



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216948
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 223/16

(22) Přihlášeno 08 01 81
(21) (PV 167-81)

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 01 85

(72) Autor vynálezu PFEIFFER FRANCIS RICHARD, CINNAMINSON, NEW JERSEY (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu SMITHKLINE CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů 7,8-dihydroxy-1-(sulfamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

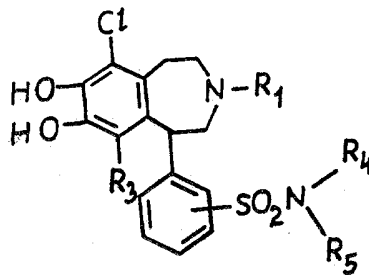
1

Vynález popisuje způsob výroby nové skupiny 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů, jejichž struktura je charakterizována přítomností sulfamoylové skupiny ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) na fenylovém kruhu. Tyto produkty vykazují farmaceutickou účinnost a působí zejména jako renálně dopaminergní a hypotenzivní činidla.

V daném oboru je známo jenom velmi málo 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů nesoucích na fenylovém kruhu substituent obsahující thioskupinu. V americkém patentním spisu č. 4 104 379 je popsána série takovýchto benzazepinových derivátů, které na fenylovém kruhu v poloze 1 nesou substituent vybraný ze skupiny zahrnující nižší alkylthioskupiny, nižší alkylsulfonylové skupiny, nižší alkylsulfinylové skupiny a dimethylsulfoniumhalogenidové skupiny. Z dosavadního stavu techniky nejsou známy ani 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepiny se sulfamoylovým substituentem na fenylové skupině v poloze 1, ani syntetická metoda pro přípravu těchto látek.

Vynález zahrnuje způsob výroby sloučenin obecného vzorce I

2



(I)

ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo allylovou skupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo chloru a

R₄ a R₅ znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

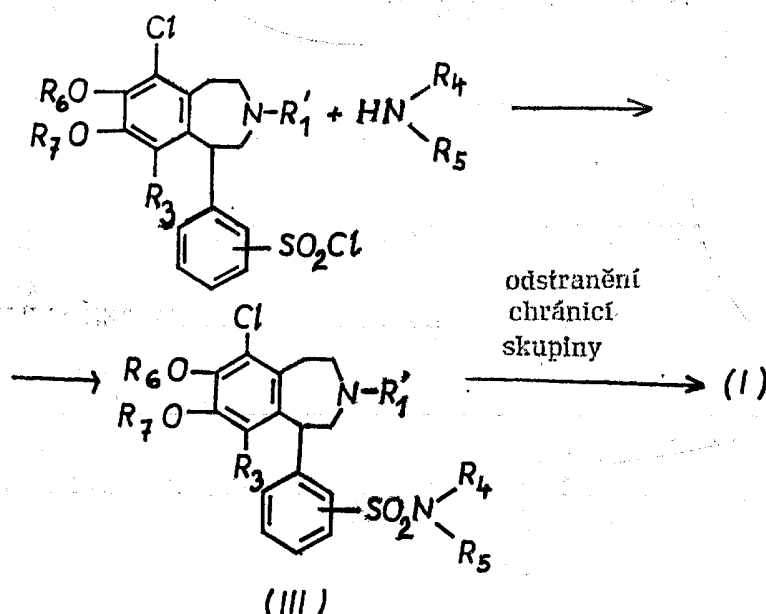
Do rozsahu vynálezu rovněž spadá případná příprava adičních solí bazických sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami, kteréžto soli mají stejnou farmakodynamickou účinnost jako

báze a nemají žádné omezující vedlejší účinky. Jako příklady vhodných organických a anorganických kyselin k přípravě solí je možno uvést kyselinu maleinovou, kyselinu jablečnou, kyselinu fumarovou, kyselinu jantarovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethandisulfonovou, kyselinu salicylovou, kyselinu citrónovou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sulfamovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu dusičnou, kyselinu sírovou nebo kyselinu bromovodíkovou. Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž ve formě solvátů, jako hydrátů. Shora uvedené soli

se připravují metodami známými z dosavadního stavu techniky, jako reakcí báze s nadbytkem kyseliny v nižším alkanolu nebo v podobném organickém rozpouštědle.

