



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204710
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 27 06 79
(21) (PV 4416-79)

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 29 10 82

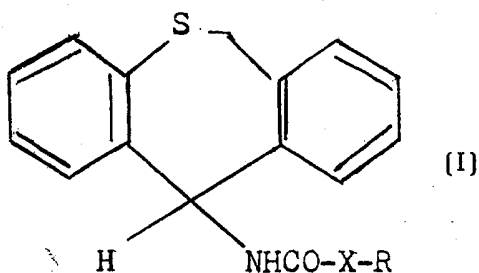
(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12

(75)
Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
PRAHA a BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc., PARDUBICE

(54) Karbamáty a močoviny odvozené od 11-amino-6, 11-dihydrodibenzo (b, e) thiepinu

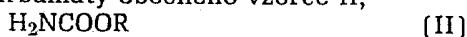
Tento vynález se týká nových karbamátů a močoviny odvozených od 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu obecného vzorce I,



ve kterém X je atom kyslíku -O- nebo skupina -NH- a R je přímý alkyl s 2 až 9 uhlíkovými atomy, propargyl, cyklopentyl, benzyl, 2-fenylethyl, 2-hydroxyethyl, thymyl nebo 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl. Látky vzorce I se vyznačují protikřečovou účinností a dále antimikrobiálními účinky in vitro, takže přicházejí v úvahu jednak jako antiepileptika, jednak jako chemoterapeutika. Typickými látkami podle vynálezu jsou propargyl-N-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]karmamát (látko K) a 1,3-bis[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]močovina (látko M). Látko K je v tes-

tu na myších minimálně-toxická; její střední smrtná dávka (LD_{50}) při orálním podání je vyšší než 2,5 g/kg. V dávce 200 mg/kg orálně antagonisuje statisticky signifikantně výskyt křečí u myší, vyvolávaných standardní dávkou pentetrazolu. V koncentraci 50 μ g/ml je antimikrobiálně účinná in vitro vůči *Mycobacterium tuberculosis* a *Trichophyton mentagrophytes*. Rovněž látka M je v dávkách, které přicházejí v úvahu netoxická; střední smrtná dávka LD_{50} u myší při orálním podání je vyšší než 2,5 g/kg. Rovněž tato látka působí protikřečově vůči pentetrazolu u myší v dávce 200 mg/kg orálně. V koncentracích 25 až 50 μ g/ml působí antimikrobiálně in vitro vůči *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces pastorianus* a *Trichophyton mentagrophytes*.

Látky podle vynálezu lze připravit několika metodami, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Tak pro přípravu karbamátů (I, X=O) je vhodná reakce 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu (Rajšner M., Protiva M., Česk. Farm. 11, 404, 1962) s karbamáty obecného vzorce II,



ve kterém R má stejný význam jako ve vzorci I, v kyselině octové 20–40 °C a za přítomnosti malého množství kyseliny 4-toluen-sulfonové. Výchozí karbamáty vzorce II jsou

buď látky známé nebo je jejich příprava rovněž popsána v příkladech provedení.

Pro přípravu močovin (I, X=NH) je obecnou metodou reakce 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu [Seidlová V., Rajšner M., Adlerová E., Protiva M., Monatsh. Chem. **96**, 650, 1965] s isokyanáty obecného vzorce III,



kde R značí opět totéž jako ve vzorci I, v aromatických uhlovodících, s výhodou v toluenu, při teplotách 60–80 °C. Některé z močovin (I, X=NH) lze získat i jinými metodami. Tak např. 1-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)-3-(2-hydroxyethyl) močovina vzniká v dobrém výtěžku reakcí karbamátu I (X-R=OC₂H₅) s 2-aminoethanolem při 130 °C. 1,3-Bis(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) močovina se připraví výhodně termickou reakcí karbamátu I (X-R=OC₂H₅) v 2-diethylaminoethanolu při 160–180 °C.

Látky podle vynálezu jsou vesměs krystalické a lze je čistit krystalizací z rozpouštědel uvedených v příkladech provedení. Byly vesměs charakterizovány analizami a spektry, čímž byla zajištěna jejich identita. Další podrobnosti způsobů jejich přípravy vyplývají z dále uvedených příkladů provedení. Ve vodě jsou vesměs málo rozpustné, takže pro pokusy na zvířatech i pro terapeutické zkoušky je nutné je aplikovat orálně.

Příklady provedení

1. Ethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Směs 70 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu, 37 g ethylkarbamátu, 750 ml kyseliny octové a 3,0 g kyseliny 4-toluensulfonové se míchá 6 hodin při 37 °C a potom se ponechá přes noc při teplotě místnosti. Druhý den se zředí 3 litry vody, míchá se 30 minut, vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 89 g (98 %) surového produktu s t. t. 157–160 stupňů Celsia. Čistá látka se získá krystalizací ze směsi toluenu a petroletheru a má t. t. 160–161 °C.

