



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202234

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 337/14

A 61 K 31/38

(22) Přihlášeno 02 05 78

(21) PV 2805-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydané 30 06 82

(75)

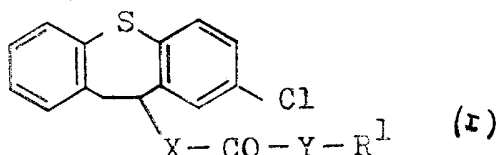
Autor vynálezu

PROTIVA Miroslav, dr. Ing., DrSc., a
BÁRTL Václav, Ing., CSc., Praha

(54) Karbamáty a močoviny odvozené od 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepinu

1

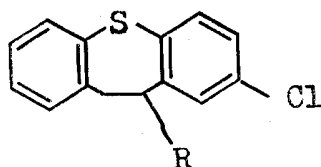
Tento vynález se týká karbamátů a močoviny odvozených od 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepinu obecného vzorce I,



ve kterém X je -NH- nebo -O-, Y je -O- nebo -N(R²)-, kde R² je atom vodíku nebo methyl, a R¹ značí alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenyl, 2-ethoxyethyl, 2-diethylaminoethyl nebo 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin-10-yl.

Látky vzorce I jsou farmakologicky účinné, zvláště jako látky protikřečové a diuretické. Jsou tedy použitelné jako léčiva při epilepsii a dále při poruchách hospodaření organismu s vodou.

Pro přehled jsou dále uvedeny všechny látky, které jsou popsány v příkladech provedení, které odpovídají obecnému vzorci I (látky II—XII). Látky XIII—XV jsou látky známé (neodpovídající obecnému vzorci I), jichž bylo použito při syntese látek II—XII jako látek výchozích.



2

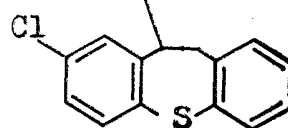
II, R = NHCOOC₂H₅

III, R = NHCON(CH₃)₂

IV, R = NHCOO(CH₂)₇CH₃

V, R = NHCOO(CH₂)₂OC₂H₅

VI, R = NHCONH



VII, R = NHCOO(CH₂)₂N(C₂H₅)₂

VIII, R = NHCONH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂

IX, R = NHCONHC(CH₃)₃

X, R = NHCONHC₆H₅

XI, R = OCONHC(CH₃)₃

XII, R = OCONHC₆H₅

XIII, R = NH₂

XIV, R = Cl

XV, R = OH

Z hlediska farmakodynamické aktivity jsou typickými látkami podle vynálezu karbamáty II, V a XI. Látka II byla ve farmakologických testech aplikována orálně; je velmi málo toxická, protože její střední smrtelná dávka pro myši LD₅₀ je vyšší než 2,5 g/kg. Tato látka v orálních dávkách 100 až 300 mg/kg signifikantně antagonizuje křeče u myši vyvolávané pentetrazolem. Látka V byla rovněž aplikována orálně a také

její střední smrtná dávka LD_{50} je vyšší než 2,5 g/kg. V dávce 100 mg/kg působí tato látka intenzivně diuretický u myši; uvedená dávka zvyšuje diuresu o 100 % ve srovnání s kontrolou. Konečně též karbamát XI byl aplikován orálně a jeho toxicita, vyjádřená dávkou LD_{50} , je rovněž vyšší než 2,5 g/kg. V orální dávce 300 mg/kg působí látka intenzivně protikřečově u myši vůči pentetrazolovým křečím.

V příkladech provedení jsou popsány způsoby přípravy jednotlivých látek podle vynálezu. Ze známého 10-amino-8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepinu (XIII) [D. T. Witiak a spol., J. Med. Chem. **19**, 40, 1976] se působením chlormravenčanu ethylnatého získá O-ethylkarbamát II. Při reakci známého 8,10-dichlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepinu (XIV) [J. O. Jílek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **33**, 1831, 1968] s kyanatanem draselným a ethanolom v dimethylformamidu se jako jeden z produktů získá asymetrická dimethylmočovina III. Zahříváním karbamátu II s 1-oktanolem, 2-ethoxyethanolem a 2-diethylaminoethanolem za přítomnosti malého množství příslušného natriumalkoxidu dochází k substituci O-ethylové skupiny vyššími alkyly a obdobou transesterifikační reakce vznikají karbamáty IV, V a VII. V druhém případě se jako vedlejší produkt izoluje symetricky disubstituovaná močovina VI. Zahříváním karbamátu II s 2-diethylaminoethylaminem se připraví aminoalkylmočovina VIII. Reakcemi aminu XIII (literatura citována) s terc. butylisokyanátem a fenylisokyanátem v dichlormethanu resultují nesymetricky substituované močoviny IX a X. Další dva karbamáty, XI a XII, s přehozeným pořadím prvků v karbamátovém zbytku, se připraví reakcemi známého 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin-10-olu (XV) [J. O. Jílek a spol., literatura citována] s terc. butylisokyanátem a fenylisokyanátem.