Nové produkty obecného vzorce I vykazují farmaceutickou aktivitu, zejména hypotenzivní účinnost. Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_3 představuje atom vodíku, vykazují rovněž vyslovenou dopaminergní účinnost, jak je konkrétněji popsáno níže.

Shora popsané sloučeniny se v souladu s vynálezem připravují reakcí ve smyslu následujícího reakčního schématu:



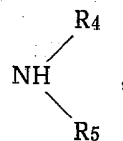
Ve výchozích látkách mají symboly R_3 , R_4 a R_5 význam jako v obecném vzorci I, R_1' představuje allylovou skupinu nebo trifluoracetylovou skupinu a R_6 a R_7 buď nezávisle na sobě znamenají vždy methylovou skupinu, nebo společně tvoří methylenovou skupinu.

Kromě shora zmíněné trifluoracetylové skupiny může symbol R_1' pochopitelně představovat i libovolnou jinou chránicí skupinu dusíku.

Výraz „chránicí skupina dusíku“ se zde používá k označení substituentu zavedeného do polohy 3 k zabránění napadení chemicky reaktivního vodíku na dusík v kruhu výchozí látky obecného vzorce II během reakce. Tato chránicí skupina se po provedení žádané chemické reakce odštěpí standardním způsobem za regenerace sekundárního aminu. Shora zmíněné skupiny se běžně používají v chemii polypeptidů nebo antibiotik. Obvykle používanými skupinami jsou skupina terc.butoxykarbonylová, trichlorethoxykarbonylová, p-methoxybenzylkarbonylová, isobornyloxykarbonylová, tritylová, benzhydrilová a jiné skupiny vhodné k chránění sekundární aminové funkce.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II za

vzniku sloučeniny obecného vzorce III se provádí v organickém rozpouštědle inertním vůči reakčním složkám, v němž jsou tyto reakční složky rozpustné, jako v dimethylformamidu, dimethylacetamidu, tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu. Výchozí amin obecného vzorce



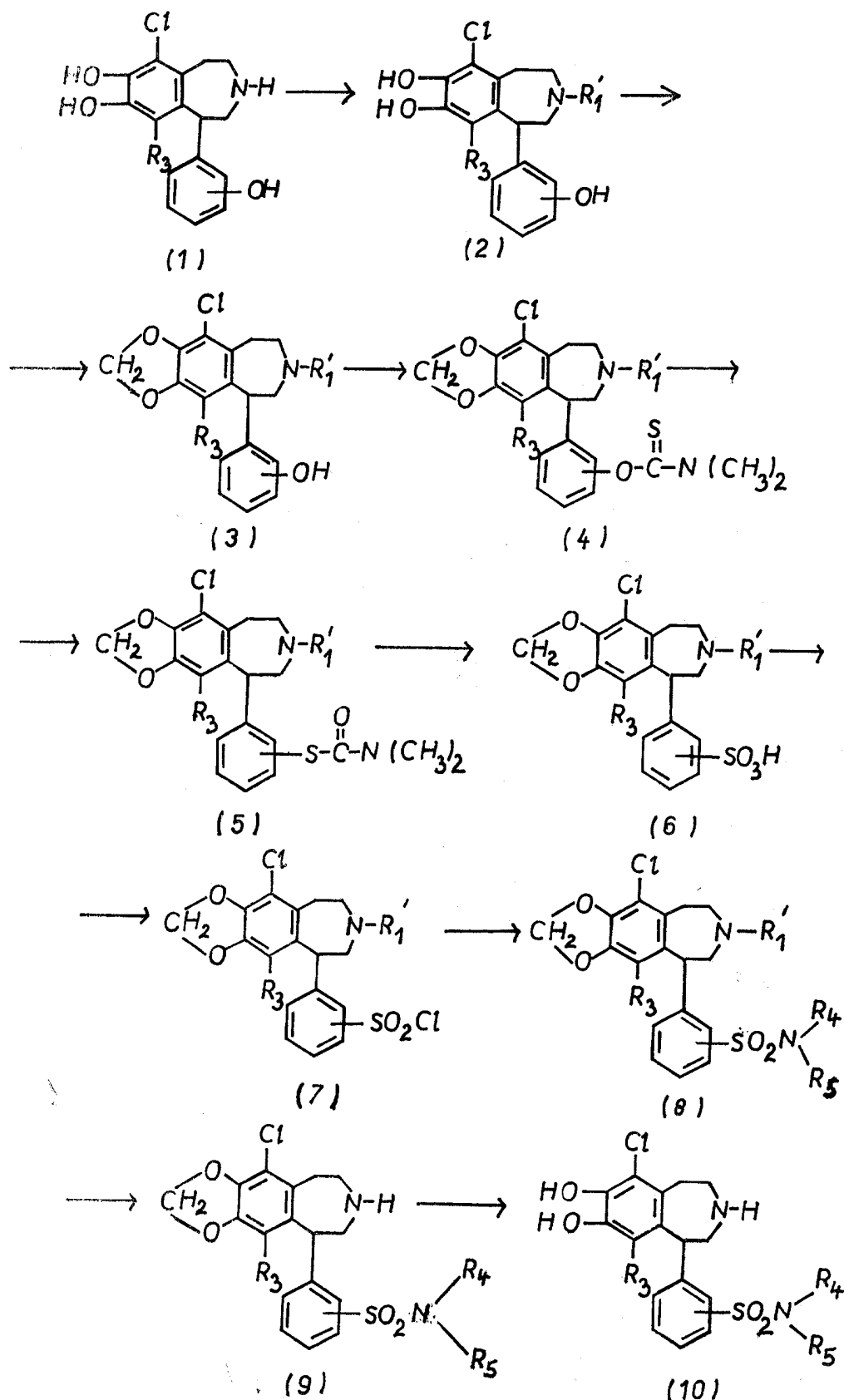
se obvykle používá v nadbytku. Reakce se provádí za libovolné vhodné teploty až do ukončení. Nejvýhodnější je teplota v rozmezí zhruba od 0°C do teploty místnosti. Sloučeninu obecného vzorce III je možno izolovat známým způsobem nebo ji lze bez čištění podrobit o sobě známým reakcím k odstranění chránicích skupin představovaných symboly R_1' , R_6 a R_7 .

