



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

239947

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 223/16

(22) Přihlášeno 15 11 83
(21) PV 8456-83
(32) (31)(33) Právo přednosti od 18 11 82
(P 32 42 599.6) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 16 01 85

(45) Vydáno 15 05 87

(72) Autor vynálezu

REIFFEN MANFRED dr., BIBERACH, HEIDER JOACHIM dr., WARTHAUSEN,
AUSTEL VOLKHARD dr., HAUDEL NORBERT dr., BIBERACH (NSR)
KOBINGER WALTER prof. dr., LILLIE CHRISTIAN dr., VÍDEŇ (RAKOUSKO)

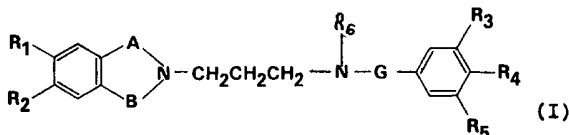
(73) Majitel patentu

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, BIBERACH
AN DER RISS (NSR)

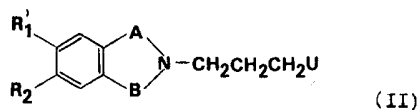
(54) Způsob výroby derivátů benzazepinu

Způsob výroby nových derivátů benzazepinu obecného vzorce I

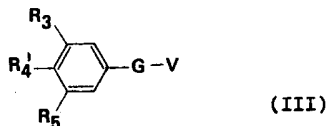
logickou účinnost a lze je používat jako léčiva.



ve kterém obecné symboly mají dále uvedený význam a jejich adičních solí s kyselinami, zejména jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



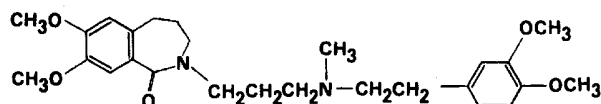
nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v kterýchžto sloučeninách R₁, R₄, U, V, R₂, R₃, R₅, A, B a G mají dále uvedený význam.

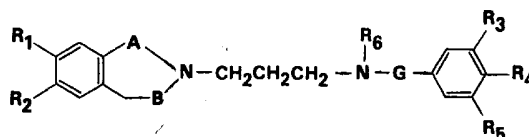
Vyráběné sloučeniny vykazují farmakolo-

V britském patentovém spisu č. 1 548 844 je mj. popsána sloučenina vzorce



a její fyziologicky snášitelné soli s kyselinami, kteréžto látky vykazují cenné farmakologické účinky, a to konkrétně vedle mírného účinku na snižování hladiny krevního cukru zejména selektivní účinek na snižování srdeční frekvence.

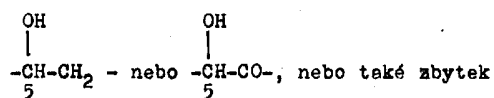
Nyní bylo s překvapením zjištěno, že nové deriváty benzazepinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- A znamená zbytek $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$ a
- B představuje skupinu $-\text{CS}-$ nebo také, pokud
- G znamená n-alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, n-alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž je jedna methylenová skupina nahrazena karbonylovou skupinou, nebo methylen-n-hydroxyalkylenovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je spojena s dusíkovým atomem, nebo
- R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku nebo
- R_1 znamená atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, představuje skupinu $-\text{CO}-$, nebo
- A znamená zbytek $-\text{N}=\text{CH}-$,
5



$-\text{COCO}-$ v případě, že

- G znamená n-alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, n-alkylénovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž jedna methylenová skupina je nahrazena karbonylovou skupinou, nebo methylen-n-hydroxyalkylenovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je napojena na dusíkový atom, nebo
- R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku nebo
- R_1 představuje atom chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu a
- B znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,
- G představuje n-alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž jedna methylenová skupina v případě, že B znamená methylenovou nebo karbonylovou skupinu, může být nahrazena karbonylovou skupinou, nebo představuje methylen-n-hydroxyalkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je spojena s dusíkovým atomem,
- R_1 znamená atom vodíku, chloru či bromu nebo trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu,
- R_2 představuje atom vodíku, chloru nebo bromu, nebo methoxyskupinu, nebo společně s R_1 představuje metaylendioxyskupinu,
- R_3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo nitroskupinu,

