



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

219696

(11) (B1)

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

(22) Prihlášené 03 06 81

(21) (PV 4099-81)

(40) Zverejnené 27 08 82

(45) Vydané 01 12 85

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/46

C 07 D 317/46

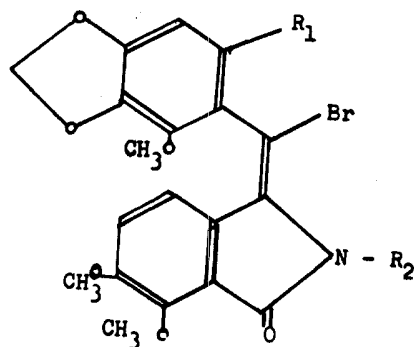
(75)

Autor vynálezu

PROKSA BOHUMIL ing. CSc., HLOHOVEC, BOBÁL MILOŠ, ZVOLEN

(54) Deriváty (Z)-3-(α -bróm)benzylidénizooindolin-1-ónu a spôsob ich prípravy

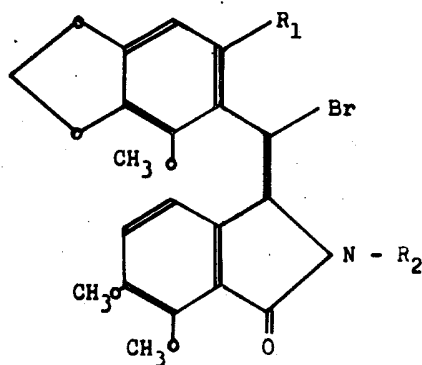
Predmetom vynálezu sú deriváty (Z)-3-(α -bróm)benzylidénizooindolin-1-ónu vzorca I,



kde R_1 značí 2-(dimetylamino)etylovú, 2-dimetylaminoetyl N-oxidovú, 2-trimetylamóniumetylovú, etenylovú, étylovú, 2-(N-acetyl-N-metyl)aminoetylovú alebo 1,2-dibrómetetylovú skupinu a R_2 značí vodík alebo benzylovú skupinu; vynález sa tiež týka spôsobu prípravy uvedených zlúčenín.

Oblasť možného využitia — farmaceutický priemysel.

Vynález sa týka derivátov (Z)-3-(α -bróm)benzylidénizindolin-1-ónu obecného vzorca I,



(I)

kde R_1 značí 2-dimetylaminoetylú, 2-dimetylaminoetyl N-oxidú, 2-trimetylamóniumetylú, etenylú, etylú, 2-(N-acetyl-N-metyl)aminoetylú alebo 1,2-dibrómetylú skupinu a R_2 značí vodík alebo benzylovú skupinu; vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy derivátov obecného vzorca I.

Deriváty obecného vzorca I, ktoré doteraz neboli popísané, sú východiskovými látkami a medzi produktami syntézy farmakodynamicky účinných látok.

Pri spôsobe prípravy derivátu obecného vzorca I, kde R_1 značí 2-dimetylaminoetylú skupinu a R_2 značí vodík sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v chloroforme sa pri teplote 0 °C brómuje elementárnym brómom.

Pri spôsobe prípravy derivátu obecného vzorca I, kde R_1 značí 2-dimetylaminoetyl N-oxidú skupinu a R_2 značí vodík sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v organickom rozpúšťadle, s výhodou v acetóne sa oxiduje peroxidom vodíka.

Pri spôsobe prípravy derivátov obecného vzorca I, kde R_1 značí 2-trimetylamóniumetylú, alebo etenylú skupinu sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón sa pôsobením metyljodidu prevedie na jódmetylát, ktorý sa potom rozloží účinkom hydroxidu draselného.

Pri spôsobe prípravy derivátov obecného vzorca I, kde R_1 značí etylú a 1,2-dibrómetylú skupinu a R_2 značí vodík sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-(α -bróm-6-etenyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy)benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3 sa hydrogenuje hydrazínom za prístupu vzduchu, alebo rozpustený v chlorovanom organickom rozpúšťadle, s výhodou v chloroforme sa brómuje pri teplote 0 °C elementárnym brómom.

Pri spôsobe výroby derivátu obecného vzorca I,

kde R_1 značí 2-(N-acetyl-N-metyl)aminoetylú skupinu a R_2 značí vodík sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-/6-(N-acetyl-N-metyl)aminoetyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v chlorovanom organickom rozpúšťadle, s výhodou v chloroforme sa brómuje pri teplote 0 °C slemenárnym brómom.

Pri spôsobe prípravy derivátu obecného vzorca I, kde R_1 značí etenyl a R_2 benzylovú skupinu sa podľa vynálezu postupuje tak, že (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón sa zmieša s ekvivalentným množstvom terc. butylátu draselného v terc. butanole a k roztoku sa pridá benzylchlorid.

Bližšie podrobnosti vyplývajú z príkladov prevedenia.