2. n-Butyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Jako v předešlém případě se provede reakce 23 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu, 15,2 g n-butylkarbamátu [B. Loev a M. F. Kormendy, J. Org. Chem. **28**, 3421, 1963] a 1,0 g kyseliny 4-toluensulfonové ve 250 ml kyseliny octové při 35 °C. Podobným zpracováním se získá 31,5 g (95 %) surového produktu s t. t. 136–138 °C. Čistá látka se získá krystalizací ze směsi toluenu a petroletheru, t. t. 137–139 °C.

3. Propargyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Jako v předešlých případech se provede reakce 23 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu s 13 g propargylkarbamátu [Loev B. a Kormendy M. F., citováno] ve 250 ml ky-

seliny octové za přítomnosti 1 g kyseliny 4-toluensulfonové při 38 °C. Podobným zpracováním se získá 29 g (94 %) surového produktu s t. t. 125–129 °C. Čistá látka se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru, t. t. 141–143,5 °C.

4. Cyklopentyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Analogicky jako v předešlých případech se provede reakce 23 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu se 17 g cyklopentylkarbamátu v 250 ml kyseliny octové za přítomnosti 1 g kyseliny 4-toluensulfonové při 38 °C. Podobným zpracováním se získá 33 g (97 %) surového produktu s t. t. 173–174 °C. Čistá látka se získá krystalizací z benzenu, t. t. 174–176 °C.

Výchozí cyklopentylkarbamát je popsán pouze z hlediska jeho farmakologických účinků [Nikolova M., Farmatsiya (Sofia) **15**(1), 32, 1965; Chem. Abstr. **63**, 8891, 1965], jeho příprava zatím popsána nebyla. K tomuto účelu byl shledán vhodným dále uvedený postup.

K míchané směsi 8,6 g cyklopentanolu, 16,2 g kyanatanu draselného a 50 ml benzenu se za míchání během 30 minut přikape 23,2 g kyseliny trifluorocetové. Teplota reakční směsi vzroste přitom samovolně z 20 na 45 °C. Směs se potom míchá ještě 3 hodiny a ponechá se v klidu přes noc. Potom se rozloží přidávkem 100 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 8,3 g (65 %) surového produktu s t. t. 110–113,5 °C. Čistý cyklopentylkarbamát se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 114,5 °C.

5. 2-Fenylethyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Analogicky jako v předešlých případech se provede reakce 23 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu s 21,5 g 2-fenylethylkarbamátu v 250 ml kyseliny octové za přítomnosti 1 g kyseliny 4-toluensulfonové při 36 °C. Podobným zpracováním reakční směsi se získá 37 g (98 %) surového produktu s t. t. 185–187 °C. Čistá látka se získá krystalizací z benzenu a taje při 187–188 °C.

Výchozí 2-fenylethylkarbamát byl sice v literatuře popsán [Bossinger Ch. D., Taylor K. G., US. patent č. 3 313 692; Chem. Abstr. **67**, 11 326, 1967], avšak k jeho přípravě je vhodnější metoda analogická postupu, který byl v předešlém příkladu provedení uveden pro cyklopentylkarbamát. Tímto způsobem se reakcí 12,2 g 2-fenylethanolu a 16,2 g kyanatanu draselného s 23 g kyseliny trifluorocetové v 50 ml benzenu získá 15,6 g (95 %) prakticky čistého 2-fenylethylkarbamátu s t. t. 91–92,5 °C.

6. 2-Isopropyl-5-methylfenyl-N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl) karbamát

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 36,5 g 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-olu s 34,5 g 2-isopropyl-5-methylfenylkarbamátu ve 240 ml kyseliny

octové za přítomnosti 1,6 g kyseliny 4-toluensulfonové při 36 °C. Analogickým zpracováním reakční směsi se získá 63 g (98 %) surového produktu, který se vyčistí krystalizací z vodného ethanolu, t. t. 153–154 °C.

Výchozí 2-isopropyl-5-methylfenylkarbamát zatím nebyl v literatuře popsán. Lze jej připravit dále uvedeným postupem:

K míchané směsi 15,0 g thymolu, 16,2 g kyanatanu draselného a 50 ml benzenu se za míchání během 30 minut přikape 23 g kyseliny trifluorooctové. Směs se míchá ještě 4 hodiny a potom ponechá v klidu po dobu 48 hodin při teplotě místnosti. Zředí se 100 ml vody a extrahuje se chloroformem. Extrakt se suší uhlíčitánem draselným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 16,4 g (85 %) surového produktu s t. t. 131–135 °C. Čistý 2-isopropyl-5-methylfenylkarbamát se získá krystalizací ze směsi benzenu a petroletheru a taje při 134,5–135 °C.

7. 1-[6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-3-ethylmočovina

K roztoku 11,3 g 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 160 ml toluenu se za míchání přikape během 15 minut roztok 4,9 g ethylisokyanátu (Schroeter G., Ber. Deut. Chem. Ges. **42**, 3356, 1909) v dalších 50 ml toluenu při počáteční teplotě 45 °C. Teplota směsi vystoupí samovolně až na 60 stupňů Celsia. Směs se míchá ještě 5 hodin a potom se ponechá 48 hodin v klidu. Vyloučený krystalický produkt se odsaje, promyje malým množstvím petroletheru a vysuší ve vakuu. Získá se 13 g (87 %) téměř čistého produktu. Krystalizací z 90 % vodného ethanolu se získá čistý hemihydrát s t. t. 208,5 až 209,5 °C.