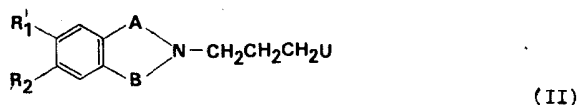
- R_4 představuje atom vodíku, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu či dimethylaminoskupinu, nebo společně s R_3 představuje methylenedioxykupinu,
- R_5 znamená atom vodíku, chloru nebo bromu a
- R_6 představuje atom vodíku, methylovou nebo allylovou skupinu,
- jakož i 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3- N-methyl-N-(2-fenylethyl)-amino propan a 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-nitrofenyl/ethyl)amino]propan, vykazují ještě lepší farmakologické vlastnosti, a to při delší době účinku a menších vedlejších účincích zejména silnější účinnost na snižování srdeční frekvence.

Předmětem vynálezu je způsob výroby shora uvedených nových derivátů benzazepinu a jejich adičních solí s kyselinami, zejména jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

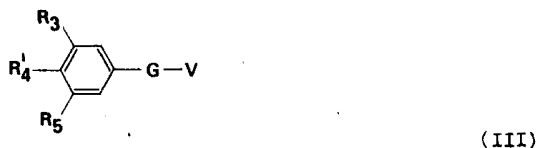
Zvlášť výhodnými sloučeninami shora uvedeného vzorce I jsou ty látky, v nichž

- A znamená zbytek $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- B představuje skupinu $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$,
- R_1 znamená trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu,
- R_2 představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu, nebo společně s R_1 tvoří methylenedioxykupinu,
- R_3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru či bromu, methoxyskupinu nebo trifluormethylovou skupinu,
- R_4 představuje methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, nebo společně s R_3 tvoří methylenedioxykupinu,
- R_5 znamená atom vodíku, chloru nebo bromu,
- R_6 představuje methylovou skupinu a
- G znamená n-alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu
- $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{array}$
 , nebo také, představuje-li B skupinu $-\text{CS}-$ nebo/a R_1 trifluormethylovou, amino-, methylamino- nebo dimethylamino-skupinu, skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

V souhlase s vynálezem se shora uvedené nové sloučeniny připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce II



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v kterýchžto sloučeninách

- R_2 , R_3 , R_5 , A, B a G mají shora uvedený význam,
- R_1 a R_4 představují vždy amino- nebo alkylaminoskupinu chráněnou chránicí skupinou nebo mají význam uvedený výše pro R_1 resp. R_4 , jeden ze symbolů U a V znamená zbytek vzorce
- $R_6-\text{NH}-$,

kde

R₆ má shora uvedený význam a druhý z těchto symbolů představuje nukleofilní odcházející skupinu, jako atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, například atom chloru, bromu či jodu, methansulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo ethoxysulfonyloxyskupinu,

načež se popřípadě odštěpí použitá chránicí skupina a k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém B znamená thiokarbonylovou skupinu, se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž B představuje karbonylovou skupinu, nechá reagovat s činidlem zavádějícím síru.

Shora uvedená reakce se účelně provádí v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako v acetonu, diethyletheru, methylformamidu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, benzenu, chlorbenzenu, tetrahydrofuranu, ve směsi benzenu a tetrahydrofuranu, v dioxanu nebo v nadbytku používané výchozí látky obecného vzorce II nebo/a III a popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například alkoxidu, jako terc.butoxidu draselného, hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, amidu alkalického kovu, jako natriumamidu nebo terciární organické báze, jako triethylaminu nebo pyridinu, přičemž poslední zmíněná sloučenina může současně sloužit i jako rozpouštědlo, nebo v přítomnosti urychlovače reakce, jako jodidu sodného, přičemž reakční teplota se v závislosti na reaktivitě nukleofilně vyměnitelného zbytku účelně pohybuje od 0 do 150 °C, s výhodou mezi 50 a 120 °C, například okolo teploty varu použitého rozpouštědla. Reakci je však možno uskutečnit i bez rozpouštědla. Zvláště výhodně se však reakce provádí v přítomnosti terciární organické báze nebo nadbytku výchozího aminu obecného vzorce III.

