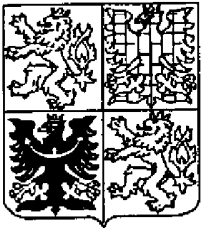


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 9154-86.W

(13) A3

5(51)

C 07 D 223/16

A 61 K 31/55

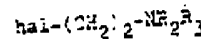
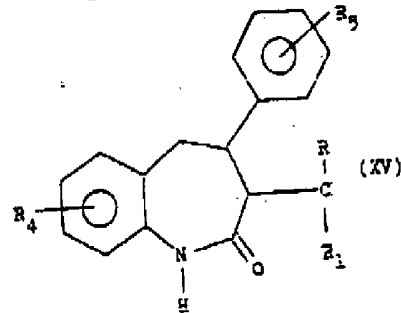
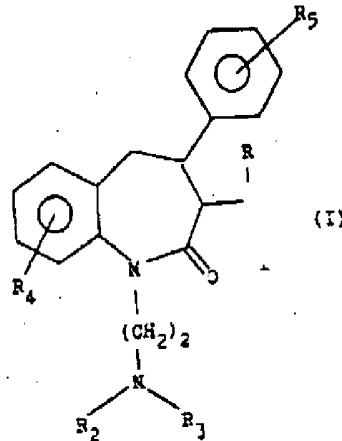
- (22) 10.12.86
(32) 12.12.85, 09.10.86
(31) 85/808183, 86/917130
(33) US, US
(40) 19.01.94

(71) E. R. SQUIBB AND SONS, INC., Princeton, New Jersey, US;

(72) Das Jagabandhu, Plainsboro, New Jersey, US;
Floyd David Mack, Pennington, New Jersey, US;
Krapcho John, Somerset, New Jersey, US;

(54) Deriváty benzazepinu a způsob jejich výroby

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R a R₁ znamenají vodík nebo C₁₋₆-alkyl, R₂ a R₃ znamenají C₁₋₆-alkyl, R₄ je chlor nebo trifluor-methyl a R₅ je C₁₋₄-alkoxyl, jejich individuálních enantiomerů nebo/a farmaceuticky upotřebitelných solí, spočívající v reakci sloučeniny obecného vzorce XV, popřípadě ve formě enantiomeru, se sloučeninou obecného vzorce XII, kde hal je halogen, a v případném převedení produktu na sůl. Vyráběné sloučeniny vykazují vasodilatorní účinnost.



15812
BOSKO
X 91
URAD
VYNALEZY
OBJEVY

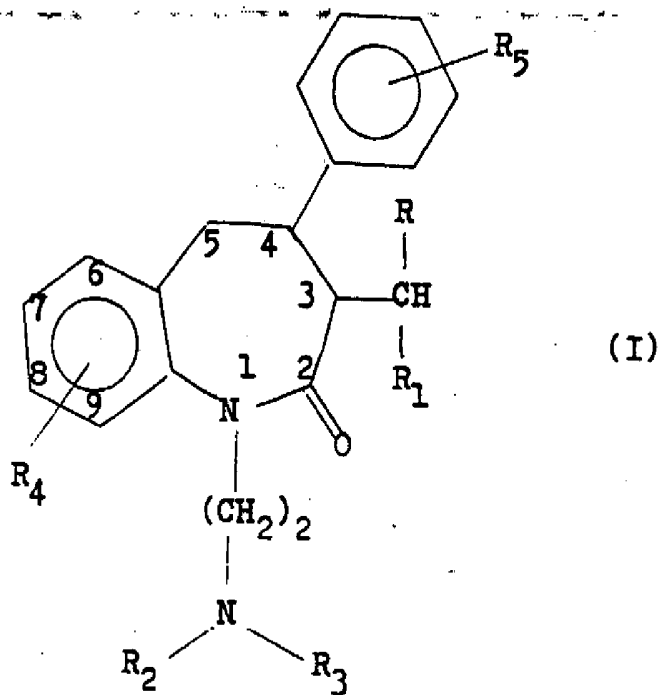
Deriváty benzazepinu a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů benzazepinu a způsobu jejich výroby.

Podstata vynálezu

Vynález se týká derivátů benzazepinu obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí. Tyto sloučeniny vykazují užitečnou vasodilatační účinnost.

V obecném vzorci I a v celém následujícím textu mají jednotlivé obecné symboly následující významy:

R a R_1 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_4 představuje atom chloru nebo trifluormethylou skupinu a

R_5 znamená alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Shora uvedené alkylové a alkoxylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří adiční soli s organickými a anorganickými kyselinami. Tyto adiční soli s kyselinami často představují užitečný prostředek

pro izolaci produktů z reakčních směsí, přičemž se postupuje tak, že se vytvoří příslušná sůl v reakčním prostředí, v němž je nerozpustná. Volnou bázi lze pak z této soli získat neutralizací, například za použití zásady, jako hydroxidu sodného. Z volné báse a příslušné anorganické nebo organické kyseliny lze pak vyrobit libovolnou jinou sůl. Jako příklady shora uvedených solí lze uvést hydrohalogenidy, zejména hydrochloridy a hydrobromidy, sulfáty, nitráty, fosfáty, boráty, acetáty, tartráty, maleáty, citráty, sukcináty, benzoáty, askorbáty, salicyláty, methansulfonáty, benzensulfonáty, teluensulfonáty apod.

Uhlíkové atomy v polohách 3 a 4 benzazepinového jádra sloučenin obecného vzorce I jsou asymetrické a sloučeniny obecného vzorce I tedy existují v enantiomerních a diastereomerních formách a jako racemické směsi těchto forem. Všechny shora uvedené případy spadají do rozsahu vynálezu. Má se za to, že sloučeniny obecného vzorce I s *d-cis*-konfigurací jsou nejúčinnější a proto výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli jsou užitečné jako kardiovaskulární činidla. Tyto sloučeniny působí jako vazodilatační činidla a jsou zvláště užitečné jako antihypertenzivní prostředky. Aplikací prostředku obsahujícího jednu sloučeninu podle vynálezu nebo kombinaci těchto sloučenin hypertenzivnímu savci (například člověku) se sníží krevní tlak tohoto

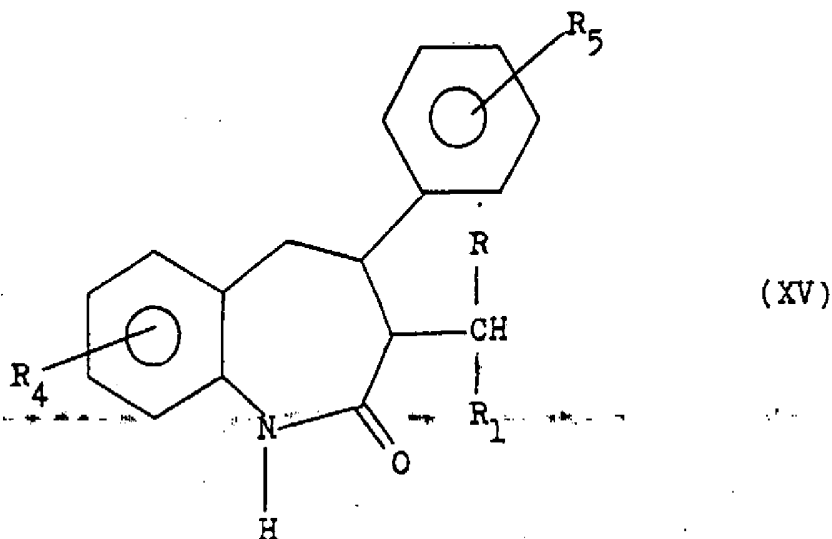
pacienta. Ke snižování krevního tlaku jsou vhodné denní dávky pohybující se zhruba od 0,1 do 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti, s výhodou zhruba 1 až 50 mg/kg, kteréžto celkové denní dávky je možno aplikovat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Účinné látky se s výhodou podávají orálně, lze je však podávat i parenterálně, jako subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně.