Jako příklady reakčních činidel k odstranění O-etherových chránicích skupin lze uvést bromid boritý nebo chlorid boritý, 48% kyselinu bromovodíkovou, chlorid hliníkový

nebo jiná dealkylační činidla. Chránicí skupiny dusíku se odstraňují snadněji, například působením kyseliny nebo báze. K odstranění těchto chránicích skupin může rovněž dojít v průběhu shora popsané dealkylace.

Celkovou sérii reakcí, které se účelně používají k přípravě sloučenin podle vynálezu, ilustrují následující reakční schémata:

Schéma A



(vzorec I, kde $R_1 = \text{H}$)

8

7 a 8 příslušného triolu {2}. Méně účelné je připravovat 7,8-dimethoxy-1-(hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepiny, a to vzhledem ke ztrátě selektivity při tvorbě etherového derivátu. Zmíněné deriváty jsou však dostupné z dosavadního stavu techniky a lze je alternativně použít.

Druhý ilustrativní postup popisující rovněž přípravu výchozích látek spočívá v tvorbě 7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinového jádra se sirnou funkcí přítomnou na fenylovém kruhu, kteroužto funkci lze pak popřípadě převést na různé sulfamoylové zbytky charakteristické pro strukturu sloučenin podle vynálezu.

c1ccccc1CSCC2=CC=CC=C2 + COc1cc(CCN)cc(Cl)c1OC $\longrightarrow$
 (11) (12) $\longrightarrow$
COc1cc(CCNCC(O)Cc2ccccc2CSCC3=CC=CC=C3)cc(Cl)c1OC $\longrightarrow$
 (13) $\longrightarrow$
COc1cc2c(c(Cl)c1OC)C3CCNCC3Cc4ccccc4CSCC5=CC=CC=C5 $\longrightarrow$
 (14)

Při testu s reprezentativní sloučeninou podle vynálezu, již je 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid, bylo dosaženo následujících výsledků:

Sloučenina	11	MAP*)	RBF*)	12	HR*)
	Dávka ($\mu\text{g/kg/min}$)			RVR*)	
dopamin	3	-4,9	+38,1	-31,6	+0
testovaná	3	-3,6	+17,0	-18,0	2,9
látká	30	-6,6	+41,0	-33,7	-6,3
	300	-10,6	+16,0	-22,7	+3,3

Legenda: *)

MAP = arteriální krevní tlak

RBF = renální průtok krve

RVR = renální vaskulární rezistence

HR = srdeční frekvence

jednotlivými hodnotami se míní změny v %, vztaheno na kontrolní hodnoty zaznamenané u jednoho psa vždy před každou infúzí.