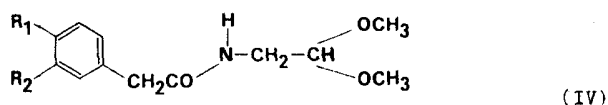
Případné následující odštěpení použitého chránicího zbytku se s výhodou provádí hydrolyticky ve vodném rozpouštědle, například ve vodě, ve směsi isopropanolu a vody, ve směsi tetrahydrofuranu a vody nebo ve směsi dioxanu a vody, v přítomnosti kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové, nebo v přítomnosti alkalie, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, při teplotě mezi 0 a 100 °C, s výhodou za varu reakční směsi. Benzylový zbytek lze však odštěpit i hydrogenolyticky, například vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlí, ve vhodném rozpouštědle, jako v methanolu, ethanolu, ethylacetátu nebo ledové kyselině octové, popřípadě za přídavku kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, při teplotě mezi 0 a 50 °C, s výhodou však při teplotě místnosti, za tlaku vodíku od 0,1 do 0,7 MPa, s výhodou od 0,3 do 0,5 MPa.

Případné následující reakce s činidlem zavádějícím síru, jako se siřníkem fosforečným nebo s 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidem, se účelně provádí v rozpouštědle, jako v toluenu či xylenu, při teplotě mezi 50 a 150 °C, například za varu reakční směsi.

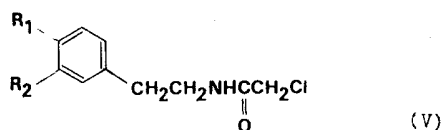
Získané sloučeniny obecného vzorce I lze dále převádět na adiční soli s kyselinami, zejména na fyziologicky snášitelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny zde přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina maleinová nebo kyselina fumarová.

Sloučeniny obecných vzorců II a III, používané jako výchozí látky, jsou zčásti známe z literatury, popřípadě je lze získat o sobě známými postupy.

Tak se například výchozí látka obecného vzorce II získá reakcí příslušného benzazepinu s odpovídajícím halogenderivátem a popřípadě následující reakcí s příslušným aminem. Příslušný benzazepin, potřebný k tomuto postupu, se získá cyklizací odpovídající sloučeniny, například cyklizací sloučeniny obecného vzorce IV



nebo také sloučeniny obecného vzorce V



v kterýchžto sloučeninách R_1 a R_2 nepředstavují methoxyskupiny, s případnou následující katalytickou hydrogenací nebo/a redukcí karbonylové skupiny, například natriumborohydridem v ledové kyselině octové (viz EP-A1 0.007.070) nebo/a oxidací, například oxidem seleničitým.

Jak již bylo uvedeno výše, mají nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami cenné farmakologické vlastnosti, zejména při malých vedlejších účincích, například při nepatrném antimuskarinovém účinku, dlouhotrvající účinek na snížení srdeční frekvence, jakož i na snížení požadavku srdce na kyslík.

Tak například byly níže popsaným způsobem zkoumány biologické vlastnosti následujících sloučenin:

- A = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid,
- B = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thion-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan,
- C = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-hydroxy-2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]-propan,
- D = 1-(1-hydroxy-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan,
- E = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-nitrofenyl/ethyl)amino]propan-hydrochlorid,
- F = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(4-/4-dimethylaminofenyl/butyl)amino]propan-hydrobromid,
- G = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-fenylethyl)amino]propan-dihydrochlorid,
- H = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxyfenyl/pentyl)amino]propan-hydrochlorid a
- I = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/4-amino-3,5-dichlorfenyl/propyl)amino]propan, v porovnání s následující sloučeninou
- K = 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-5H-2-benzazepin-1-on-1-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan-hydrochlorid.

Účinek na srdeční frekvenci krys

Účinek testovaných látek na srdeční frekvenci byl zkoumán na krysách o průměrné hmotnosti 250 až 300 g, přičemž každá dávka se zkouší na 2 zvířatech. Krysy se narkotizují pentobarbitalem (50 mg/kg intraperitoneálně a 20 mg/kg subkutánně). Testované látky se aplikují ve vodném roztoku injekčně do jugulární žíly v dávce 0,1 ml/100 g.

Krevní tlak se měří pomocí kanyly zavedené do Arteria carotis a srdeční frekvence se registruje z EKG snímaného za použití jehlových elektrod (II. nebo III. svod). Srdeční frekvence zvířat v kontrolní periodě se pohybuje mezi 350 a 400 tepy za minutu (T/min).