Podrobnosti způsobů přípravy jednotlivých produktů podle vynálezu vyplývají z dále uvedených příkladů provedení.

Příklady provedení:

1. 8-Chlor-10-(ethoxykarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (II)

K suspensi 26,2 g aminu XIII ve 100 ml etheru se přidá roztok 5,0 g hydroxidu sodného v 50 ml vody a k rychle míchané směsi se přikape 11,0 g chlormravenčanu ethylnatého tak rychle, aby ether mírně vřel pod zpětným chladičem (20 minut). Směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se pevná látka odsaje, promyje vodou a etherem a vysuší ve vakuu. Získá se 30,3 g (91 %) produktu, který po jediné krystalizaci z benzenu je analyticky čistý a taje při 164 až 165 °C.

2. 8-Chlor-10-(dimethylaminokarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (III)

Ke směsi 6,07 g kyanatanu draselného, 3,9 g ethanolu a 30 ml dimethylformamidu se během 50 minut za míchání přikape horký roztok 14,1 g chlorderivátu XIV ve 20 ml dimethylformamidu v dusíkové atmosféře. Směs se pak zahřívá 6 hodinu na 100 °C, po stání přes noc se nerozpuštěný podíl odfiltruje a filtrát se ve vakuu odpaří. Zbytek se rozpustí v etheru, filtrací s karborafinem se odstraní nerozpuštěný podíl a filtrát se odpaří. Olejovitý zbytek (13,7 g) se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu. Nejprve se petroletherem eluuje 3,0 g 2-chlordibenzo(b, f)thiepinu (b. t. 76 až 78 °C) a potom se eluuje benzenem 3,5 g aminu XIII (b. t. 72 až 78 °C). Konečně se elucí chloroformem získá 1,6 g (9 %) žádané látky III, která krystaluje z benzenu a v čistém stavu taje při 200 až 204 °C. Analýza látku identifikovala jako solvát s polovinou molekuly benzenu.

3. 8-Chlor-10-(n-oktyloxykarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (IV)

Ve 20 g 1-oktanolu se rozpustí 0,1 g kovového sodíku, přidá se 5,0 g karbamátu II a směs se zahřívá za míchání 8 hodin na 190 až 195 °. Potom se 1-oktanol odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 100 ml vroucího benzenu a roztok se zfiltruje. Filtrát se odpaří za normálního tlaku na polovinu objemu; stáním při teplotě místnosti se vyloučí 4,2 g (68 %) surového žádaného produktu s b. t. 120 až 126 °C. Krystalizací z petroletheru se získá analyticky čistá látka s b. t. 123 až 126 °C.

4. 8-Chlor-10-(2-ethoxyethoxykarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (V)

Ve 30 ml 2-ethoxyethanolu se rozpustí 0,2 g sodíku, přidá se 5,0 g karbamátu II, směs se zahřeje na 100 °C a za sníženého tlaku (2666 Pa) se oddestiluje část 2-ethoxyethanolu. Potom se přidá 10 ml čistého 2-ethoxyethanolu, směs se zahřívá 2 hodiny na 100 °C a po stání přes noc se 2-ethoxyethanol odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozloží 50 ml vody a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 5,1 g oleje, který se za tepla rozpustí v malém objemu cyklohexanu. Přidáním n-hexanu a stáním do druhého dne vykrystaluje 4,5 g (80 %) produktu s b. t. 104 až 111 °C. Rekrystalizací ze směsi cyklohexanu a n-hexanu se získá analyticky čistý produkt s b. t. 107 až 111 °C.