U čtyř psů činila hodnota ED₅₀ 20 $\mu\text{g/kg}$ (dopamin = 3,5 $\mu\text{g/kg}$). U psa po aplikaci

fosfátu a manitolu snižuje shora uvedená sloučenina krevní tlak při orálním podání v dávce 5 mg.

Při testech s následujícími dalšími sloučeninami bylo dosaženo následujících výsledků:

6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-N,N-dimethyl-sulfamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid-hydrát:

Sloučenina	Dávka ($\mu\text{g/kg/min}$)	MAP	RBF	RVR	HR
testovaná	3	0	+6,7	-6,2	0
látká	30	-1,4	+6,3	-6,8	+6,7
	300	-15,7	-6,3	-9,6	+10,0

6,9-dichlor-7,8-dihydroxy-1-(p-sulfamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid-hydrát:

Sloučenina	Dávka ($\mu\text{g/kg/min}$)	MAP	RBF	RVR	HR
testovaná	3	0	0	0	+5,9
látká	30	+1,3	0	+1,4	+6,3
	300	+0,6	+6,3	-5,1	+6,3

Farmaceutické prostředky obsahující nové sloučeniny podle vynálezu, vykazující farmaceutickou účinnost, se připravují ve formě běžných jednotkových dávek kombinováním sloučeniny obecného vzorce I, jejího isomeru nebo farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, s netoxickým farmaceutickým nosičem za použití obvyklých postupů. Účinné látky se přitom používají v netoxickém množství, které však je dostatečně vysoké, aby mohlo vyvolat u pacienta (zvířete nebo člověka) žádanou farmaceutickou účinnost. Tyto prostředky s výhodou obsahují účinnou látku v aktivním, ale netoxickém množství pohybujícím se zhruba od 15 mg do 1000 mg, s výhodou od 25 do 200 mg, na každou jednotkovou dávku. Toto množství ovšem závisí na žádané specifické biologické účinnosti a na stavu pacienta.

Následující příklady slouží výlučně pouze k ilustraci přípravy a použití sloučenin podle vynálezu. V těchto příkladech jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia. Od-

borníkům nebudou činit potíže případné další variace těchto příkladů.

Příklad 1

42 g (0,104 mol) 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-methansulfonátu (viz belgický patentní spis č. 860 774) se suspenduje v 1 litru suchého toluenu a 30,0 ml suchého acetonitrilu, a k suspenzi se rychle přidá 100 ml (0,77 mol) anhydridu trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se přes noc míchá za vzniku čirého roztoku, který se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek se rozpustí v methylenchloridu, roztok se dvakrát promyje vodou, pak několikrát 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec roztokem chloridu sodného. Zahuštěním vysušené organické fáze se získá 44 g olejovitého 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu, který

je podle NMR spektroskopie a chromatografie na tenké vrstvě dostatečně čistý pro další použití.

K roztoku 44 g (0,104 mol) 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu v 700 ml suchého dimethylformamidu se přidá 44,5 g (0,784 mol) fluoridu draselného. Po 5 minutách se přidá 11,2 ml (27,6 g, 0,109 mol) dibrommethanu a směs se zahřeje na 115°. Na tuto teplotu se reakční směs zahřívá 6 hodin, pak se zahustí, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se několikrát promyje vodou. Po vysušení a zahuštění se zbytek chromatografuje na 800 g silikagelu za použití chloroformu s plynule stoupajícím množstvím methanolu (od 1 od 3 %) jako elučního činidla. Z homogenních frakcí se získá 30,4 g (71 %) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu. Vzorek tohoto produktu poskytnete po krystalizaci z acetonitrilu bílé krystaly o teplotě tání 191 až 193°.

Náhradou dibrommethanu ethylendibromidem se získá odpovídající 7,8-ethylendioxysloučenina, kterou je možno používat v níže popsaných reakčních stupních. Obdobně se používají rovněž další reaktivní dihalogenmethany nebo dihalogenethany.