Předpokládá se, že v důsledku vasodilatační účinnosti sloučenin obecného vzorce I je možné tyto látky, kromě použití jako hypertensiva, užívat rovněž jako antiarytmická činidla, jako činidla proti angině pectoris, jako antifibrilační činidla, jako antiastmatická činidla a jako prostředky omezující výskyt infarktu myokardu.

Sloučeniny podle vynálezu lze v příslušných lékových formách rovněž kombinovat s diuretiky, β -adrenergními činidly nebo inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin. Mezi vhodná diuretika náležejí thiazidová diuretika, jako hydrochlorothiazid a bendroflumethiazid, vhodným β -adrenergním činidlem je například nadolol a jako příklad vhodných inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin lze uvést captopril.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, jejich individuálních enantiomerů nebo/a farmaceuticky upotřebitelných solí,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XV



ve kterém

R , R_1 , R_4 a R_5 mají shora uvedený význam,
popřípadě ve formě enantiomeru, nechá reagovat se
sloučeninou obecného vzorce XII



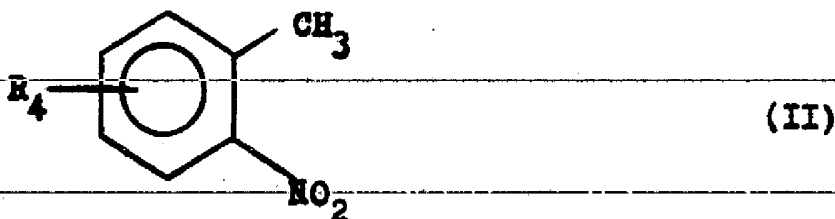
ve kterém

R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a

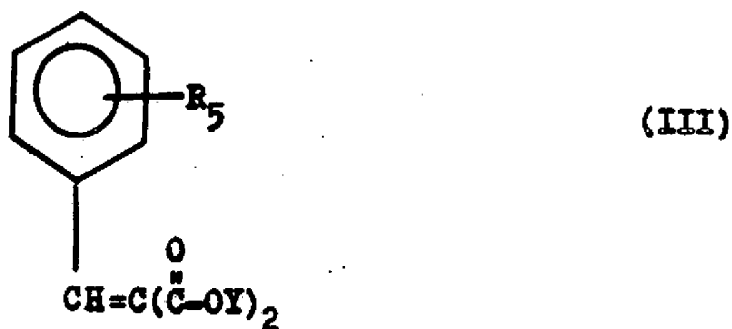
hal znamená atom halogenu,

a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji
farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Výchozí látky obecného vzorce XV je možno připra-
vit tak, že se nejprve 2-nitrotoluen obecného vzorce II



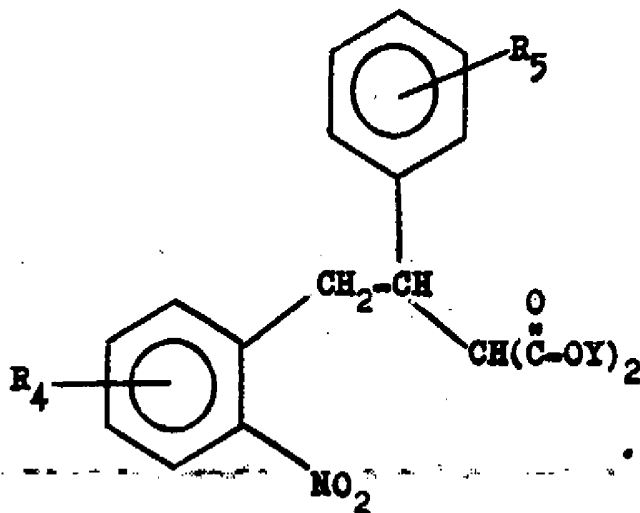
nechá reagovat s benzyliden-malonátem obecného vzor-
ce III



ve kterém

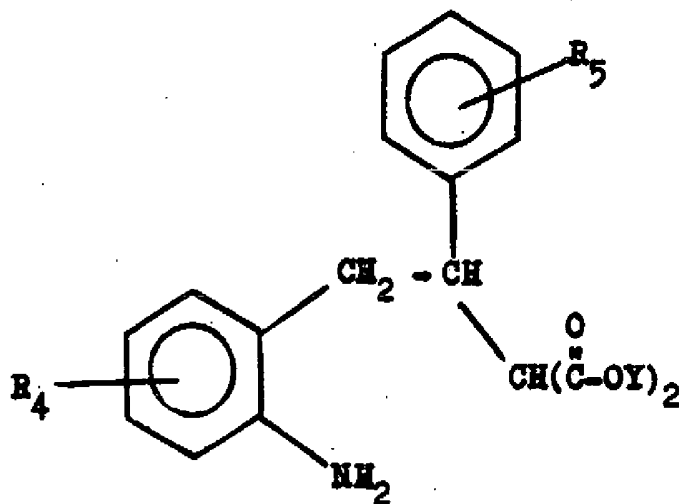
Y znamená alkylovou skupinu.

Tuto reakci je možno uskutečnit v polárním
aprotickém rozpouštědle (například v dimethylformamidu),
v přítomnosti silné báse, jako natriumhydridu, a vzniká
při ní produkt odpovídající obecnému vzorci IV



(IV)

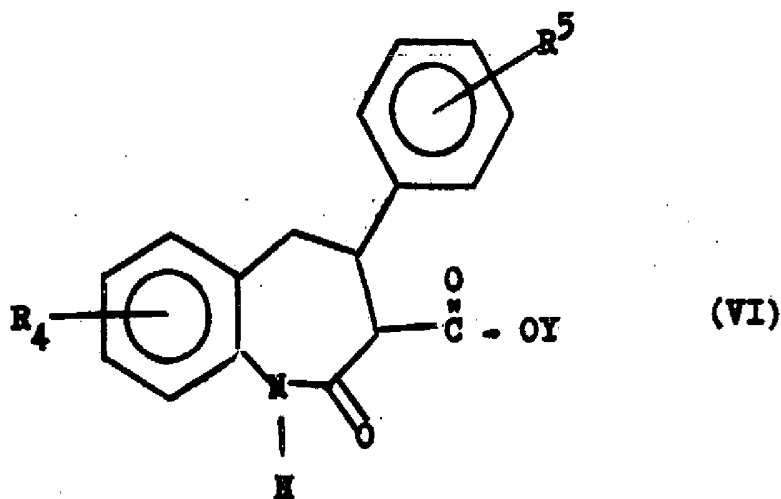
Redukcí sloučeniny obecného vzorce IV se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce V



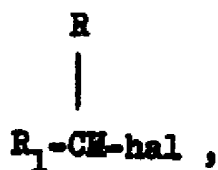
(V)

Tuto redukci je možno uskutečnit katalytickou hydrogenací (v přítomnosti například paladia na uhlí jako katalyzátoru) nebo za použití chemického redukčního činidla (například síranu železnatého nebo chloridu cínatého).