Zjištěné hodnoty jsou shrnuty do následující tabulky:

látka	dávka (mg/kg)	snížení srdeční frekvence naměřené za 20 minut po aplikaci testované látky (T/min)
A	5,0	-183
	2,5	- 85
	1,0	- 51
B	5,0	-255
	2,5	-134
	1,0	- 73
C	5,0	-173
	2,5	-137
D	5,0	-117
	2,5	- 73
	1,0	- 83
E	5,0	-130
F	5,0	-123
	2,5	- 91
	1,0	- 94
G	5,0	-135
	2,5	-110
	1,0	- 80
H	5,0	- 75
I	5,0	-175
K	5,0	- 18

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu nevykazují v terapeutických dávkách žádné toxické vedlejší účinky. Tak například při intravenózní aplikaci látek A a D myším nebyly ani při podání tak vysokých dávek jako 20 mg/kg pozorovány žádné toxické vedlejší účinky.

Na základě svých farmakologických vlastností se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu hodí k léčbě tachykardií různého původu a k profylaxi a terapii ischemických chorob srdečních.

Dávkování potřebné k dosažení odpovídajícího účinku účelně spočívá v jedno- až dvojnásobné denní aplikaci dávky 0,003 až 0,4 mg účinné látky na kilogram tělesné hmotnosti, s výhodou dávky 0,07 až 0,25 mg/kg. K tomuto účelu je možno sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyrobené způsobem podle vynálezu, popřípadě v kombinaci s jinými látkami, spolu s jednou nebo několika obvyklými inertními nosnými látkami nebo/a ředidly, například s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, třtinovým cukrem, mikrokrystalickou celulozou, stearátem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, vodou, vodným ethanolem, vodným glycerinem, vodným roztokem sorbitu, vodným polyethylenglykolem, propylenglykolem, karboxymethylcelulozou nebo materiály s obsahem tuku, jako je ztužený tuk, nebo s jejich vhodnými směsmi, zpracovávat na obvyklé lékové formy, jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenze, kapky, ampule, sirupy nebo činky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava výchozích látek

Příklad A

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methyleminopropyn-hydrochlorid

a) 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methyl-N-benzylaminopropan-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1b) reakcí 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chloropropanu s N-methylbenzylaminem.

Produkt o teplotě tání 208 až 209 °C rezultuje ve výtěžku 92,1 % teorie.

b) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methylaminopropan-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se získá katalytickou hydrogenací 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-yl)-3-N-methyl-N-benzyl-aminopropanu.

Produkt tající za rozkladu při 110 °C rezultuje ve výtěžku 87 % teorie.

Příklad B

1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

a) N-(2-fenylethyl)-1-chloracetamid

38,7 ml (0,3 mol) 2-fenylethylaminu a 45,9 ml (0,033 mol) triethylaminu se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu a k tomuto roztoku se přidá 26,4 ml (0,33 mol) chloracetylchloridu rozpuštěného ve 150 ml methylenchloridu. Přidávání se provádí při teplotě 10 °C. Po jednoodhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje 1% kyselinou octovou a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu.

Produkt o teplotě tání 64 až 65 °C rezultuje ve výtěžku 54,2 g (91,4 % teorie).

b) 1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

54,0 g (0,373 mol) N-(2-fenylethyl)-1-chloracetamidu se smísí se 73,8 g (0,55 mol) chloridu hlinitého a směs se 13 hodin míchá při teplotě 130 až 140 °C. Po rozkladu chloridu hlinitého vodou s ledem se směs extrahuje methylenchloridem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu se 3 % ethanolu jako elučního činidla.

Produkt o teplotě tání 158 až 160 °C rezultuje ve výtěžku 6,22 g (14,1 % teorie).

P ř í k l a d C

1-(7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropan

a) 8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

56,8 g (0,3 mol) 8-methoxy-1,3-dihydro-2H-benzazepin-2-onu (teplota tání 190 až 191 °C) se rozpustí v 600 ml ledové kyseliny octové a v přítomnosti 5 g 10% paladia na uhlí se hydrogenuje při teplotě 80 °C a za tlaku 0,5 MPa po dobu 12 hodin. Katalyzátor se odsaje a kyselina octová se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s vodou, neutralizuje se uhlíčitěm draselným, vyloučená sraženina se odsaje a po promytí vodou se vysuší.

