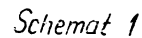
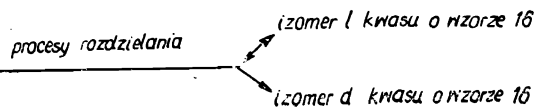
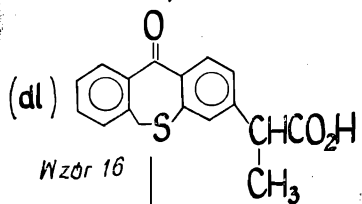
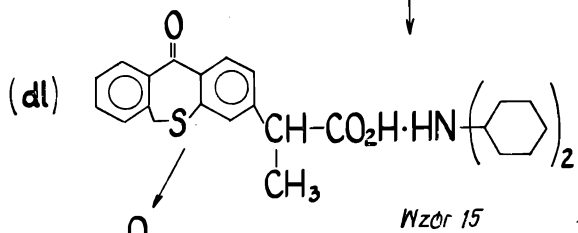
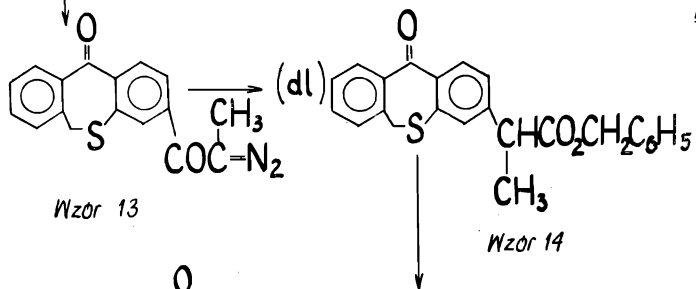
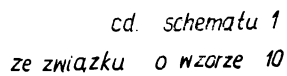
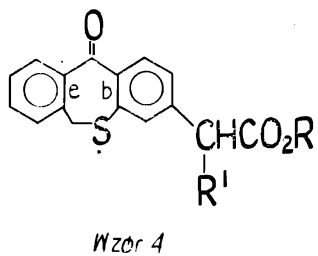
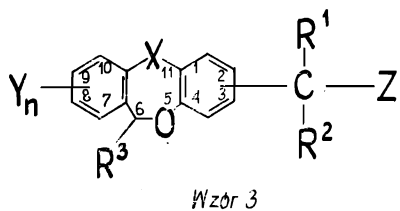
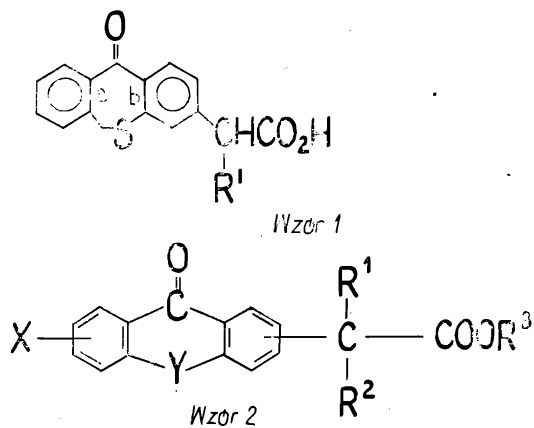
W analogiczny sposób wytwarza się sole takich amin, jak izopropylamina, dwuetyloamina, etanoloamina, trometamina, cholina i kofeina z kwasem

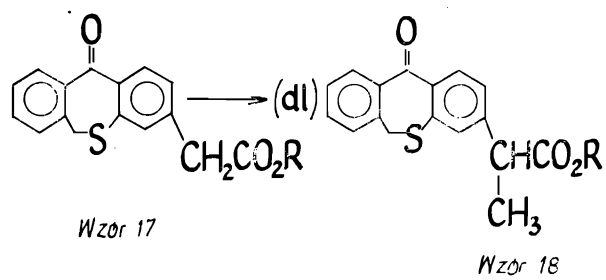
d- 2 - (6,11 - dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon - 11-3)-propionowym, a stosując zamiast mieszaniny izomerów tego kwasu poszczególne izomery, otrzymuje się sole izomerów d- albo l- kwasu 2-(6,11-dwuwodorodwubenzo[b, e]tiepinon -11 -ylo-3)-propionowego wymienionych amin.

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 (dl) i izomerów (d) i (l), gdy R' oznacza rodnik metylowy, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że ester o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy o 1—12 atomach węgla, drogą hydrolizy przeprowadza się w kwas o wzorze 1 albo jego sól i otrzymany kwas o wzorze 1, w którym R' oznacza rodnik metylowy, ewentualnie przeprowadza się w jego optyczne izomery.





Schemat 2