



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209396

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 01 04 80
(21) (PV 2263-80)

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 01 07 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/58

C 07 D 209/46

C 07 D 223/16

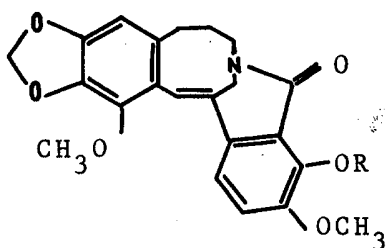
(75)

Autor vynálezu

VESELÝ ZDENĚK ing. CSc. a
TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

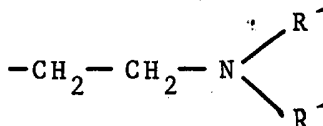
(54) Způsob výroby nových 4-alkoxylovaných 5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onů

4-Alkoxylované 5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-ony obecného vzorce I,



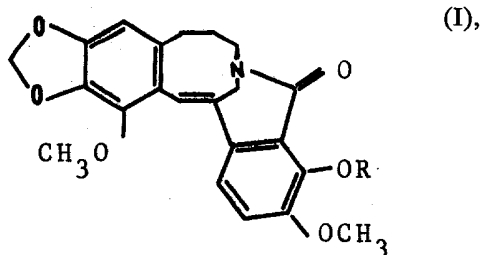
kde R znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, allyl nebo 2-(N,N-dialkylamino)ethylovou skupinu parciálního vzorce II

(II),

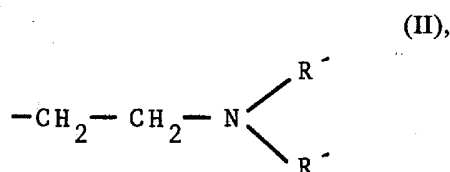


kde R' znamená alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku nebo cyklus o 4 až 5 atomech uhlíku nebo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ skupinu a jejich soli s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jsou hodnotnými produkty a meziprodukty ve farmaceutickém průmyslu. Připravují se z látky obecného vzorce I, kde R znamená methyl, působením alkoholu a alkoholátu alkalického kovu obecných vzorců ROH a ROM, kde R znamená totéž co ve vzorci I a M atom alkalického kovu, zahříváním v benzenovém roztoku.

Vynález se týká způsobu výroby nových 4-alkoxylovaných 5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onů obecného vzorce I



kde R znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, allyl nebo benzyl nebo 2-(N,N-dialkylamino)ethyl terciárního vzorce II



kde R' znamená alkyl o 1 a 2 atomech uhlíku nebo cyklus o 4 až 5 atomech uhlíku nebo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ skupinu nebo soli příslušných sloučenin obsahujících terciární aminoskupinu s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Tyto látky mohou být cennými meziprodukty po přípravu farmaceuticky hodnotných sloučenin.

Jako výchozí látka pro výrobu sloučenin obecně ho vzorce I podle vynálezu slouží 10,11-methylenedioxy-3,4,12-trimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-on (I, R = CH₃), který je jedním z produktů tepelného rozkladu methoxyhydroxidu narceinimidu (Z. Veselý, J. Holubek, J. Trojáněk: *Chem. and Ind.* **1973**, 478). Způsob výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se výše uvedená výchozí látka, rozpuštěná v nepolárním rozpouštědle, zejména v aromatických uhlovodících, s výhodou v benzenu, zahřívá k varu za přítomnosti alkoholu a alkoholátu alkalického kovu obecných vzorců ROH a ROM, kde R znamená totéž co ve vzorci I a M je atom alkalického kovu, s výhodou sodíku. Během reakce, která se provádí 30 minut až 5 h, dojde k nukleofilní substituci, při níž alkoholátový anion R-O⁽⁻⁾, kde R znamená totéž co ve vzorci I, nahradí methoxylovou skupinu v poloze 4 a tím dojde k výměně alkoxylov (podle použitého alkoholu a alkoholátu alkalického kovu). Reakce je obecná a všechny sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou nové a nebyly dosud v literatuře popsány.

Podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu vyplývají z příkladu provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

V 70 ml čerstvě destilovaného benzylalkoholu se rozpustí 1,4 g kovového sodíku a takto připravený