K roztoku 12,6 g (0,031 mol) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu ve 100 ml suchého dimethylformamidu se přidá nejprve 15,2 g (0,136 mol) triethylaminu a pak 6,27 g (0,051 mol) dimethylthiokarbamoylchloridu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do 500 ml vody s ledem, vyloučená sraženina se odfiltruje a důkladně se promyje vodou. Pevný materiál se rozpustí v 90% ethanolu, roztok se vyčerpá aktivním uhlím, zfiltruje se a až do počínajícího zákalu se naředí vodou. Po ochlazení se získá celkem 11,3 g (73 %) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-O-dimethylthiokarbamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu o teplotě tání 128 až 131°.

Eutektická směs difenylu a difenyloxydu (Dowtherm „A“, 200 ml) se přehřeje v olejové lázni na 200°, načež se k ní za rychlého míchání po částech přidá 24,0 g (0,048 mol) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-O-dimethylthiokarbamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu. Výsledný roztok se zhruba 10 hodin zahřívá na teplotu 205 až 230°, reakční směs se ochladí a přímo se nanese na sloupec 800 g silikagelu, který byl promyt cyklohexanem. K odstranění prostředí sloužícího k přenosu tepla se sloupec nejprve promyje cyklohexanem, načež se vymývá nejprve směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 a potom směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 5:2, čímž se získá homogenní produkt. Po krystalizaci z acetonitrilu se získá 8,7 g (40 %) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-

-(p-S-dimethylkarbamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu o teplotě tání 194 až 195°.

10 g (0,02 mol) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-S-dimethylkarbamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu se suspenduje ve 200 ml 90% kyseliny mravenčí a k suspenzi se za míchání při teplotě místnosti přikape 35 ml 30% peroxidu vodíku. Výsledná směs se 18 hodin míchá, vzniklý čirý roztok se odpaří a zbytek se několikrát podrobí azeotropické destilaci s 95% ethanolom. Surový produkt se rozpustí v ethylacetátu, roztok se promyje studenou 1% kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného, načež se zahustí, čímž se získá cca 10 g surového 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-sulfofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu. NMR spektrum produktu souhlasí s uvedenou strukturou a podle vysokotlaké chromatografie na koloně s převrácenou fází (C-18) za použití směsi vody, methanolu a kyseliny octové v poměru 60:40:1, s obsahem 3×10^{-5} mol natriumhexansulfonátu je čistota produktu nejméně 85%.

Směs 1,0 g (2,1 mmol) surového 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-sulfofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu, 20 ml thionylchloridu a 0,04 ml dimethylformamidu se 2 hodiny zahřívá na 80°, načež se thionylchlorid odpaří ve vakuu. Zbytek tvořený 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-chlorsulfofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidem se rozpustí v tetrahydrofuranu a roztok se pomalu přidá k 40 ml koncentrovaného hydroxidu amonného ochlazeného ledem. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se její pH kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 8 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou, vysuší se, zahustí se a odparek se nanese na sloupec 50 g silikagelu. Sloupec se vymývá cyklohexanem obsahujícím stoupající množství ethylacetátu (od 24 do 35 %), čímž se získá 0,5 g 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-sulfamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu. Hmotnostní spektrum (ionizace polem) obsahuje signál m/e při 476, což odpovídá molekulárnímu iontu. NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře.

Náhradou amoniaku ethylaminem se získá odpovídající (p-N-ethylsulfamoylfenyl)-derivát. Tento derivát poskytne po alkalické hydrolýze a následujícím působení bromidu boritého, jak je popsáno níže, 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-N-ethylkarbamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid.

Směs 0,5 g (1,1 mmol) 6-chlor-7,8-methyldioxy-1-(p-sulfamoylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu, 0,1 g hydroxidu sodného a 50 ml etha-

nolu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a po vysušení se zahustí. Zbytek se chromatografuje na 20 g silikagelu za použití chloroformu se stoupajícím množstvím methanolu (od 1 do 5 %) jako elučního činidla. Získá se 0,35 g čistého 6-chlor-7,8-methylendioxy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Tento produkt se suspenduje v 5 mililitrech suchého methylenchloridu, suspenze se ochladí na -60° a za míchání v dusíkové atmosféře se k ní přikape roztok 5 ml bromidu boritého v methylenchloridu (1 g/ml). Směs se zhruba 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se znovu ochladí na 15° a opatrně se k ní přidá nadbytek methanolu. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se několikrát azeotropicky destiluje s methanolem. Zbýlý pevný materiál poskytne po krystalizaci ze směsi methanolu, acetonitrilu a etheru 0,36 g (86 %) 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromidu o teplotě tání 289 až 290° .