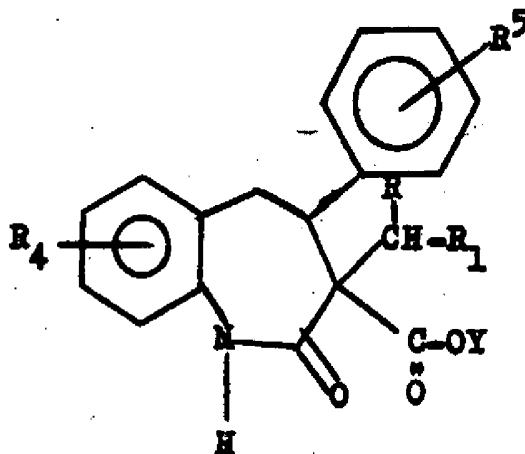
Reakcí amínu obecného vzorce V s alkoxidem alkalického kovu (například methoxidem sodným) a alkoholem (například methanolem) se získá odpovídající benzazepin obecného vzorce VI



Na sloučeninu obecného vzorce VI se působí silnou bází (například lithiumdiiisopropylamidem nebo kaliuhexamethylsilazidem) v etherovém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, při snížené teplotě, načež se provede alkylace přidáním alkylačního činidla (například sloučeniny obecného vzorce



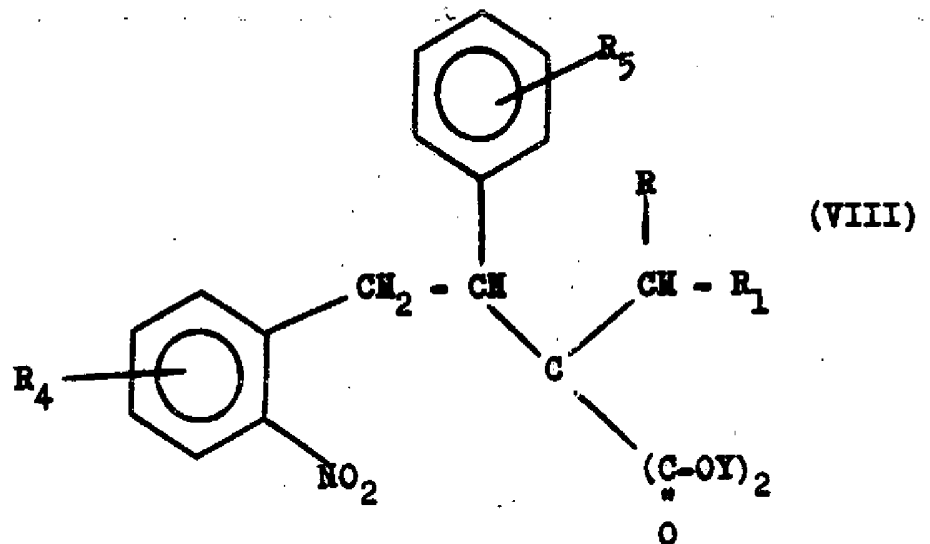
kde hal znamená atom halogenu). Získá se sloučenina obecného vzorce VII



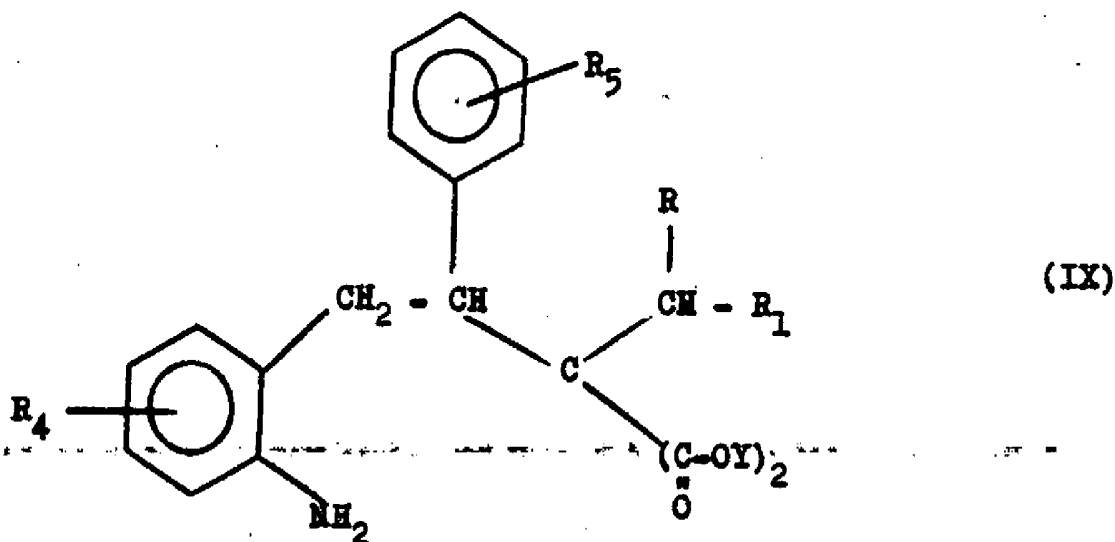
(VII)

V některých případech může alkylační reakce proběhnout úplněji, zabránil-li se dusíkovému atomu v benzazepinovém jádru sloučeniny obecného vzorce VI v účasti na této reakci zavedením chránicí skupiny, což se provede například reakcí benzazepinu obecného vzorce VI nejprve s bází, jako s natriumhydridem a pak s alkoxyethylbromidem. Po ukončení alkylační reakce se pak chránicí skupina z dusíkového atomu odštěpí.

Přípravu sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce IV je možno uskutečnit rovněž alternativním postupem. Alkylací sloučeniny obecného vzorce IV nejprve působením báze, jako natriumhydridu, a pak reakcí R s alkylačním činidlem (například se sloučeninou $R_1-CH-hal$) se získá sloučenina obecného vzorce VIII



Sloučenina obecného vzorce VIII poskytne redukcí odpovídající sloučeninu obecného vzorce IX

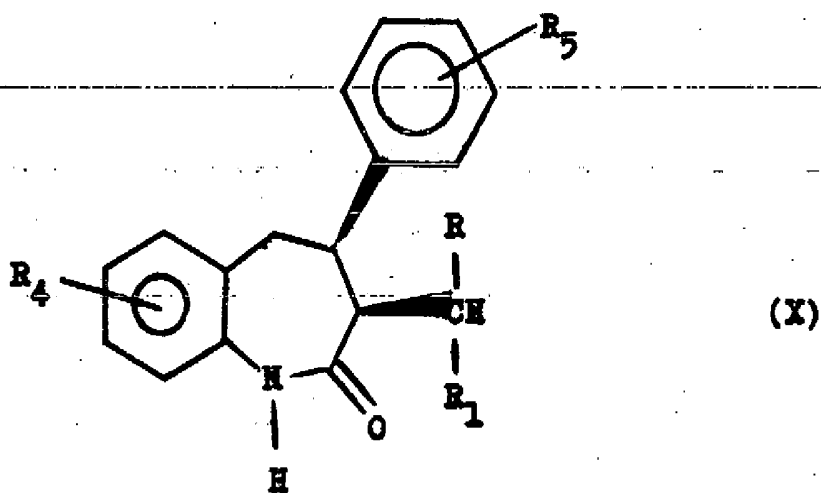


Tuto redukci je možno uskutečnit za použití chemického redukčního činidla (například síranu železnatého nebo chloridu cínatého) nebo katalytickou halogenací v přítomnosti například paladia na uhlí jako katalyzátoru.