Získá se 51,1 g (89,1 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 160 až 161 °C.

b) 7-brom- a 9-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

K 7,4 g (0,04 mol) 8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu ve 100 ml 80% kyseliny octové se při teplotě 3 až 5 °C za míchání přikape 6,4 g (cca 2,03 ml, 0,04 mol) bromu v 10 ml ledové kyseliny octové. Po 15 minutách se reakční směs vylije do vody s ledem, neutralizuje se uhlíčitěm draselným, sraženina se odsaje a po promytí malým množstvím vody se vysuší. Získaná směs izomerů se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se:

5,7 g (52,8 % teorie) 9-bromisomeru

IC (methylenchlorid): 3 400 cm⁻¹ (NH)
1 660 cm⁻¹ (C=O)

4,1 g (38 % teorie) 7-bromisomeru

IC (KBr-technika): 3 200 cm⁻¹ (NH)
1 665 cm⁻¹ (CO).

c) 1-(7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropan

K 1,35 g (5 mmol) 7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu v 15 ml dimethylsulfoxidu se přidá 0,24 g (5,5 mmol) 55% olejové disperze natriumhydridu, směs se míchá nejprve při teplotě místnosti a pak 10 minut při teplotě 35 až 40 °C a výsledný roztok se za míchání přikape k 0,79 g (5,5 mmol) 1-brom-3-chlorpropanu v 5 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody s ledem a čtyřikrát se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridové extrakty se několikrát promyjí vodou a po vysušení se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 210 mg (12 % teorie) žádaného produktu o teplotě tání 119 až 120 °C.

P ř í k l a d D

7-nitro-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

K směsi sestávající z 15 ml koncentrované a 1,5 ml dýmavé kyseliny dusičné se při teplotě 3 až 5 °C za míchání po částech přidá 765 mg (4 mmol) 8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu. Směs se za chlazení míchá ještě dalších 30 minut, pak se vylije do vody s ledem, kyselost se otupí přidáním uhlíčitěm draselného, vyloučená sraženina se odsaje a po promytí vodou se vysuší. Získaná žlutá sraženina se k oddělení odpovídajícího 9-nitroizomeru a 7,9-dinitrosloučeniny čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Výtěžek produktu tajícího za rozkladu při 204 až 205 °C činí 400 mg (42,3 % teorie).

Příprava výsledných produktů

Příklad 1

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid

a) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropan

1,1 g (0,005 mol) 7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu se suspenduje v 15 ml absolutního dimethylsulfoxidu a k suspenzi se za míchání přidá 0,67 g (0,006 mol) *tert.*butoxidu draselného. Po 10 minutách se vzniklá suspenze za chlazení vodou s ledem přikape k 0,64 ml (0,006 mol) 1-brom-3-chlorpropanu v 10 ml dimethylsulfoxidu. Po 1 hodině se směs vylije do vody, z níž po krátké době začne krystalovat mazlavá sraženina. Tato sraženina se odsaje, rozpustí se v acetonu, znovu se vysráží vodou a po odsátí se vysuší.

Získá se 0,75 g (50,0 % teorie) produktu o teplotě tání 84 až 85 °C.

b) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid

Směs 5,55 g (0,0186 mol) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropanu, 2,6 ml (0,0886 mol) triethylaminu a 3,9 g (0,0186 mol) N-methyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propylaminu se 4 hodiny zahřívá na 85 °C, pak se ochladí a rozpustí se ve směsi methylenchloridu a vody. Organická fáze se oddělí, ještě jednou se extrahuje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu se 3 % ethanolu jako elučního činidla. Získaný olejovitý materiál se rozpustí v acetonu a přidáním etherické kyseliny chlorovodíkové se vysráží hydrochlorid.

Výtěžek produktu o teplotě tání 220 až 221 °C činí 3,45 g (36,6 % teorie).

Příklad 2

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-fenylethyl)amino]-propan-dihydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1b) reakcí 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropanu s N-methyl-2-fenyl-ethylaminem.

Výtěžek produktu tajícího za rozkladu při 165 °C činí 43,2 % teorie.

Příklad 3

1-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]-propan-hydrochlorid

a) 1-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropan

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a) reakcí 1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-onu s 1-brom-3-chlorpropanem.

Výtěžek činí 13,4 % teorie.