Báze (1 g) se regeneruje za použití zředěného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a isopropanolu. Vždy na 100 mg této báze v isopropanolu se působí methansulfonovou kyselinou, resp. kyselinou chlorovodíkovou, čímž se získá sůl s methansulfonovou kyselinou, resp. s kyselinou chlorovodíkovou.

Příklad 2

Směs 5,0 g (0,011 mol) 6-chlor-7,8-methylendioxy-1-(p-sulfophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu. 70 mililitrů thionylchloridu a 0,08 ml dimethylformamidu se 2 hodiny zahřívá na 80° , načež se rozpouštědla odpaří ve vakuu.

Zbytek tvořený chloridem kyseliny se rozpustí v tetrahydrofuranu a roztok se při teplotě -15° pozvolna přidá k roztoku dimethylaminu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0° , pak se nechá během 20 minut ohřát na teplotu místnosti a její pH se kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 6,5. Produkt se extrahuje chloroformem, extrakty se důkladně promyjí vodou a po vysušení se zahustí. Získá se 4,0 g surového produktu, který se chromatografuje na 120 g silikagelu za použití cyklohexanu se stoupajícím množstvím ethylacetátu (od 25 do 33 %) jako elučního činidla. Homogenní frakce se odpaří a po krystalizaci z vodného ethanolu se z nich získá 3,1 g (78 %) 6-chlor-7,8-methylendioxy-1-(p-N,N-dimethylsulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu o teplotě tání 143 až 145° .

Roztok 2,3 g (0,00457 mol) 6-chlor-7,8-methylendioxy-1-(p-N,N-dimethylsulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-trifluoracetamidu v 75 ml methanolu s

obsahem 0,5 g hydroxidu sodného se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a několikrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a po vysušení se zahustí. Surový zbytek se chromatografuje na 75 g silikagelu za použití chloroformu se stoupajícím podílem methanolu (od 1 do 4 %) jako elučního činidla. Homogenní frakce se spojí a po zahuštění se z nich získá 1,4 g (75 %) 6-chlor-7,8-methylendioxy-1-(p-N,N-dimethylsulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Hmotnostní spektrum (ionizace polem) obsahuje intenzivní signál m/e při 408, což odpovídá uvedené struktuře. S výše uvedenou strukturou souhlasí rovněž NMR a IČ spektra.

300 mg tohoto produktu se rozpustí v 15 mililitrech suchého methylenchloridu, roztok se v dusíkové atmosféře ochladí na -15° a přikape se k němu roztok 3 ml bromidu boritého v methylenchloridu (1 g/5 ml), přičemž se velmi rychle vyloučí sraženina. Směs se zhruba 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se znovu ochladí v ledu, přidá se k ní opatrně nadbytek methanolu a výsledný roztok se odpaří. Zbytek se několikrát azeotropicky destiluje s methanolem. Pevný materiál poskytne po krystalizaci ze směsi methanolu a acetonitrilu špinavě bílé krystaly 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-N,N-dimethylsulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromidu o teplotě tání 238 až 240° . NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře.

Příklad 3

Roztok 50 g (0,219 mol) p-thiobenzylbenzoové kyseliny ve 450 ml suchého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře ochladí ve vodě s ledem a přikape se k němu 400 ml 1 M roztoku diboranu v tetrahydrofuranu (0,4 mol). Po 0,5 hodiny se chladicí lázeň odstraní, směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se znovu ochladí ve vodě s ledem a opatrně se k ní přidá nadbytek methanolu. Odpařením rozpouštědel se získá bílý pevný materiál, který po krystalizaci z vodného ethanolu poskytne 39,5 g (79 %) p-thiobenzylbenzylalkoholu o teplotě tání 87 až $88,5^{\circ}$.