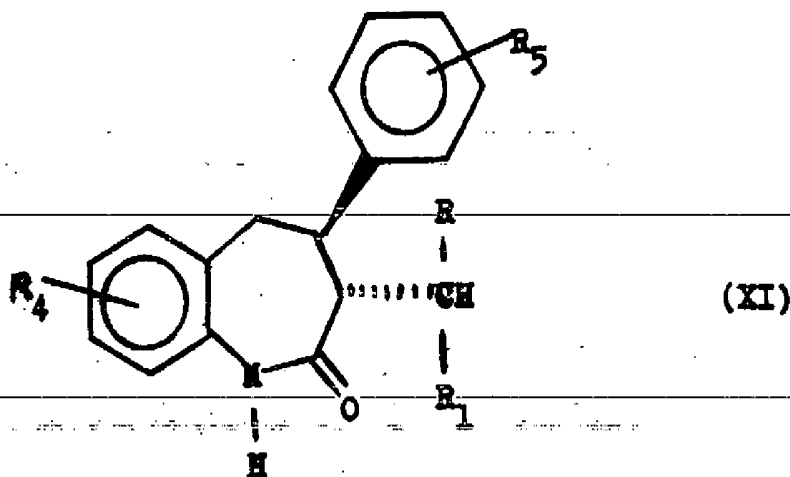
Reakcí aminu obecného vzorce IX s alkoxidem alkalického kovu (například s methoxidem sodným) a alkoholem (například methanolem) se získá odpovídající benzazepin obecného vzorce VII.

Dekarboxylaci sloučeniny obecného vzorce VII je možno uskutečnit tak, že se na tuto sloučeninu působí

nadbytkem jodidu lithného v horkém pyridínu, čímž se získá žádaná výchozí látka shora uvedeného obecného vzorce XV, která je tvořena směsí isomerů odpovídajících obecným vzorcům X a XI



cis-isomer

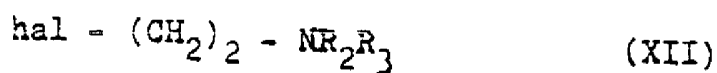


trans-isomer

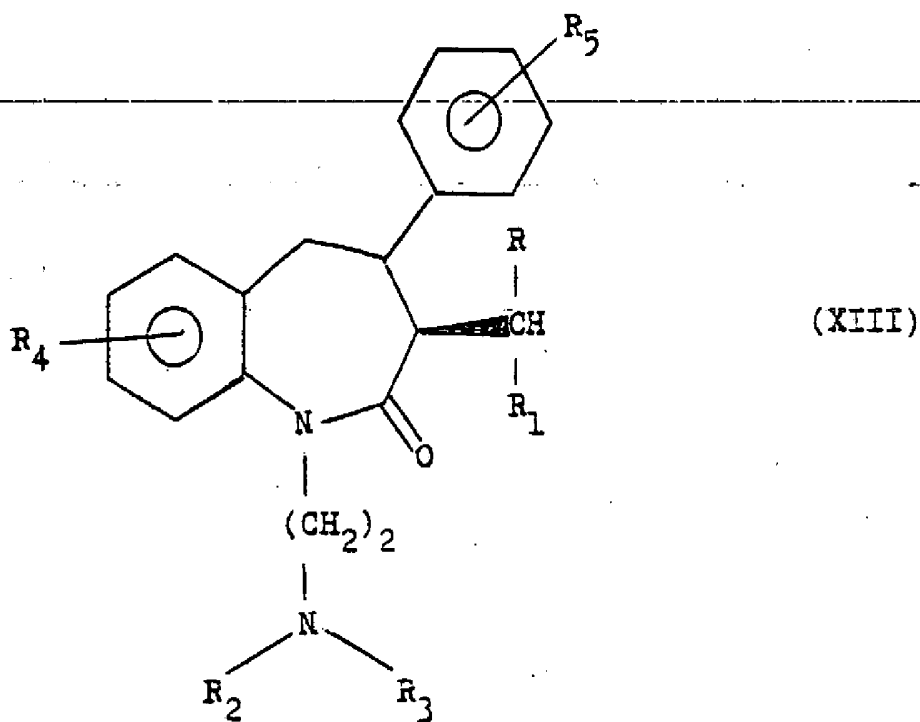
Při shora popsané reakci se jako převládající isomer obecně tvoří výhodný cis-isomer. Přidáním několika kapek vody ke shora popsané reakční směsi se zvýší poměr cis-isomeru k trans-isomeru. Vzniklé isomery je možno oddělit známými technikami, jako krystalizací nebo chromatografií.

Vlastní reakci podle vynálezu je možno uskutečnit za použití jak směsi shora uvedených isomerů (obecný vzorec XV), tak individuálních isomerů odpovídajících obecným vzorcům X a XI. Směs isomerů je možno na individuální isomery rozdělit v libovolném stupni shora uvedeného sledu reakcí nebo i po vlastní reakci podle vynálezu.

V souladu se způsobem podle vynálezu se reakcí sloučeniny obecného vzorce XV (nebo obecného vzorce X nebo obecného vzorce XI) s hydridem alkalického kovu (například s natriumhydridem) v inertoním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, a následující reakcí se sloučeninou obecného vzorce XII

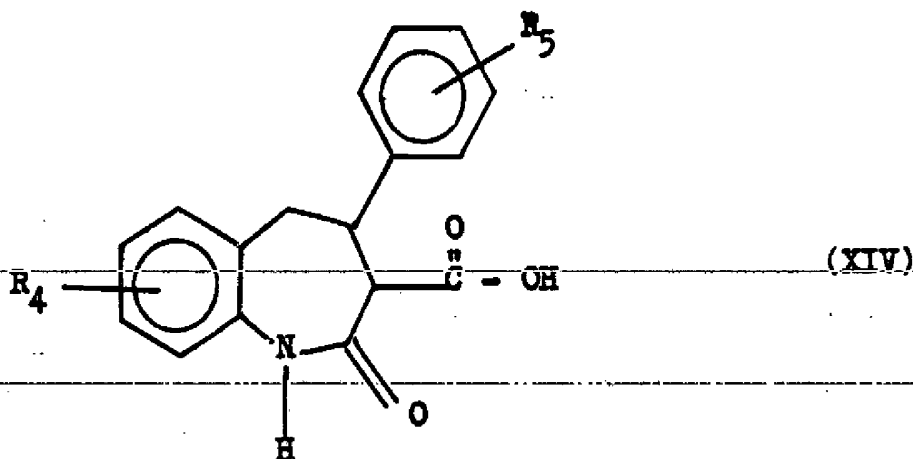


získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, která může být tvořena cis-isomerem odpovídajícím obecnému vzorci XIII



nebo odpovídajícím trans-isomerem, nebo směsí těchto isomerů.

Rozštěpené enantiomery sloučenin podle vy-
nálezu je možno připravit tak, že se nejprve hydroly-
zuje sloučenina obecného vzorce VI, za vzniku odpoví-
dající karboxylové kyseliny obecného vzorce XIV



Hydrolyzu je možno uskutečnit například reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s hydroxidem alkalického kovu v alkoholu (například s hydroxidem draselným v methanolu).