IR (methylenchlorid): 1 660 cm^{-1} (CO).

b) 1-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)-amino]propan-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1b) reakcí 1-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropanu s N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)aminem.

Výtěžek produktu o teplotě tání 160 až 162 °C činí 29,2 % teorie.

Příklad 4

1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxyfenyl/pentyl)-amino]propan-hydrochlorid

a) 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropan

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a) reakcí 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-onu s 1-brom-3-chlorpropanem.

Výtěžek produktu o teplotě tání 101 až 103 °C činí 87,3 % teorie.

b) 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxyfenyl/pentyl)-amino]propan-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1b) reakcí 1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-chlorpropanu s N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxyfenyl/pentyl)aminem.

Výtěžek produktu tajícího při 158 až 160 °C činí 67,3 % teorie.

Příklad 5

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzoylmethyl)-amino]propan-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1b) reakcí 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methylaminopropanu s α -brom-3,4-dimethoxyacetofenonem.

Výtěžek produktu tajícího při 190 °C činí 1,29 g (77,0 % teorie).

Příklad 6

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/4-dimethylaminofenyl/propyl)-amino]propan-dihydrochlorid

5,7 g (19,4 mmol) 1-(7,8-dimethoxyfenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methylaminopropanu a 4,7 g (19,4 mmol) 3-(4-dimethylaminofenyl)propylbromidu se po přidání 3,3 ml ethyldiizopropylaminu 1,5 hodiny zahřívá na teplotu 130 °C. Reakční směs se rozpustí v chloroformu a 25% louhu sodném, organická fáze se oddělí, promyje se vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu s 5 % methanolu jako elučního činidla. Získaný produkt se pak z acetomu vysráží etherickou kyselinou chlorovodíkovou jako dihydrochlorid.

Produkt tejlící za rozkladu při 191 až 192 °C rezultuje ve výtěžku 0,6 g (5,9 % teorie).

P ř í k l a d 7

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(4-dimethylaminofenyl/-butyl)amino]propan-hydrobromid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 6 z 1-(7,8-dimethoxyfenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methylaminopropanu a 4-(4-dimethylaminofenyl)butylbromidu.

Výtěžek produktu o teplotě tání 116 až 118 °C činí 10,3 % teorie.

P ř í k l a d 8

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(4-/4-amino-3,5-dibromfenyl/butyl)amino]propan-hydrobromid

1,1 g (3,6 mmol) 1-(7,8-dimethoxyfenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-N-methylaminopropanu a 1,4 g (3,6 mmol) 4-(4-amino-3,5-dibromfenyl)butylbromidu se ve 3 ml ethyldiizopropylaminu 2 hodiny zahřívá na 130 °C, pak se nadbytek aminu oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu s 2 % ethanolu jako elučního činidla. Příslušné frakce se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s acetonem a vzniklá sraženina se odsaje.

Produkt o teplotě tání 159 až 161 °C rezultuje ve výtěžku 0,6 g (27,9 % teorie).

P ř í k l a d 9

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thion-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/etyl)amino]propan

2,28 g (0,005 mol) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/etyl)amino]-propanu se rozpustí v 10 ml absolutního toluenu a spolu s 1,0 g (0,0025 mol) 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu se 50 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu na rotační odparce a zbytek se vyčistí chromatografií na oxidu hlinitém za použití methylenchloridu s 2 % ethanolu jako elučního činidla.

Výtěžek produktu činí 1,45 g (61,4 % teorie).

Analýza: pro $C_{26}H_{36}N_2O_4S$ (472,6)

Vypočteno C 66,07 % H 7,68 % N 5,93 % S 6,78 %;

nalezeno C 66,10 % H 7,71 % N 5,56 % S 6,76 %.

P ř í k l a d 10

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid

1,7 g (0,0154 mol) oxidu seleničitého se při teplotě 70 °C přidá k 70 ml 1,4-dioxanu a 2,8 ml vody. Po 15 minutách se přidá 1,4 g křemeliny a 6,9 g (0,0147 g) 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propanu a směs se 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nerozpustné podíly odsají, filtrát se odpaří na rotační odparce a zbytek se vyčistí chroma-

tografií na silikagelu za použití methylenchloridu se 4 % ethanolu jako elučního činidla. Produkt se rozpustí v acetonu a etherickou kyselinou chlorovodíkovou se vysráží jako hydrochlorid.