K roztoku 38,5 g (0,167 mol) p-thiobenzylbenzylalkoholu ve 400 ml toluenu se přidá 100 g aktivovaného kysličníku manganitého. Suspenze se 5 hodin zahřívá za míchání na olejové lázni pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímku. Směs se pomalu ochladí a po zředění chloroformem se zfiltruje přes pomocný filtrační prostředek. Filtrát se zahustí na světle žlutý pevný materiál, který po krystalizaci z absolutního alkoholu poskytne 30,1 g (80 proc.) p-thiobenzylbenzaldehydu o teplotě tání 62 až $63,5^{\circ}$.

Roztok 30,0 g (0,132 mol) p-thiobenzyl-

benzaldehydu a 37,6 g (0,184 mol) trimethylsulfoniumjodidu ve 150 ml suchého dimethylsulfoxidu (udržovaný pod dusíkem) se během 15 minut přidá k roztoku 18,6 g (0,17 mol) terc.butoxidu draselného ve 100 mililitrech suchého dimethylsulfoxidu. Směs se ještě 45 minut míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do 3 litrů vody s ledem. Vodná směs se extrahuje čtyřikrát vždy 300 mililitry ethylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vodou (čtyřikrát) a vysuší se síranem hořečnatým. Po zahuštění extraktů se získá pevný p-thiobenzylstyrenoxid.

Tento surový epoxid se smísí s 28,5 g (0,13 mol) 2-chlorhomoveratrylaminu a směs se pod dusíkem 18 hodin zahřívá na 110°. Surový produkt se rozpustí v malém množství chloroformu a nanese se na sloupec 900 g silikagelu. Sloupec se vymývá chloroformem se stoupajícím podílem methanolu (do 2,5 %), přičemž se odebírají frakce o objemu 400 ml. Po krystalizaci homogenního produktu z absolutního alkoholu se získá 15,4 g α -(N-2-chlor-3,4-dimethoxyfenethylaminomethyl)-4'-thiobenzylbenzylalkoholu o teplotě tání 80 až 81,5°.

K roztoku 13,0 g (0,0284 mol) benzylalkoholu ve 260 ml suchého methylenchloridu se přidá 10,4 ml methansulfonové kyseliny. Výsledný roztok se 3 hodiny mírně vaří pod zpětným chladičem, načež se k němu přidá nejprve led a pak 150 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem, spojené organické extrakty se promyjí vodou a po vysušení se zahustí. Získá se 12,1 g surového produktu, který se chromatografuje na 650 g silikagelu za použití chloroformu se stoupajícím podílem methanolu (od 2 do 4%) jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 9,4 g (75%) 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(p-thiobenzylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. NMR, IČ a hmotnostní spektra souhlasí s uvedenou strukturou.

7,7 g (0,017 mol) benzazepinu se rozpustí v 80 ml acetonu, k roztoku se přidá nejprve 20 ml vody a pak roztok 5,3 g uhličitanu sodného v 10 ml vody. Směs se ochladí ve vodě s ledem a přikape se k ní roztok 5,44 g chlor mravenčnanu benzylnatého ve 25 ml acetonu. Směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 5° a pak přes noc při teplotě místnosti, načež se k ní přidá voda a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vodou, zahustí se a zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití nejprve chloroformu a pak chloroformu se stoupajícím podílem methanolu (do 0,5 %). Získá se 4,5 g (46%) sirupovitého 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(p-thiobenzylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-benzylkarbamátu. Hmotnostní spektrum (ionizace polem) obsahuje signál m/e při 573, což odpovídá uvedené struktuře. Shora uvedené struktuře odpovídají i IČ a NMR spektra.

4,5 g (0,0079 mol) shora připraveného karbamátu se rozpustí ve 45 ml ledové kyseliny octové a přidá se 0,45 ml vody. Roztok se ochladí ve vodě (15°) a po dobu 20 minut se směs se pak ještě 15 minut míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do 150 ml vody s ledem a rychle se extrahuje chloroformem. Spojené extrakty se promyjí vodou a do mírně vlhkého roztoku se uvádí proud dusíku. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu při teplotě místnosti se jako zbytek získá 6,9-dichlor-7,8-dimethoxy-1-(p-chlorsulfonylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-benzylkarbamát.