roztok se přidá k roztoku 1,4 g 10,11-methylenedioxy-3,4,12-trimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onu (I, R = CH₃) ve 300 ml benzenu a směs se zahřívá k varu 4 h pod zpětným chladičem a pod vysoušecí rourkou s pevným hydroxidem draselným. Po ochlazení se reakční směs vytřepe 2× 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (po 100 ml), 2× po 100 ml vody, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a po oddestilování benzenu ve vakuu vodní vývěvy a benzylalkoholu ve vakuu olejové vývěvy (pod 10,0 Pa) se získá odparek (1,09 g), který se rozpustí v malém množství benzenu a přefiltruje sloupcem 15 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II–III dle Brockmanna) a vymyje benzenem. Odparek po oddestilování benzenu se překrystaluje ze směsi benzen-petrolether a získá se 0,78 g chromatograficky jednotného 4-benzyloxy-10,11-methylenedioxy-3,12-dimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onu (I, R = CH₂C₆H₅), t. t. 132–134 °C (1. podíl) a zahuštěním matečného louhu ještě 0,14 g 2. podílu, t. t. 130–132,5 °C. Pro C₂₇H₂₃NO₆ (457,45) vypočteno: 70,88 % C, 5,08 % H, 3,06 % N; nalezeno: 70,80 % C, 5,29 % H, 2,82 % N.

Příklad 2

V baňce objemu 100 ml, opatřené zpětným chladičem a vysoušecí rourkou plněnou pevným hydroxidem draselným, se rozpustí ve 3,1 g 2-(N,N-dimethylamino)ethanolu 0,3 g kovového sodíku (ke konci nutno zahřívát na 100–110 °C). Potom se přileje roztok 0,4 g 10,11-methylenedioxy-3,4,12-trimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onu (I, R = CH₃) a směs se zahřívá 5 h k varu pod zpětným chladičem. Po vychladnutí se reakční směs vytřepe jednou 15 ml 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného, benzenová vrstva se promyje dvakrát po 15 ml vody, vysuší bezvodým síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla se získá 0,47 g surového produktu, který se rozpustí v malém množství benzenu a přefiltruje sloupcem 10 g neutrálního kysličníku hlinitého (aktivita II–III dle Brockmanna). Promýváním benzenem se izoluje 0,136 g výchozí látky (I, R = CH₃), dalším promýváním chloroformem se získá 0,32 g produktu, který se převede v benzenovém roztoku přidávkou potřebného množství 3 % chlorovodíku v methanolu v hydrochlorid, který se překrystaluje z acetonu za malého přídavku methanolu. Získá se 0,16 g hydrochloridu 4-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-10,11-methylenedioxy-3,12-dimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onu (I, R = (CH₂)₂N(CH₃)₂), t. t. 229–232 °C.

Příklad 3

V 10,0 g 2-(N-piperidyl)ethanolu se rozpustí 0,3 g kovového sodíku a po rozpuštění se přidá roztok 1,14 g 10,11-methylenedioxy-3,4,12-trimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo[1,2-b][3]ben-

zazepin-5-onu (I, $R = CH_3$) v 50 ml benzenu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 5 h pod uzávěrem proti vlhkosti. Po ochlazení se směs vytřepe jednou 15 ml 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného, benzenová vrstva se oddělí a promyje dvakrát 15 ml vody, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Získá se 1,81 g surového produktu, který se přečistí od zbytků výchozí látky na sloupci 18 g silikagelu (benzen-20 % chloroformu). Získá se

1,3 g 4-[2-(N-piperidyl)ethyl]-10,11-methylen-dioxy-3,12-dimethoxy-7,8-dihydro-5H-isoindolo-[1,2-b][3]benzazepin-5-on [I, $R = (CH_2)_2-N$

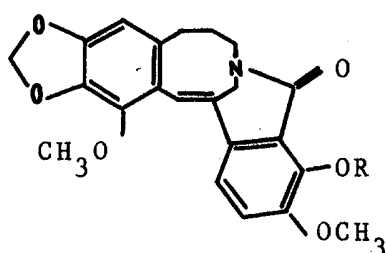


], t. t. 114–118 °C.

Hydrochlorid látky [I, $R = (CH_2)_2-N$ ] se připraví v benzenovém roztoku přidavkem potřebného množství 3 % roztoku chlorovodíku v methanolu a překrystaluje se z acetonu za přidavku methanolu, t. t. 234–236 °C.

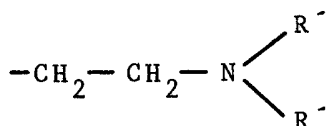
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 4-alkoxylovaných 5H-isoindolo[1,2-b][3]benzazepin-5-onů obecného vzorce I



(I),

kde R znamená alkyl se 2 až 4 atomy uhlíku, allyl nebo benzyl nebo 2-(N,N-dialkylamino)ethyl partiálního vzorce II



(II),

kde R' znamená alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku nebo cyklus o 4 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ nebo soli těchto sloučenin s farmakologicky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačený tím, že se výchozí látka vzorce I, kde $R = CH_3$ zahřívá k varu v inertním rozpouštědle, zejména v aromatickém uhlovodíku, s výhodou v benzenu za přítomnosti alkoholu a alkoholátu alkalického kovu obecných vzorců ROH a ROM, kde R znamená totéž co ve vzorci I a M je atom alkalického kovu, s výhodou sodíku.