



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlášené 06 04 79
(21) PV 2354-79

(40) Zverejnené 31 07 81
(45) Vydané 01 12 83

211 851

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 491/147
// C 07 D 223/16
A 61 K 31/33

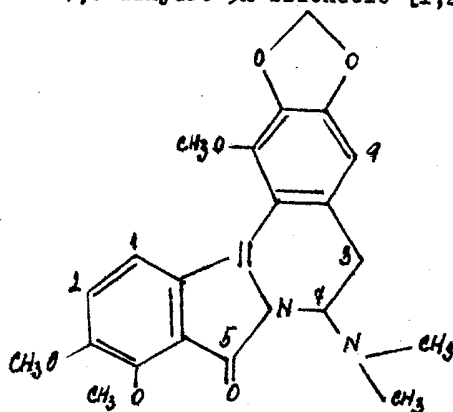
(75)

Autor vynálezu PROKSA BOHUMIL ing.CSc., HLOHOVEC
VOTICKÝ ZDENO dr.ing.CSc.
FUSKA JÁN ing.CSc., BRATISLAVA

(54) Derivát 7,8-dihydro-5H-izindolo-[1,2-b] [3] benzazepin-5-ónu

1

Vynález sa týka derivátu 7,8-dihydro-5H-izindolo-[1,2-b] [3] benzazepin-5-ónu vzorca I;



(I)

vynález sa takisto týka spôsobu výroby derivátu vzorca I

Látka vzorca I, ktorá doteraz nebola popísaná, je cennou, farmalogicky významnou látkou s kancerostatickými účinkami.

Zlúčeniny základného skeletu 7,8-dihydro-5H-izindolo-[1,2-b] [3] benzazepin-5-ónu boli získané napríklad oxidáciou papaverrubínu A /Walterová, Šantavý, Coll.Czech.Cem. Commun. 33, 1623, (1968), izoláciou zo zmesi vedľajších ópiových alkaloidov (Trojánec a sp., Coll.Czech.Cem. Commun. 40, 681, 1975), alebo syntézou vychádzajúcou z narkotík (Teitel a sp., Can.J.Chem. 50, 2022, 1972). Zlúčeninu uvedeného základného skeletu substituovanú v polohe 7 sa doteraz nepoda-

rilo pripraviť.

Pri spôsobe výroby derivátu vzorca I sa podľa vynálezu postupuje tak, že sa najprv (Z)-narceinimid oxidáciou, napríklad peroxidom vodíka, prevedie na (Z)-narceinimid-N-oxid, ktorý sa potom cyklizuje účinkom acylačných činidiel, napríklad acetanhydridu, za teploty 40 až 70 °C.

Kancerostatické vlastnosti látky vzorca I sa hodnotili metódou podľa Fuskovej a sp. (Neoplasma 24, 239, 1977). Pri koncentrácii 15-25 µg/ml látky I dochádza k inhibícii inkorporácie ¹⁴C adeninu 19,2 %, ¹⁴C valínu 7,4 %, ¹⁴C-tymidínu 18,6 %, ¹⁴C uridínu 78,9 % do nádorových buniek leukémie P-388.

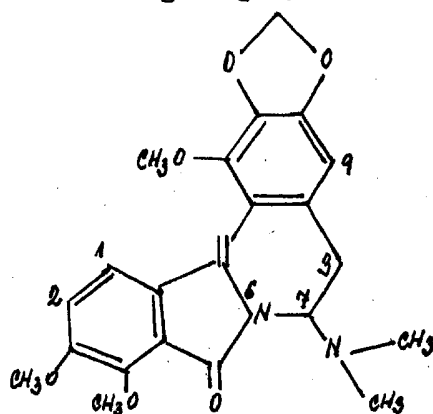
Bližšie podrobnosti vyplývajú z príkladu prevedenia.

Príklad 1 7,8-dihydro-3,4,12-trimetoxy-7-dimetylamino-10,11-metyléndioxy-5H-izoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-ón

Roztok 5 g (Z)-narceinimidu v 25 ml acetónu sa zmieša s 4,5 ml 30 %-ného roztoku peroxidu vodíka a zmes sa refluxuje 1 hodinu na vodnom kúpeli. Po 5 h sa pridá ďalších 100 ml acetónu, vylúčená kryštalická látka sa odfiltruje, premyje acetónom a vysuší. Získajú sa 3,4 g (67 % teórie) (Z)-narceinimid-N-oxidu s t.t. 158-159 °C. 0,6 g tejto látky sa rozpustí v 5 ml acetanhydridu, zmes sa zahreje na 50 °C a nechá voľne vychladnúť. Po 2 hodinách sa k ochladenej zmesi pomaly pridáva 5 %-ný roztok hydroxidu draselného do hodnoty pH 7 a potom sa prídavkom 5 %-ného roztoku amoniaku upraví pH na hodnotu 9. Vylúčená látka sa odfiltruje a z vodného roztoku sa jej zvyšok extrahuje 3 x po 25 ml chloroformu. Odparením rozpúšťadla sa získaný odparok pridá k podielu zo zrážania. Celkový výťažok 0,32 g oražovej látky, ktorá rekryštalizáciou z etanolu poskytne žiadaný produkt vo forme žltých kryštálov s t.t. 220-222 °C.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Derivát 7,8-dihydro-5H-izoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-ónu vzorca I



(I)

2. Spôsob výroby derivátu 7,8-dihydro-5H-izoindolo[1,2-b][3]-benzazepin-5-ónu vzorca I podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa najprv (Z)-narceinimid oxidáciou, napríklad peroxidom vodíka, prevádza na (Z)-narceinimid-N-oxid, ktorý sa potom cyklizuje účinkom acylačných činidiel, napríklad anhydridu kyseliny octovej, za teploty 40 až 70 °C.