Karboxylovou kyselinu obecného vzorce XIV je možno rozštěpit za použití chirálního aminu. ~~Reakcí~~ Reakcí kyseliny a aminu ve vhodném rozpouštědle se získají diastereomerní soli, které lze oddělit běžnými technikami, jako krystalizací. Regenerací karboxylové kyseliny z čisté diastereomerní soli a následující esterifikací se získá žádaná neracemická forma sloučeniny obecného vzorce VI. Tuto neracemickou sloučeninu lze převést na odpovídající neracemický produkt obecného vzorce I přes neracemic-

ké formy meziproductů obecných vzorců X a XI za použití shora popsaných postupů.

Další způsoby přípravy výše popsaných sloučenin budou jistě odborníkům zřejmé. Tak například ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená alkylovou skupinu, lze připravit redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce X nebo XI, kde R_1 znamená alkenylovou nebo alkylovou skupinu a pak reakcí-výsledné sloučeniny nejprve s hydridem alkalického kovu a pak se sloučeninou obecného vzorce XII.

Jednotlivé substituenty v benzazepinech obecného vzorce I mají následující výhodné významy:

- R a R_1 znamenají atomy vodíku nebo R znamená atom vodíku a R_1 představuje metylovou skupinu,
- R_2 a R_3 znamenají metylové skupiny,
- R_4 představuje atom chloru nebo trifluormetylovou skupinu (zejména 6- nebo 7-trifluormethyl) a
- R_5 představuje p-methoxyskupinu.

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

P ř í k l a d 1

(cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) Dimethylester [2-(5-chlor-2-nitrofenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

K míchané směsi 40 g (0,16 mol) dimethyl-p-methoxybenzyliden-malonátu a 60% disperze natriumhydridu (9,6 g , 0,24 mol) ve 350 ml suchého dimethylformamidu se během 2 hodin přikape roztok 30 g (0,176 mol) 5-chlor-2-nitrotoluenu ve 30 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 15,4 ml (0,26 mol) ledové kyseliny octové, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje s vodou. Žlutý pevný materiál se odfiltruje a po trituraci s methanolem

poskytne 50,3 g bílé pevné látky o teplotě tání 128,5 až 130,5 °C.

B) Dimethylester [2-(2-amino-5-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

K směsi 40 g (95,0 mmol) dimethylesteru [2-(5-chlor-2-nitrofenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-propandiové kyseliny a ~~184,5~~ 184,5 g (0,663 mol) hydratovaného síranu železnatého v 1,2 litru roztoku methanolu ve vodě (1 : 10) se za varu pod zpětným chladičem přidá během 30 minut 142,5 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Reakční směs se 20 minut míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní ethylacetát a křemelina a směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získaný produkt poskytne po překrystalování z isopropylalkoholu 28,22 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 114 až 116 °C.

C) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-
-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K roztoku 23,2 g (59,2 mmol) dimethylesteru
[2-(2-amino-5-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-
propandiové kyseliny ve 200 ml methanolu se přidá
16 ml 25% roztoku methoxidu sodného v methanolu
(69,97 mmol). Výsledný roztok se v argonové atmosfé-
ře 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem,
pak se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ně-
mu 200 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená bílá
sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a methano-
lem, a vysuší se ve vakuu. Získá se 19,5 g sloučeniny
uvedené v názvu, o teplotě tání 189 až 190,5 °C.

D) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-
-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-
-2-on

K čerstvě připravenému roztoku 25 mmol
(3 ekvivalenty) lithiundiisopropylamidu v tetrahyd-
rofuranu (připraven přidáním 9,6 ml 2,6M roztoku
n-butyllithia v hexanu k 7,5 ml čerstvě destilovaného
diisopropylaminu v 50 ml tetrahydrofuranu při teplo-

tě -78 °C) se přidá 3,0 g (8,35 mmol) 7-chlor-
-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxy-
xyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Směs se 1,5 hodiny
míchá při teplotě -78 °C, pak se k ní přidá 1,5 ml
hexamethylfosfortriamidu společně s 5,9 g (41,7 mmol,
5 ekvivalentů) jodmethanu, reakční směs se 6 hodin
míchá při teplotě od -78 °C do 20 °C, načež se k ní
přidá 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná
směs se ještě 30 minut míchá při teplotě 50 °C, pak
se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát
vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy
se promyjí dvakrát vždy 20 ml nasyceného roztoku
hydrogenuhličitanu sodného, pak 20 ml vody, vysuší
se síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se vyčistí
chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce
25% ethylacetátem v hexanu se získá 1,4 g 7-chlor-
-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxy-
xyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-onu ve formě
bílé pevné látky.

E) (cis)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxy-
fenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-on

Směs 800 mg (2,16 mmol) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-onu a 1,14 g (8,56 mmol, 4 ekvivalenty) jodidu lithného se ve 20 ml pyridinu 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená směs se zředí 200 ml ethylacetátu a promyje se postupně čtyřikrát vždy 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 30 ml nasyceného roztoku síranu měďnatého a 30 ml vody. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek poskytně po tritraci s etherem 400 mg (cis)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-onu ve formě bílé pevné látky.

F) (cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi natriumhydridu (132 mg 50% disperze natriumhydridu v minerálním oleji, 2,74 mmol) promytého hexanem ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě 25 °C přidá 720 mg (2,28 mmol) (cis)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-

-2H-1-benzazepin-2-onu. Po jednohodinovém míchání při teplotě 25 °C vznikne čirý roztok, k němuž se přidá 6,7 ml 1,7M roztoku 2-dimethylaminoethylchloridu (11,4 mmol, 5 ekvivalentů) v toluenu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě 30 °C, pak se ochladí na 25 °C, reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, směs se zalkalizuje 1N hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se zředí etherem, k tomuto roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku a směs se zahustí. Odparek se trituruje s etherem, pevný produkt se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 780 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 228 až 231 °C.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagel, 10% methanol v dichlormethanu): $R_f = 0,48$.

Analýza: pro $C_{22}H_{28}N_2O_2Cl \cdot 0,8H_2O$

vypočteno 60,36 % C, 6,82 % H, 6,40 % N, 16,20 % Cl;
nalezeno 60,39 % C, 6,45 % H, 6,32 % N, 16,40 % Cl.

P ř í k l a d 2

(cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-
-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benz-
azepin-2-on-monohydrochlorid

A) 7-chlor-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxy-
karbonyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-
-2-on

K čerstvě připravenému roztoku lithiumdi-
isopropylamidu v tetrahydrofuranu (6 ekvivalentů,
připraven přidáním 19,2 ml 2,6M roztoku n-butyllit-
hia v hexanu k 15 ml čerstvě destilovaného diisopro-
pylaminu v 80 ml tetrahydrofuranu) se při teplotě
-78 °C přidá 3,0 g (8,35 mmol) 7-chlor-1,3,4,5-tet-
rahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2H-
-1-benzazepin-2-onu (viz příklad 1C). Směs se 1,5
hodiny míchá při teplotě -78 °C, načež se k ní při-
dají 3 ml hexamethylfosfortriamidu společně s 13,6 ml
jodethanu (zfiltrovaného přes oxid hlinitý k odstra-
nění jodu). Výsledná směs se 30 minut míchá pod argo-
nem při teplotě -78 °C a pak 6 dnů při teplotě -20 °C
(chlazení pevným oxidem uhličitým v tetrachlormethanu).