Výtěžek produktu o teplotě tání 189 až 192 °C činí 2,36 g (29,2 % teorie).

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se získají následující sloučeniny.

1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxy-fenyl/pentyl)-amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 158 až 160 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(5-/3,4-dimethoxyfenyl/-pentyl)amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 165 až 166 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-hydroxy-2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan;

IČ (methylenchlorid): 1 655 cm^{-1} (CO).

Analýza: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (472,6)

vypočteno C 66,08 % H 7,68 % N 5,93 %;

nalezeno C 66,01 % H 7,62 % N 5,80 %.

1-(1-hydroxy-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan ve formě viskozního oleje:

IČ (methylenchlorid): 3 400 cm^{-1} (OH)
2 840 cm^{-1} (methoxyl)
2 800 cm^{-1} (N-alkyl)
1 660 cm^{-1} (CO)

Analýza: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (472,59)

vypočteno C 66,08 % H 7,68 % N 5,93 %

nalezeno C 65,87 % H 7,75 % N 5,73 %

1-(7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3,5-benzodiazepin-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)-amino]propan-dihydrochlorid o teplotě tání 232 až 234 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-nitrofenyl/ethyl)amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 207 až 208 °C (rozkład).

1-(1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan-dihydrochlorid o teplotě tání 210 až 212 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 189 až 192 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3,5-dichlorfenyl/-2-hydroxyethyl)amino]propan o teplotě tání 122 až 126 °C.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/2-amino-3,5-dichlorfenyl/2-hydroxyethyl)amino]propan ve formě pryskyřice.

IČ (methylenchlorid): 3 360 cm^{-1} , 3 450 cm^{-1} (NH_2)
1 650 cm^{-1} (laktamový karbonyl)

UV (ethanol): 240 nm (0,13)
280 - 290 nm (0,045)
310 nm (rameno, 0,03).

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3-amino-4-chlorfenyl/-2-hydroxyethyl)amino]propan ve formě pryskyřice.

IČ (methylenchlorid): 3 380 cm^{-1} , 3 470 cm^{-1} (NH_2)
1 650 cm^{-1} (laktamový karbonyl)

UV (ethanol): 236 nm (0,13)
282 - 292 nm (0,055)
310 nm (rameno, 0,02)

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-chlor-5-fluorfenyl/-2-hydroxyethyl)amino]propan ve formě pěny.

IČ (methylenchlorid): 3 390 cm^{-1} , 3 480 cm^{-1} (NH_2)
1 645 cm^{-1} (laktamový karbonyl)

UV (ethanol): 238 nm (0,18)
282 - 290 nm (0,07).

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-chlor-5-methylfenyl/-2-hydroxyethyl)amino]propan ve formě pěny.

IČ (methylenchlorid): 3 380 cm^{-1} , 3 470 cm^{-1} (NH_2)
1 650 cm^{-1} (laktamový karbonyl)

UV (ethanol): 239 nm (0,15)
280 - 290 nm (0,05)
305 nm (rameno, 0,01).

1-(7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/-propyl)amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 172 až 175 °C.

1-(7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/-ethyl)amino]propan.

IČ (methylenchlorid): 1 660 cm^{-1} (CO).

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan ve formě oleje.

Analýza: pro $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ (486,6)

vypočteno C 64,64 % H 7,87 % N 5,76 %;
nalezeno C 66,61 % H 7,95 % N 5,74 %.

1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/4-amino-3,5-dichlorfenyl/propyl)amino]propan o teplotě tání 92 až 93 °C.

1-(7-dimethylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]propan.

IČ (methylenchlorid): 1 650 cm^{-1} (CO).

1-(7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)amino]propan-hydrochlorid o teplotě tání 198 až 199 °C (rozklad).

1-(7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/-ethyl)amino]propan.

NMR (deuterochloroform): 7,2 ppm (1H, singlet, aromatický proton), 6,6 ppm (1H, singlet, aromatický proton), 2,3 ppm (3H, singlet, N-CH₃).

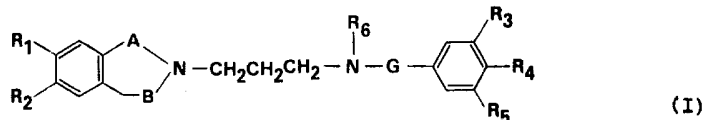
1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-(3-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl)-amino]propan.