Tento zbylý chlorid kyseliny se rozpustí v tetrahydrofuranu a roztok se vnese do 75 ml hydroxidu amonného ochlazeného ledem. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se pH směsi kyselinou chlorovodíkovou upraví zhruba na hodnotu 8, produkt se extrahuje chloroformem a extrakt se promyje vodou. Vysušený extrakt se zahustí a odparek se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití nejprve chloroformu a pak chloroformu se stoupajícím podílem methanolu (do 1 %) jako elučního činidla. Získá se 3,24 g (75 %) 6,9-dichlor-7,8-dimethoxy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-benzylkarbamátu ve formě oleje. NMR, IČ a hmotnostní spektra souhlasí s uvedenou strukturou.

2,0 g (3,56 mmol) sulfamoylderivátu se rozpustí v 60 ml suchého methylenchloridu, roztok se pod dusíkem ochladí na -15° a přikape se k němu roztok 17,7 ml bromidu boritého v methylenchloridu (1 g/5 ml). Výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti, přičemž se z něj vyloučí sraženina. Zhruba po 1 hodině se směs znovu ochladí, pomalu se k ní přidá methanol, výsledný roztok se zahustí a odparek se azeotropicky destiluje s dalším methanolem. Zbytek se rozpustí v malém množství acetonu a roztok se za míchání přikape k směsi 3 dílů etheru a 1 dílu ethylacetátu, čímž se získá 0,586 gramu (35 %) špinavě bílého práškového 6,9-dichlor-7,8-dihydroxy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromidu o teplotě tání 210 až 212°.

200 mg surového chloridu kyseliny (získaného při shora popsáném postupu odpařením chloroformového extraktu ještě před reakcí s amoniakem) se nechá reagovat se směsí zředěného roztoku uhličitanu sodného a dimethylformamidu. Směs se odpaří, zbytek se extrahuje methylenchloridem, extrakt se promyje a vysuší. Po odpaření se získá 6,9-dichlor-7,8-dimethoxy-1-(p-sulfofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-benzylkarbamát. Alkalickou hydrolýzou a reakcí s bromidem boritým se získá 6,9-dichlor-7,8-dihydroxy-1-(p-sulfofenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

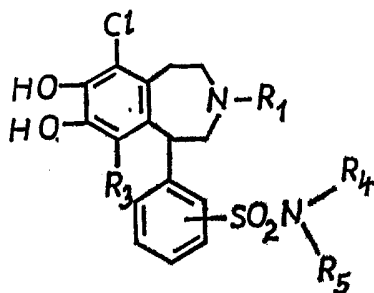
Alternativně je možno na O,O,N-chráněnou sulfonovou kyselinu působit bromidem fosforečným za vzniku 1-(p-bromsulfonylfe-

nyl)derivátu, který se podrobí reakci s hydroxidem amonným. Hydrolýzou a deetherifikací se pak získá 6,9-dichlor-7,8-dihydro-

xy-1-(p-sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 7,8-dihydroxy-1-(sulfamoylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu, obecného vzorce I



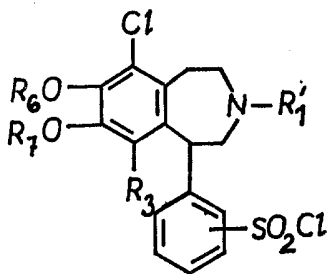
(I)

ve kterém

R1 znamená atom vodíku nebo allylovou skupinu,

R3 znamená atom vodíku nebo chloru a

R4 a R5 znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



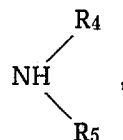
(II)

ve kterém

R3 má shora uvedený význam,

R6 a R7 znamenají vždy methylovou skupinu nebo společně tvoří methylenovou skupinu a

R1' představuje allylovou skupinu nebo trifluoracetylovou skupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R4 a R5 mají shora uvedený význam, ze vzniklého produktu se popřípadě odštěpí chránicí skupiny ve významu symbolů R6, R7 nebo R1' působením dealkylačního činidla, kyseliny nebo báze, a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců, v nichž

R1' znamená trifluoracetylovou skupinu,

R6 a R7 buď představují vždy methylovou skupinu, nebo společně tvoří methylenovou skupinu,

R3 představuje atom vodíku a

R4 a R5 znamenají vždy methylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců, v nichž

R1' znamená trifluoracetylovou skupinu,

R6 a R7 buď představují vždy methylovou skupinu nebo společně tvoří methylenovou skupinu,

R3 představuje atom vodíku a

R4 a R5 znamenají vždy atom vodíku.