



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204709
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 27 06 79

(21) (PV 4415-79)

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 29 10 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

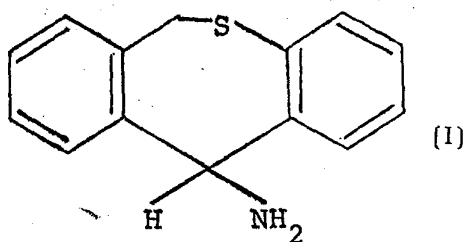
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc. a PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
PRAHA

(54) Způsob přípravy 11-amino-6, 11-dihydrodibenzo (b, e) thiepinu

(54) Tento vynález se týká nového způsobu přípravy 11-amino-6, 11-dihydrodibenzo (b, e) thiepinu vzorce I

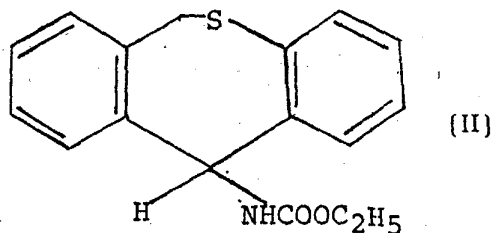


Tato látka je meziproduktem přípravy farmakodynamicky a antimikrobiálně účinných substancí, které se mohou uplatnit jako léčiva.

Látka I byla v literatuře již popsána a byla připravena dvěma způsoby: (1) 6,11-Dihydrodibenzo (b,e)thiepin-11-ol byl převeden působením chlorovodíku na 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin, který reakcí s draselnou solí ftalimidu poskytl 11-ftalimido-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin. Závěrečným stupněm byla hydrazinolýza na látku I, která proběhla s nízkým výtěžkem [Seidlová V. a spol., Monatsh. Chem. **96**, 650, 1965]. (2) Novější postup vychází rovněž z 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu, kte-

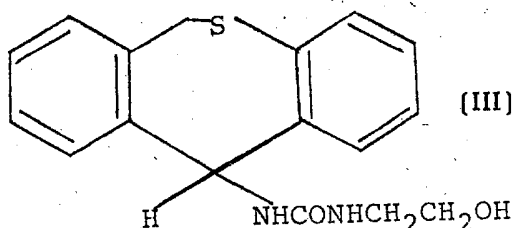
rý reakcí s terc. butylkarbamátem v kyselině octové poskytuje 52 % terc. butyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e) thiepin-11-yl) karbamátu. Kyselou hydrolyzou tohoto produktu se potom získává 58 % látky I [Ollmann J. E., Witiak D. T., J. Org. Chem. **39**, 1589, 1974].

Nyní byla zjištěna překvapující skutečnost, že látka I vzniká ve vysokém výtěžku zahříváním snadno přístupného ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)karbamá-



tu vzorce II na teplotu přibližně 170 °C s 2-aminoethanolem, tj. na teplotu varu tohoto aminoalkoholu. Bylo zjištěno, že reakcí obou uvedených komponent při 130 °C vzniká ve výborném výtěžku 1-(6,11-dihydrodibenzo(b,

e/thiepin-11-yl)-3-(2-hydroxyethyl) močovi-
na vzorce III.



Tato se při vyšších teplotách rozkládá na látku I a další produkt, kterým je zřejmě 2-oxazolidinon. Při zahřívání látky II s 2-aminoethanolem na 170 °C se látka III vůbec neizoluje a vzniká přímo žádaná látka I ve výtěžku téměř kvantitativním. Popisovaná metoda je z hlediska jednoduchosti provedení i výtěžnosti zřetelně výhodnější než obě metody v literatuře popsané.

Látka I je krystalická látka basicke povahy, která krystaluje z vodného ethanolu a v čistém stavu taje při 146 až 149 °C. Poskytuje krystalický hydrochlorid s t. t. 221 až 223 °C (krystaluje ze směsi ethanolu a etheru).

Příklad:

Směs 21,0 g ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)-karbamátu a 43 g 2-aminoethanolu se zahřívá 5,5 hodiny pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 175 °C, při čemž vnitřní teplota reakční směsi je 160 až

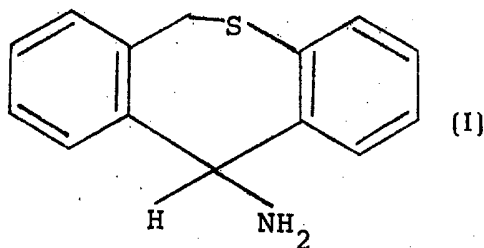
168 °C. Po ochlazení na 120 °C se směs zředí 300 ml vody, vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se ve výtěžku 15,2 g (96 %) a taje při 145 až 148 °C. Čistá látka I se získá krystalizací ze 70 % vodného ethanolu; taje potom při 146 až 149 °C. Infračervené spektrum (Nujol) vykazuje charakteristické pásy při 748, 759, 1590, 1615, 3065, 3428 a 3488 cm^{-1} . Neutralizací látky I v ethanolickém roztoku působením etherického roztoku chlorovodíku se získá hydrochlorid látky I, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu taje při 221 až 223 °C.

Výchozí ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát je látka nová, v literatuře dosud nepopsaná. K jeho přípravě se hodí následující jednoduchý a výtěžkově velmi vydatný postup:

Směs 70 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu (Rajšner M., Protiva M., Česk. Farm. 11, 404, 1962), 37 g ethylkarbamátu, 750 ml kyseliny octové a 3,0 g kyseliny 4-toluensulfonové se míchá 6 hodin při 37 °C a potom ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Potom se zředí 3 litry vody, míchá se 30 minut a vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Takto se získá 89 g (98 %) surového ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)karbamátu s t. t. 157 až 160 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování na látku I. Krystalizací ze směsi toluenu a petroletheru se získá čistá látka s t. t. 160 až 161 °C.

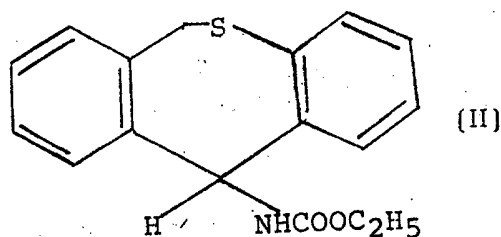
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu vzorce I



vyznačující se tím, že se ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát vzorce II

zahřívá s 5 až 10násobným přebytkem 2-aminoethanolu na teplotu 170 °C a vzniklá lát-



ka I se izoluje po zředění reakční směsi vodou.