Príklad 1

(Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón (1)

K 44,0 g (0,103 mólu) (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ónu rozpusteného v 200 cm³ chloroformu sa pri teplote 0 °C počas 15 min pridalo 18,1 g (0,113 mólu) brómu rozpusteného v 50 cm³ chloroformu. Zmes sa pri laboratórnej teplote miešala ďalších 30 min za vylučovania bielej zrazeniny hydrobromidu 1, ktorý sa odfiltroval, premyl chloroformom, vysušil, rozpustil v 200 cm³ horúcej vody a prídavkom konc. NH₄OH sa upravilo pH na hodnotu 9,0. Vylúčená zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a kryštalizovala zo zmesi etanol – voda (2 : 1). Získalo sa 29,81 g (0,059 mólu) látky 1, t. t. 179,5 °C, pre C₂₃H₂₅N₃O₆Br (505,4) vypočítané C 54,66 %, H 4,99 %, N 5,54 %, nájdené C 54,58 %, H 4,81 %, N 5,53 %.

Príklad 2

(Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón N-oxid (2)

K 10 g (0,0198 mólu) zlúčeniny 1, pripravenej podľa postupu uvedeného v príklade 1, sa pridalo 8 cm³ 30 %-ného peroxidu vodíka v 100 cm³ acetónu a roztok sa refluxoval 1 h. Reakčná zmes sa nechala stáť 24 h, vákuovo sa zahustila, k zvyšku sa pridalo 10 cm³ vody a N-oxid 2 sa získal vysolením chloridom sodným. Vylúčená látka sa odsala a kryštalizovala zo zmesi acetón – voda (9 : 1). Získalo sa 5,2 g (0,01 mólu) N-oxidu 2, t. t. 116 °C, pre C₂₃H₂₅N₃O₇Br (521,4) vypočítané C 52,99 %, H 4,83 %, N 5,37 %, nájdené C 52,78 %, H 4,96 %, N 5,27 %.

Príklad 3

(Z)-3- / α -bróm-6-etenyl-2-metoxi-3, 4-metyléndioxy / benzyldén-6, 7-dimetoxyzoindolin-1-ón (3).

K 10 g (0,0198 mólu) zlúčeniny 1 (príklad 1), rozpustenej v 100 cm³ chloroformu sa pridalo 9,5 g (0,067 mólu) metyljodidu, zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 30 min, vylúčená zrazenina jódmetylátu sa odfiltrovala, premyla chloroformom a vysušila, získalo sa 12,3 g (0,019 mólu) jódmetylátu, ktorý sa 3 h refluxoval v 20 cm³ 33 %-ného vodného roztoku hydroxidu draselného; tuhá látka sa odfiltrovala, premyla vodou, vysušila a kryštalizovala z benzénu. Získalo sa 2,7 g (0,006 mólu) látky 3, t. t. 192–193 °C, pre C₂₁H₁₈NO₆Br (460,3) vypočítané C 54,80 %, H 3,94 %, N 3,04 %, nájdené C 54,68 %, H 3,82 % N 2,97 %.

Príklad 4

(Z)-3-/ α -bróm-6-etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzyldén-6,7-dimetoxyzoindolin-1-ón (4)

2,0 g (0,0043 mólu) látky 3 (prípravenej podľa postupu v príklade 3) rozpustenej v 200 ml etanolu sa zmiešalo s 4 cm³ hydrazín hydrátu a roztok sa refluxoval 4 h, zahustil na objem 20 ml a nechal kryštalizovať. Vylúčená látka sa rekryštalizovala z etanolu. Získalo sa 1,1 g látky 4, t. t. 204 °C, pre C₂₁H₂₀NO₆Br (462,3) vypočítané C 54,56 %, H 4,36 %, N 3,03 % nájdené C 54,51 %, H 4,28 %, N 3,00 %.

Príklad 5

(Z)-3-/ α -bróm-6-(1,2-dibróm)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzyldén-6, 7-dimetoxyzoindolin-1-ón (5)

K 25,9 g (5,63.10⁻² mólu) látky 3 (prípravenej podľa postupu v príklade 3) rozpustenej v 200 cm³ chloroformu sa pri teplote 0 °C pridalo 21 g (0,13 mólu) brómu v 170 cm³ chloroformu. Roztok sa pri laboratórnej teplote miešal 1 h, vákuovo zahustil na objem 70 ml, premyl vodou do neutrálnej reakcie, organická vrstva sa vysušila síranom sodným, prefiltrovala a prídavkom 150 cm³ etanolu sa vyzrážala látka 5, ktorá sa reakryštalizovala z benzénu. Získalo sa 30,1 g (4,8.10⁻² mólu) látky 5, t. t. 184 °C, pre C₂₁H₁₈NO₆Br₃ (620,12) vypočítané

C 40,67 %, H 2,92 %, N 2,26 %, nájdené C 41,28 %, H 3,08 %, N 2,00 %.