K reakční směsi se přidá 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a vodná vrstva se třikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí s tetrahydrofuranovou vrstvou, promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se spojí s 0,31 g dříve připraveného surového produktu a podrobí se velmi rychlé chromatografii na silikagelu. Elucí směsí hexanu a ethylacetátu (3 : 1) se získá 0,61 g žádaného produktu.

B) 7-chlor-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 0,47 g (1,21 mmol) 7-chlor-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu v 15 ml pyridínu obsahujícího 3 kapky vody se přidá 0,65 g (4,84 mmol) jodidu lithného, směs se za míchání 33 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, rozpustí se v ethylacetátu a třikrát se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Spojené ethylacetátové vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se

0,40 g surového materiálu, který se smísí se surovým materiálem z jiného pokusu (celkem 0,49 g) a vyčistí se velmi rychlou chromatografií na silikagelu. Elucí sloupce směsí stejných dílů hexanu a ethylacetátu se získá 0,38 g sloučeniny uvedené v názvu.

C) (cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 0,064 g (1,34 mmol, 1,2 ekvivalentu) natriumhydridu (cca 50% disperze v minerálním oleji, promytá hexanem) v 10 ml suchého dimethylformamidu se přidá 370 mg (1,12 mmol) 7-chlor-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Po jednogodinovém míchání při teplotě 25 °C se přidá 3,2 ml (5,6 mmol) 1,7N roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu v toluenu a výsledný roztok se 24 hodiny zahřívá na 80 °C. Reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se zalkalizuje 50% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát ethylacetátem. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpa-

ří. Získá se 0,49 g hnědého olejovitého zbytku. Tento surový produkt se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití nejprve směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, pak směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 a ~~pak~~ a směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu, a nakonec samotného ethylacetátu jako elučních činidel. Frakce obsahující žádaný cis-amin se odpaří, odparek se rozpustí v etheru a přikapáním nasyceného etherického roztoku chlorovodíku se vysráží hydrochlorid. Bílý pevný materiál se odsaje, čímž se získá 200 mg produktu. Analogicky se získá 10 mg trans-isomeru sloučeniny uvedené v názvu o nižším R_f , jakož i 50 mg směsi cis- a trans-isomerů a 40 mg nezreagovaného výchozího materiálu.

Analýza: pro $C_{23}H_{29}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,23H_2O$

vypočteno 62,56 % C, 6,95 % H, 6,36 % N, 16,06 % Cl;

nalezeno 62,56 % C, 6,80 % H, 6,22 % N, 16,00 % Cl.

P ř í k l a d 3

(cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-
-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-
-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-
-1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benz-
azepin-2-on

K roztoku 270 mg (0,75 mmol) 7-chlor-1,3,
4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxyfe-
nyl)-2H-1-benzazepin-2-onu (viz příklad 1C) v 10 ml
dimethylformamidu, jehož teplota se chlazením vodou
s ledem udržuje mezi 0 a 5 °C, se přidá 50% natrium-
hydrid (72 mg; 1,5 mmol). Směs se 15 minut míchá
při teplotě 0 až 5 °C, načež se k ní přikape
240 μ l (3 mmol) methoxymethylbromidu. Reakční směs
se ještě další 2 hodiny míchá při teplotě 0 až 5 °C,
načež se nadbytek natriumhydridu rozloží přidáním
vody a výsledná směs se extrahuje etherem. Vodná
vrstva se třikrát extrahuje etherem, spojené organické
vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se.

Surový zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití 5 až 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 233 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

B) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi 50% natriumhydridu (48 mg; 1 mmol) v 5 ml dimethylformamidu se za chlazení na 0 až 5 °C přikape roztok 102 mg (0,25 mmol) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu v 1 ml dimethylformamidu. Po švacetiminutovém míchání při teplotě 0 až 5 °C se přikape 360 μ l (4 mmol) allylbormidu a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě od 0 °C do teploty místnosti. Nadbytek natriumhydridu se rozloží přidáním vody a směs se extrahuje etherem. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje etherem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový zbytek poskytne po trituraci s 20 ml hexanu 93 mg bílé krystalické sloučeniny uvedené v názvu. Matečný louh obsahuje další produkt.

C) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-
-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benz-
azepin-2-on

K suspenzi 715 mg (1,61 mmol) 7-chlor-1,3,
4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymet-
hyl)-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benz-
azepin-2-onu ve 40 ml methanolu se za míchání přidá
6 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs
se 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem
(teplota lázně 75 až 80 °C) a pak se zředí dichlor-
methanem. Přítomná kyselina sírová se opatrně ne-
utralizuje přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhli-
čitanu sodného, směs se dvakrát extrahuje dichlor-
methanem, spojené extrakty se vysuší bezvodým síra-
nem hořečnatým a zahuští se. Zbytek poskytne po vy-
čištění velmi rychlou chromatografií na silikagelu
za použití 10 - 30% ethylacetátu v hexanu jako sluční-
ho činidla 700 mg sloučeniny uvedené v názvu.

D) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-
-3-(2-propenyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 670 mg (1,68 mmol) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu v 5 ml pyridínu se přidá 0,90 g (6,7 mmol) jodidu lithného, pak se přidají 3 kapky vody a směs se přes noc míchá za varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se rozpustí v ethylacetátu a třikrát se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový nahnědlý pevný zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se vykuově zfiltruje přes vrstvu silikagelu, čímž se poněkud odstraní hnědé zbarvení. Silikagel se několikrát propláchne ethylacetátem a organický roztok se zahustí. Odparek poskytne po vysušení ve vakuu 0,52 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě špinavě bílé pevné látky.

E) (cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 0,09 g (1,83 mmol; 1,2 ekvivalentu) 50% disperze natriumhydridu v oleji, promy-

té hexanem, ve 13 ml dimethylformamidu se za míchání přidá 520 mg (1,52 mmol) 7-chlor-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Po jednohodinovém míchání při teplotě 25 °C se přidá 4,5 ml (7,60 mmol) 1,7N roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu v toluenu a směs se za míchání 3 hodiny zahřívá na 80 °C. Reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se zalkalizuje 50% roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se dvakrát ethylacetátem, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a zbytek se vysuší ve vakuu. Surový materiál se podrobí velmi rychle chromatografii na silikagelu, za použití nejprve 1% methanolu v dichlormethanu a pak 2% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce obsahující cis-isomer se spojí a zahustí se, čímž se získá cca 400 mg polotuhé látky, která po odpaření s etherem poskytne 310 mg chmýřité bílé pevné látky. Tento materiál se rozpustí v etheru a k tomuto roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku. Po odsátí vyloučené bílé sraženiny se získá 200 mg sloučeniny uvedené v názvu. Při shora popsané velmi rychle chromatografii se rovněž získá směs cis- a

a trans-isomerů a určité množství čistého trans-isomeru.

Analýza: pro $C_{24}H_{29}ClN_2O_2 \cdot HCl$

vypočteno 64,14 % C, 6,73 % H, 6,23 % N, 15,78 % Cl;
nalezeno 63,92 % C, 6,72 % H, 6,13 % N, 15,74 % Cl.