5. N¹,N²-Bis(8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin-10-yl)močovina (VI)

Analogicky jako v předešlém případě se provede reakce 20 ml 2-ethoxyethanolu (0,1 g Na) s 5,0 g karbamátu II vařením pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin (135 °C). Po odpaření 2-ethoxyethanolu a distribuci zbytku mezi vodu a benzen se vyloučí 1,9 g nerozpustné látky s b. t. 318 až 322 °C (dimethylformamid), která je žádaným produktem VI.

6. 8-Chlor-10-(2-diethylaminoethoxykarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (VII)

V 17,6 g 2-diethylaminoethanolu se rozpustí 0,1 g sodíku, přidá se 5,0 g látky II a přes kolonu se směs zvolna destiluje. Ethanol destiluje během prvních 15 minut. Potom se směs zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 175 °C. Část 2-diethylaminoethanolu se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí 100 ml vroucího benzenu a roztok se zfiltruje. Z vysušeného filtrátu se etherickým roztokem chlorovodíku vyloučí olejovitý hydrochlorid produktu, který krystaluje po izolaci dekantací a přidání acetonu; 2,2 g (33 %), b. t. 171 až 174 °C (dioxan).

7. 8-Chlor-10-(2-diethylaminoethylaminokarbonylamino)-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (VIII)

Směs 5,0 g látky II a 18 g 2-diethylaminoethylaminu se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. Potom se těkavé podíly odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozloží vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší uhlíčitánem draselným a po filtraci se etherickým roztokem chlorovodíku vyloučí olejovitý hydrochlorid. Isoluje se dekantací, rozloží se 5% roztokem hydroxidu sodného a báze se znovu izoluje etherem. Po zpracování extraktu se surový produkt rozpustí v benzenu a přidávkem petroletheru se vyvolá krystalisace; 1,4 g (23 %), b. t. 158 až 164 °C. Analyticky čistá látka, b. t. 160 až 165 °C (ether-petrolether).

8. 10-(terc. Butylaminokarbonylamino)-8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (IX)

K roztoku 3,0 g aminu XIII ve 30 ml dichlormethanu se za míchání přikape roztok 1,2 g terc. butylisokyanátu v 10 ml dichlormethanu, směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a ponechá přes noc. Vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje z acetonu; 2,63 g (63 %), b. t. 208 až 212 °C.

9. 10-(Anilinokarbonylamino)-8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (X)

Analogicky jako v předešlém případě se provede reakce 3,0 g aminu XIII a 1,4 g fenylisokyanátu v 50 ml dichlormethanu a získá se 4,35 g (96 %) produktu s b. t. 239 až 240 °C. Analytický vzorek se získá krystalisací z acetonu; b. t. 240 až 242 °C.

10. 10-(terc. Butylaminokarbonyloxy)-8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (XI)

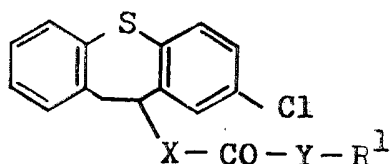
Směs 5,0 g alkoholu XV, 15 ml toluenu, 0,1 g natrium-terc. butoxidu a 2,2 g terc. butylisokyanátu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Po částečném ochlazení se zředí 50 ml petroletheru a vyloučený produkt se odsaje; 4,4 g (64 %), b. t. 123 až 127 °C. Analytický produkt se získá krystalisací vzorku z cyklohexanu; b. t. 124 až 126 °C.

11. 10-(Anilinokarbonyloxy)-8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin (XII)

Podobně jako v předešlém případě se provede reakce 5,0 g alkoholu XV s 2,0 g fenylisokyanátu v 15 ml vroucího benzenu (2 hodiny) za přítomnosti 0,1 g natrium-terc. butoxidu. Získá se 4,41 g (61 %) produktu s b. t. 157 až 160 °C. Analytický vzorek se získá krystalisací z cyklohexanu; b. t. 159 až 162 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Karbamáty a močoviny odvozené od 2-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepinu obecného vzorce I,



ve kterém X je -NH- nebo -O-, Y je -O- nebo -N(R²)-, kde R² je atom vodíku nebo methyl, a R¹ značí alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenyl, 2-ethoxyethyl, 2-diethylaminoethyl nebo 8-chlor-10,11-dihydrodibenzo(b, f)thiepin-10-yl.