



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

237486

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 327/08

(22) Přihlášeno 01 03 84
(21) PV 1495-84

(44) Zveřejněno 14 12 84

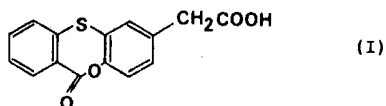
(45) Vydáno 15 01 87

(75)
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ KAREL ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

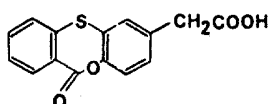
(54) Kyselina 6-oxodibenz(b,e)-1,4-oxathiepin-2-octová

Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je kyselina 6-oxo-dibenz(b,e)-1,4-oxathiepin-2-octová vzorce I.



Tato látka vykazuje v experimentu na kry-
sách protizánětlivou účinnost, z čehož lze
vyvodit její použitelnost v léčbě zánětli-
vých onemocnění. Kyselinu vzorce I lze
připravit cyklizací (laktonizací) kyseliny
/3-(2-karboxyfenylthio)-4-hydroxyfenyl/-
-octové zahříváním s acetanhydridem.

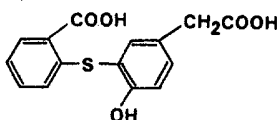
Vynález se týká kyseliny 6-oxodibenz(b,e)-1,4-oxathiepin-2-octové vzorce I.



(I)

Literatura (např. Castanér et al., *Drugs of the Future* **3**, 602, 896, 1978) uvádí pro některé oxodibenzoxepin- a oxodibenzothiepin-octové kyseliny protizánětlivou účinnost a použitelnost v terapii. Nyní bylo zjištěno, že tyto užitečné vlastnosti má rovněž látka vzorce I, která je odvozena od velmi málo známého tricyklického skeletu dibenz(b,e)-1,4-oxathiepinu. Bylo zjištěno, že v testu inhibice zánětu kryší tlapy, vyvolaného karrageeninem, v orální dávce 25 mg/kg tlumí signifikantně zánět o 25 %. Lze tedy předpokládat její použitelnost v terapii zánětlivých onemocnění.

Kyselinu vzorce I lze připravit cyklizací (laktonizací) kyseliny /3-(2-karboxyfenylthio)-4-hydroxyfenyl/octové vzorce II



(II)

zahříváním s acetanhydridem, jak je to popsáno v příkladu. Výchozí kyselina vzorce II je novou látkou a její příprava je rovněž popsána v příkladu. Všechny nové látky uvedené v tomto vynálezu (jak látka I, tak i meziproducty) byly po stránce chemické identity zajištěny nejen analýzami, ale též všemi běžnými spektrálními metodami. Dále uvedený příklad má za účel ilustrovat, jakým způsobem je látka vzorce I preparativně přístupná, avšak není účelem příkladu popisovat všechny možné způsoby přípravy látky I.

Směs 4,45 g kyseliny /3-(2-karboxyfenylthio)-4-hydroxyfenyl/octové (II) a 20 ml acetanhydridu se vaří 2 h pod zpětným chladičem, zfiltruje se a ponechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Potom se zředí 100 ml vody, ponechá se další 4 h, krystalický produkt se izoluje filtrací a překrystaluje z kyseliny octové. Ve výtěžku 2,3 g (55 %) se získá žádaná kyselina 6-oxodibenz(b,e)-1,4-oxathiepin-2-octová (I) tající při 231 až 236 °C. Zcela čistá látka se získá další krystalizací z kyseliny octové, t.t. 232 až 238 °C.

Výchozí kyselina /3-(2-karboxyfenylthio)-4-hydroxyfenyl/-octová je látkou novou, kterou lze připravit např. způsobem dále uvedeným:

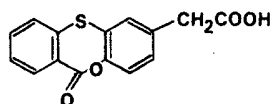
K roztoku 5,0 g hydroxidu draselného v 50 ml vody se při 50 °C přidá 3,08 g kyseliny thiosalicylové (Allen C.F.H., MacKay D.D., *Org. Syn., Coll. Vol.* **2**, 580, 1943) a po 10 min. míchání 5,8 g kyseliny (3-jod-4-methoxyfenyl)octové (Papa D. et. al., *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2 623, 1950) a 0,4 g čerstvě vyredukované mědi. Směs se vaří 7 h pod zpětným chladičem, za horka se zfiltruje a filtrát se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený produkt se po ochlazení zfiltruje a zavaří se s 350 ml 80% vodného ethanolu. Malé množství nerozpuštěné látky se za horka odstraní filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu na objem 50 ml. Krystalizací se získá 5,03 g (79 %) kyseliny /3-(2-karboxyfenylthio)-4-methoxyfenyl/octové, která krystaluje z vodného ethanolu a taje v čistém stavu při 209 až 213 °C.

K 16,5 g předešlé kyseliny se přidá 85 ml kyseliny octové, 20 ml acetanhydridu a 48 ml 48% kyseliny bromovodíkové, směs se míchá 3 h při 90 až 100 °C a přitom se sytí bezvodým bromovodíkem. Po stání přes noc se směs zředí 150 ml vody a po 6 h stání se vyloučený produkt izoluje filtrací. Promyje se 20 ml vody a vysuší se ve vakuu. Zpracováním matečného louhu se

získá druhý produkt, takže celkový výtěžek je 14,7 g (74 %). Produktem je žádaná kyselina /3-(2-karboxyfenylthio)-4-hydroxyfenyl/octová, která krystaluje z vody a v čistém stavu taje při 192 až 195 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Kyselina 6-oxodibenz(b,e)-1,4-oxathiepin-2-octová vzorce I



(I)