8. 1-[6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-3-(n-hexyl)močovina

K roztoku 23 g 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 150 ml toluenu se při 65–70 °C za míchání přikape během 15 minut roztok 13 g n-hexylisokyanátu (Schroeter G., citováno) v 75 ml toluenu. Směs se míchá 1,5 hodiny při 70–80 °C, po částečném ochlazení se zředí 300 ml petroletheru a ponechá 48 hodin při teplotě místnosti. Potom se vyloučený krystalický produkt odsaje, promyje petroletherem a vysuší ve vakuu. Získá se 31 g (89 %) produktu s t. t. 175 až 176 °C, který se krystalizací z 90 % vodného ethanolu již nemění.

9. 1-[6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-3-(n-nonyl)močovina

K roztoku 23 g 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 200 ml toluenu se přikape za míchání při 70 °C během 15 minut roztok 17 g n-nonylisokyanátu v 50 ml toluenu. Směs se míchá 30 min. při 65–70 °C. Po částečném ochlazení se směs zředí 700 ml petroletheru a ponechá v klidu přes noc. Vyloučený krystalický produkt se odsaje, promyje petroletherem a vysuší ve vakuu. Získá se 34 g (86 %) surového produktu s t. t. 138–139 °C. Krystalizací z 90 % vodného

ethanolu se získá čistá látka s t. t. 142 až 143 °C.

Výchozí n-nonylisokyanát byl sice v literatuře uveden (Pierre J. a spol., Polymer **15**, 685, 1974; Chem. Abstr. **82**, 98 579, 1975; J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed. **13** (1), 11, 1975; Chem. Abstr. **82**, 140 891, 1975), avšak výhodný způsob přípravy nebyl popsán. Lze použít postupu dále uvedeného:

K míchanému roztoku 23 g azidu sodného v 75 ml vody se během 1 hodiny přikape roztok 47,7 g dekanoylchloridu (Fierz-David H. E., Kuster W., Helv. Chim. Acta **22**, 82, 1939) v 75 ml acetonu při 10–15 °C. Směs se míchá 1 hodinu při 10–13 °C a potom se rozdělí. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a během 30 minut se přikape za míchání do 250 ml benzenu při 60–68 °C. Po 2 hodinách míchání při 70 °C se směs ve vakuu odpaří při teplotě lázně 30–40 °C. Vyloučená pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se zpracuje destilací. Získá se 25,2 g (60 %) n-nonylisokyanátu s t. v. 106 až 108 °C/1,33 kPa.

10. 1-[6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-3-benzylmočovina

Reakce 23 g 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu ve 150 ml toluenu a 13,3 g benzylisokyanátu (Mukaiyama T., Nohira H., J. Org. Chem. **26**, 782, 1961) v dalších 100 ml toluenu se provede podobně jako v předchozích případech při 70 °C. Směs se míchá 45 minut při této teplotě. Po částečném ochlazení se zředí 120 ml petroletheru a ponechá ještě 2 hodiny při 15 °C. Vyloučený produkt se odsaje, promyje methanolem a vysuší ve vakuu. Získá se 34 g (95 %) čisté látky s t. t. 229–229,5 °C. Krystalizace ze směsi dimethylformamidu a ethanolu již nezvyšuje teplotu tání.

11. 1-[6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]-3-(2-hydroxyethyl)močovina

Směs 9,0 g ethyl-N-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]karbamátu a 37 g 2-aminoethanolu se míchá a zahřívá 4 hodiny na 126–128 °C (lázeň 135–140 °C). Po částečném ochlazení se zředí 50 ml chloroformu, přidá se 350 ml vody a směs se míchá až do úplného vychladnutí. Potom se vyloučená pevná látka odsaje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 7,7 g (82 %) surového produktu, který po krystalizaci z vodného ethanolu taje v čistém stavu při 183–184,5 °C.

12. 1,3-Bis[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]močovina

V 10 ml 2-diethylaminoethanolu se rozpustí 0,05 g sodíku, přidá se 3,0 g ethyl-N-[6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl]karbamátu a směs se míchá 8 hodin při 160 až 180 °C. Po částečném ochlazení se směs zředí 300 ml vody a po stání přes noc se vyloučený pevný produkt odsaje. Získá se 2,1 g (44 %) surového produktu s t. t. 295 °C. Krystalizací ze směsi dimethylformamidu a toluenu se získá čistá látka s t. t. 298 °C za rozkladu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Karbamáty a močoviny odvozené od 11-amino-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepinu obecného vzorce I.

ve kterém X je atom kyslíku -O- nebo skupina -NH- a R je přímý alkyl s 2 až 9 uhlíkovými atomy, propargyl, cyklopentyl, benzyl, 2-fenylethyl, 2-hydroxyethyl, thymyl nebo 6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl.