Príklad 6

(Z)-3-/ α -bróm-6-(N-acetyl-N-metyl)aminoetyl-2-metoxi-3, 4-metyléndioxy/benzyldén-6, 7-dimetoxyzoindolin-1-ón (6)

(Z)-3- / 6-(N-acetyl-N-metyl)amineoetyl-2-metoxi-3, 4-metyléndioxy / benzyldén-6, 7-dimetoxyzoindolin-1-ón (2,18 g, 4,8.10⁻³ mólu) rozpusteného v 50 cm³ chloroformu sa za teploty 0 °C zmiešalo s 0,88 g (5,5.10⁻³ mólu) brómu v 10 cm³ chloroformu. Zmes sa miešala ďalších 30 min, roztok sa vákuovo zahustil a zvyšok sa kryštalizoval z etanolu. Získalo sa 1,83 g (3,43.10⁻³ mólu) látky 6, t. t. 199 °C, pre C₂₄H₂₅N₂O₇Br (533,4) vypočítané C 54,04 %, H 4,72 %, N 5,25 %, nájdené C 53,91 %, H 4,63 %, N 5,24 %.

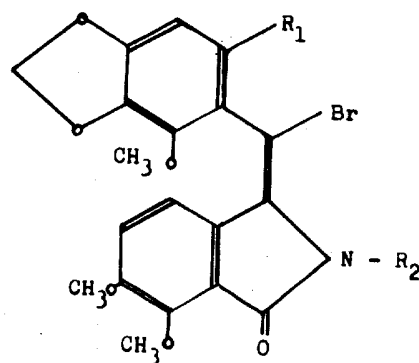
Príklad 7

(Z)-2-benzyl-3-(α -bróm-6-etenyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzyldén-6,7-dimetoxyzoindolin-1-ón (7)

K 0,6 g (1,53.10⁻² mólu) draslíka v 150 cm³ terc. butanolu sa pridalo 5,05 g (1.10⁻² mol) zlúčeniny 1 (prípravenej podľa postupu uvedeného v príklade 1) a 2,97 g (2,35.10⁻² mólu) benzylchloridu; roztok sa refluxoval 1 h, zriedil 300 cm³ a extrahoval 5-krát po 50 cm³ dietyléteru. Organická vrstva sa zahustila, a zvyšok sa kryštalizoval z metanolu. Získalo sa 4,1 g (0,0074 mólu) látky 7, t. t. 162 °C, pre C₂₈H₂₄NO₆Br (550,5) vypočítané C 61,08 %, H 4,39 %, N 2,54 %, nájdené C 60,92 %, H 4,48 %, N 2,41 %.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Deriváty (Z)-3-(α -bróm)benzyldénizoindolin-1-ónu obecného vzorca I



kde R₁ značí 2-dimetylaminoetylóvú, 2-dimetylaminoetyl N-oxidóvú, 2-trimetylamóniumetylóvú, etenylóvú, etylóvú, 2-(N-acetyl-N-metyl)aminoetylóvú alebo 1,2-dibrómetylóvú skupinu a R₂ značí vodík alebo benzylovú skupinu.

2. Spôsob prípravy derivátu (Z)-3-(α -bróm)-benzyldénizoindolin-1-ónu obecného vzorca I

podľa bodu 1, kde R_1 značí 2-dimetylaminoetyl-ovú skupinu a R_2 značí vodík, vyznačujúci sa tým, že (Z)-3-/6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v chloroforme sa pri teplote 0 °C brómuje elementárnym brómom.

3. Spôsob prípravy derivátov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R_1 značí 2-dimetylaminoetyl N-oxidovú skupinu a R_2 značí vodík, vyznačujúci sa tým, že (Z)-3-/α-bróm-6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v organickom rozpúšťadle, napríklad v acetóne, sa oxiduje peroxidom vodíka.

4. Spôsob prípravy derivátov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R_1 značí 2-trimetylamóniumetyl-ovú alebo etenyl-ovú skupinu a R_2 značí vodík, vyznačujúci sa tým, že (Z)-3-/α-bróm-6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón sa pôsobením metyljodidu prevedie na jódmetylát, ktorý sa potom rozloží účinkom hydroxidu draselného.

5. Spôsob prípravy derivátov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R_1 značí etyl-ovú alebo 1,2-dibrometyl-ovú skupinu a R_2 značí vodík, vy-

značujúci sa tým, že (Z)-3-(α-bróm-6-etenyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy)benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3; s výhodou v etanole, sa hydrogenuje hydrazín hydrátom za prístupu vzduchu, alebo rozpustený v chlorovanom organickom rozpúšťadle sa brómuje pri teplote 0 °C elementárnym brómom.

6. Spôsob prípravy derivátov obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R_1 značí 2-(N-acetyl-N-metyl)aminoetyl-ovú skupinu a R_2 značí vodík, vyznačujúci sa tým, že (Z)-3-/6-(N-acetyl-N-metyl)aminoetyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón rozpustený v chloroforme sa brómuje pri teplote 0 °C elementárnym brómom.

7. Spôsob prípravy derivátu obecného vzorca I podľa bodu 1, kde R_1 značí etenyl-ovú skupinu a R_2 značí benzylovú skupinu, vyznačujúci sa tým, že (Z)-3-/α-bróm-6-(2-dimetylamino)etyl-2-metoxi-3,4-metyléndioxy/benzylidén-6,7-dimetoxizindolin-1-ón sa zmieša s ekvivalentným množstvom terc. butylátu draselného v terc. butanole a k roztoku sa pridá benzylchlorid.