IČ (methylenchlorid): 1 645 cm⁻¹ (CO)

Teplota tání hydrochloridu 158 až 159 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů benzazepinu obecného vzorce I



ve kterém

A znamená zbytek -CH₂-CH₂- nebo -CH=CH- a

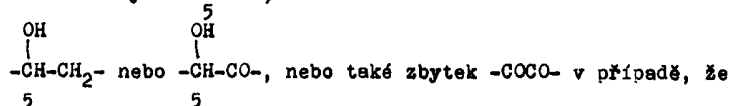
B představuje skupinu -CS- nebo také, pokud

C znamená n-alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, n-alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž je jedna methylenová skupina nahražena karbonylovou skupinou, nebo methylen-n-hydroxyalkylenovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je spojena s dusíkovým atomem, nebo

R₁ a R₂ znamenají vždy atom vodíku nebo

R₁ znamená atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, představuje skupinu -CQ-, nebo

A znamená zbytek -N=CH-,



G znamená n-alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, n-alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž jedna methylenová skupina je nahražena karbonylovou skupinou, nebo methylen-n-hydroxyalkylenovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je napojena na dusíkový atom, nebo

R₁ a R₂ znamenají vždy atom vodíku nebo

R₁ představuje atom chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu a

B znamená skupinu -CH₂-,

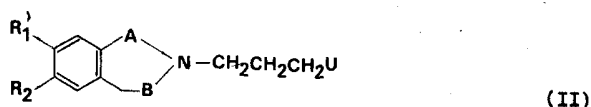
G představuje n-alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, v níž jedna methylenová skupina v případě, že B znamená methylenovou nebo karbonylovou skupinu, může být nahražena karbonylovou skupinou, nebo představuje methylen- hydroxyalkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž methylenová skupina je spojena s dusíkovým atomem.

R₁ znamená atom vodíku, chloru či bromu nebo trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu,

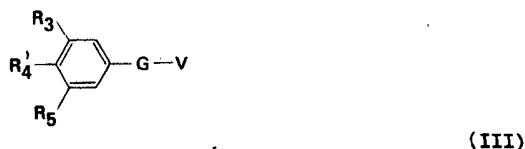
- R_2 představuje atom vodíku, chloru nebo bromu, nebo společně s R_1 představuje methylenedioxy skupinu,
- R_3 znamená a m vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinu, methoxy skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo nitroskupinu,
- R_4 představuje atom vodíku, methoxy skupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu či dimethylaminoskupinu, nebo společně s R_3 představuje methyl endioxy skupinu,
- R_5 znamená atom vodíku, chloru nebo bromu a
- R_6 představuje atom vodíku, methylovou nebo allylovou skupinu,

jakož i 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-fenylethyl)-amino]propanu a 1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-/4-amino-3-nitrofenyl/ethyl)amino]propanu,

a jejich adičních solí s kyselinami, zejména jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v kterýchžto sloučeninách

- R_2 , R_3 , R_5 , A, B a G mají shora uvedený význam,
- R_1 a R_4 představují vždy amino- nebo alkylaminoskupinu chráněnou chránicí skupinou nebo mají význam uvedený výše pro R_1 resp. R_4 , jeden ze symbolů U a V znamená zbytek vzorce



kde

R_6 má shora uvedený význam a

druhý z těchto symbolů představuje nukleofilní skupinu, jako atom halogenu, nebo sulfonyloxyskupinu, například atom chloru, bromu či jodu, methansulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo ethoxysulfonyloxyskupinu,

načež se popřípadě odštěpí použitá chránicí skupina, a

k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém B znamená thiokarbonylovou skupinu, se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž B představuje karbonylovou skupinu, nechá reagovat s činidlem zavádějícím síru nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji adiční sůl s kyselinou, zejména na svoji fyziologicky snášitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se chránicí skupiny odštěpí hydrolyticky nebo hydrogenolyticky.

5. Způsob podle bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě mezi 0 a 150 °C, například při teplotě varu použitého rozpouštědla.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako činidlo zavádějící síru použije sirník fosforečný nebo 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid a reakce se provádí při teplotě mezi 50 a 150 °C, například za varu reakční směsi.