P ř í k l a d 4

(cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-
-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) Dimethylester [2-(2-nitro-5-trifluormethylfe-
nyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové ky-
seliny

Do dvoulitrové tříhrdlé baňky se pod dusí-
kem předloží 67,0 g (0,293 mol) dimethyl-p-methoxy-
benzylidenmalonátu a 450 ml dimethylformamidu, k
tomuto roztoku se za míchání přidá 18,7 g (0,39 mol)
50% disperze natriumhydridu a k směsi se během 1 ho-
diny přikape roztok 60,5 g (0,253 mol) 2-nitro-5-

-(trifluormethyl)toluenu v 50 ml dimethylformanidu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí od 28 do 32 °C (ke konci přidávání teplota vystoupí na 38 °C, ale intensivním chlazením se rychle sníží na 30 °C). Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí, po částech se k ní přidá 25 ml kyseliny octové a výsledná směs se vylije do 2,5 litru vody s ledem. Vodná směs se extrahuje třikrát vždy 250 ml dichlormethanu, extrakty se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se rozpouštědlo odpaří. Získá se 126 g světlehnědé polotuhé látky, která se rozpustí ve 270 ml methanolu, roztok se ochladí a vyloučený materiál se odfiltruje. Získá se 72,8 g světle žlutého produktu o teplotě tání 110 až 112 °C. $R_f = 0,74$ (ethylacetát - hexan 1 : 1). Vzorek produktu taje po překrystalování z methanolu při 111 až 113 °C.

B) Dimethylester α -methyl-[2-(2-nitro-5-trifluoromethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propanoové kyseliny

7,00 g (15,4 mmol) dimethylesteru [2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)et-

hyl]propandiové kyseliny se pod argonem rozpustí ve 35 ml suchého dimethylformamidu a k roztoku se za míchání přidá 0,89 g (18,4 mmol) 50% disperze natriumhydridu, předem promyté hexanem. V míchání se pokračuje ještě 20 minut, načež se přikape 11,6 g (5,1 ml; 81,5 mmol; hustota 2,24 - 2,27; 5 ekvivalentů) jodmethanu. Směs se míchá celkem 4,5 hodiny, roztřepe se mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou, organická vrstva se shromáždí, znovu se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem uhličitanu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití nejprve směsi hexanu a ethylacetátu (9 : 1) a pak směsi hexanu a ethylacetátu (8 : 2) jako elučních činidel. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří se. Získá se 6,90 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskosního oleje.

C) Dimethylester α -methyl-[2-(2-amino-5-trifluor-methylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

Ve 200 ml methanolu se pod argonem při teplotě místnosti rozpustí 6,80 g (14,9 mmol) dimethylesteru α -methyl-[2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny a k roztoku se za míchání přidá nejprve 17,48 g (77,5 mmol) práškového dihydrátu chloridu cínatého a pak 19 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 1,5 hodiny se k ~~roztoku~~ směsi za míchání přidá křemelina, ethylacetát a po částech nasycený roztok uhličitanu draselného. Výsledná suspenze se zfiltruje přes vrstvu křemeliny a tato vrstva se pak třikrát promyje ethylacetátem. Filtrát se zahustí a pevný bílý odparek se trituruje s 10% vodným methanolem. Po vysušení se získá 6,02 g sloučeniny uvedené v názvu.

D) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Směs 14,2 ml 25% (hmotnostní %) roztoku methoxidu sodného v methanolu (hustota 0,945; 625 mmol; 4,6 ekvivalentu) a 5,96 g (13,56 mmol) dimethyles-

teru α -methyl-[2-(2-amino-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny ve 30 ml methanolu a 35 ml suchého dimethylformamidu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem (cca 95 °C). K reakční směsi se za míchání přidá 1N kyselina chlorovodíková, přičemž se vyloučí bílá sraženina, která se odsaje a po trojnásobném promytí vodou se vysuší ve vakuu. Získá se 4,88 g bílé pevné látky, která podle NMR spektroskopie obsahuje nečistoty. Po skaldování produktu přes noc tyto nečistoty zmizí.

E) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 4,00 g (9,82 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 40 ml pyridinu obsahujícího 5 kapek vody se přidá 5,26 g (39,3 mmol) jodidu lithného a směs se za míchání 8,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se rozpustí v ethylacetátu a promyje se třikrát 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická

vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se, čímž se získá 3,43 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

F) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K roztoku 3,37 g (9,65 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu v 75 ml suchého dimethylformamidu se za míchání přidá 5,56 g (11,58 mmol; 1,2 ekvivalentu) 50% natriumhydridu promytého hexanem. Zhruba po 20 minutách se přidá 24,0 ml (40,8 mmol) 1,7N roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu v toluenu a směs se 4 hodiny zahřívá na teplotu 85 °C. Reakční směs se zalkalizuje 50% hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a tmavý olejovitý zbytek se vysuší ve vakuu. Surový materiál se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití nejprve 1% methanolu v dichlormethanu a pak 3% methanolu v dichlormethanu jako slučnicích činidel. Po okyselení etherickým roz-

tokem chlorovodíku se získá 1,06 g žádaného produktu.

Analýza: pro $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$

vypočteno 58,10 % C, 6,36 % H, 5,89 % N,
7,46 % Cl, 12,0 % F;
nalezeno 58,10 % C, 5,90 % H, 5,75 % N,
7,94 % Cl, 11,5 % F.

P ř í k l a d 5

(cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-trifluormethyl]-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

Metoda I

A) Dimethylester [2-(2-amino-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

K suspenzi 25,0 g (0,055 mol) dimethylesteru [2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny (viz příklad 4A) ve 200 ml methanolu se pod dusíkem přidá stude-

ná suspenze 2,5 g 5% paladia na uhlí v 50 ml methanolu a směs se hydrogenuje v Farrově aparatuře za tlaku vodíku 0,4 MPa. Teoretické množství vodíku se spotřebuje zhruba za 30 minut, načež se směs ještě 1 hodinu zahřívá na 50 až 55 °C, aby se zajistilo, že se rozpustí všechna nitrosloučenina.

Reakční směs se vyjme z Farrovy aparatury a nechá se přes noc stát při teplotě místnosti. Reakční banka se zahřeje k rozpuštění vykrytalovaného materiálu, horký roztok se pod dusíkem zfiltruje přes křemelinu a křemelina se promyje horkým methanolem. Bezbarvý filtrát se zahustí na rotační odparce, čímž se získá 22,2 g téměř bezbarvého materiálu. Tento pevný materiál se trituruje nejprve se 100 ml hexanu a pak s 50ml hexanu. Rozpouštědlo se oddekantuje a zbytky rozpouštědla se pak odpaří na rotační odparce. Získá se 21,3 g produktu o teplotě tání 124 až 127 °C. Vzorek tohoto materiálu taje po krystalizaci z methanolu při 125 až 127 °C.

B) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K roztoku 20,0 g (0,047 mol) dimethylesteru [2-(2-amino-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny ve 200 ml methanolu se v argonové atmosféře za míchání přidá 13,3 ml 25% roztoku methoxidu sodného v methanolu a ~~směs~~ směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Zhruba po 2,75 hodiny, kdy se pokračuje v zahřívání pod zpětným chladičem k varu, se směs ochladí ve vodě s ledem a k vysrážení produktu se k ní přidá 1N kyselina chlorovodíková. Výsledná směs se promíchá za chlazení v lázni tvořené vodou s ledem, pak se zfiltruje, produkt se promyje vodou a vysuší se na vzduchu. Získá se 19,0 g materiálu, který se suspenduje ve 30 ml isopropanolu, suspenze se nechá 1 hodinu stát, pak se zfiltruje a materiál na filtru se promyje isopropanolem a hexanem. Získá se 13,64 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 161 až 163 °C.

C) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi natriumhydridu (360 mg 50% olejo-

vé disperze několikrát promyté suchým etherem;
7,5 mmol) ve 30 ml suchého dimethylformamidu, ochla-
zené na 0 až 5 °C, se za míchání přikape roztok
1,9 g (5 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbo-
nyl)-4-(methoxyfenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benz-
azepin-2-onu v 15 ml suchého dimethylformamidu.
Výsledná směs se míchá ještě dalších 20 minut při
teplotě 0 až 5 °C, načež se k ní přikape 800 µl
(10 mmol) brommethyl-methyletheru a v míchání při
shora uvedené teplotě se pokračuje ještě další ho-
dinu. Nadbytek natriumhydridu se rozloží přidáním
vody, směs se zředí etherem a promyje se vodou. Vod-
ná vrstva se extrahuje třikrát etherem, spojené ex-
trakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se.
Surový olejovitý zbytek se podrobí velmi rychlé chro-
matografii na silikagelu, za použití 5 - 25% ethyl-
acetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se
1,67 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

D) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(metho-
xymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-
-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi 384 mg (8 mmol) natriumhydridu (50% olejová disperze) ve 35 ml suchého dimethylformamidu, chlazené v lázni tvořené vodou s ledem, se za míchání přidá roztok 917 mg (21 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-7-trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu v 8 ml dimethylformamidu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě 0 až 5 °C se v jediné dávce přidá 1,5 ml allylbromidu, směs se nechá ještě 3 hodiny stát při teplotě 0 až 5 °C, načež se nadbytek hydridu rozloží přidáním vody. Výsledná směs se zředí etherem a promyje se vodou. Vodná vrstva se třikrát extrahuje etherem, spojené etherické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití 5 - 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 905 mg sloučeniny uvedené v názvu, v krystalickém stavu.

Ā) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi 905 mg (1,9 mmol) 1,3,4,5-tetra-

hydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-
-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-
-2H-1-benzazepin-2-onu ve 40 ml methanolu se za mí-
cháání přidá 8 ml koncentrované kyseliny sírové a
720 mg (8 mmol) bezvodého bromidu lithného. Reakční
směs se 9 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem
(teplota lázně 80 až 85 °C) a pak se nechá přes noc
stát při teplotě místnosti. Kyselina se opatrně neutra-
lizuje přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu
sodného a směs se třikrát extrahuje ethylacetátem.
Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým
a zahustí se. Získá se 858 mg sloučeniny uvedené
v názvu, ve formě pevné látky.

F) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-
7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 870 mg (2,01 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-
-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-
-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 14 ml
pyridinu se přidá nejprve 1,08 g (8,04 mmol) jodidu
lithného a pak 3 kapky vody. Směs se za mícháání
6,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem,
pak se rozpustí v ethylacetátu a třikrát se promyje

1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 0,79 g pevného surového produktu, který se používá v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

G) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-trifluormethyl]-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 0,10 g 50% disperze natriumhydridu v minerálním oleji (2,11 mmol), promyté hexanem, ve 13 ml dimethylformamidu se za míchání přidá 660 mg (1,76 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Po jednodinové reakci při teplotě 25 °C se přidá 5,2 ml (8,80 mmol) 1,7N roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu v toluenu, reakční směs se za míchání přes noc zahřívá na 80 °C, pak se reakce přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, směs se zalkalizuje 50% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 0,77 g surového pevného zbytku, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití nejprve

1% methanolu v dichlormethanu, pak 2% methanolu v dichlormethanu a nakonec 3% methanolu v dichlormethanu jako elučních činidel. Příslušné frakce obsahující žádaný cis-amin ve volné formě se shromáždí, odpaří se na rotační odparce a zbytek se rozpustí v etheru. Materiál nerozpustný v etheru (pravděpodobně silikagel) se odfiltruje a k filtrátu se přidá nasycený etherický roztok chlórovodíku. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje se etherem. Získá se 190 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Z výše popsané velmi rychlé chromatografie se získá rovněž směs cis- a trans-isomerů, jakož i čistý trans-produkt.

Analýza: pro $C_{25}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,44H_2O$

vypočteno 61,17 % C, 6,34 % H, 5,71 % N,

7,22 % Cl, 11,61 % F;

nalezeno 61,17 % C, 6,07 % H, 5,58 % N,

6,98 % Cl, 11,32 % F.

Metoda II

A) Dimethylester α -(2-propenyl)-[2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

46,54 g (0,102 mol) dimethylesteru [2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-ethyl]propandiové kyseliny (viz příklad 4A) se pod argonem rozpustí ve 290 ml suchého dimethylformamidu, k roztoku se za míchání přidá 5,89 g 50% natriumhydridu (0,123 mol, předem promyt hexanem), v míchání se pokračuje 20 minut, načež se k směsi přikape 44 ml (61,7 g; 0,510 mmol; 5 ekvivalentů; hustota 1,398) allylbromidu. Po 6 hodinách a 40 minutách se reakce přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a reakční roztok se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Extrakt se dvakrát promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem uhličitanu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Viskosní olejovitý zbytek se rozdělí na dva díly, které se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu,

za použití nejprve směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 a pak směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 8 : 2 jako elučního činidla. Po odpaření příslušných frakcí a vysušení odparku přes noc ve vakuu se získá 54,77 g produktu ve formě žlutého viskosního oleje, který se používá v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

B) Dimethylester α -(2-propenyl)-[2-(2-amino-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-propandiové kyseliny

50,49 g (0,102 mol) dimethylesteru α -(2-propenyl)-[2-(2-nitro-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny se v argonové atmosféře při teplotě místnosti rozpustí ve 350 ml methanolu a k roztoku se za míchání přidá nejprve 119,67 g (0,53 mol; 5,2 ekvivalentu) práškového dihydrátu chloridu vápnatého a pak 155 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. K reakční směsi se za míchání přidá křemelina, ethylacetát a po částech nasycený roztok uhličitanu draselného, suspenze se zfiltruje přes vrstvu křemeliny, pomocný filtrační prostředek se třikrát promyje ethylacetátem

a filtrát se odpaří na rotační odparce. Bílý pevný produkt se promyje 10% vodným methanolem a vysuší se. Získá se 51,97 g sloučeniny uvedené v názvu.

C) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Směs 47,47 g (0,102 mol) dimethylesteru α -(2-propenyl)-[2-(2-amino-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny a 107 ml 25% (hmotnostní %) roztoku methoxidu sodného v methanolu (0,469 mol; hustota 0,945; 4,6 ekvivalentu) ve 200 ml methanolu a 200 ml suchého dimethylformamidu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem (cca 95 °C). K reakční směsi se za míchání přidá 1N kyselina chlorovodíková, přičemž se vylučuje sraženina, která se odsaje a dvakrát se trituruje s vodou. Pevný produkt se rozmíchá v tetrachlormethanu a suspenze se odpaří na rotační odparce. Po vysušení odparku ve vakuu se získá 42,99 g surového produktu.

D) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 42,94 g (99 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 300 ml pyridinu se přidá nejprve 13,75 g (102,6 mmol) jodidu lithného, pak několik kapek vody a směs se za míchání 2 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Pyridin se oddestiluje ve vakuu, téměř suchý zbytek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje čtyřikrát 1N kyselinou chlorovodíkovou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Organický roztok se zahustí a zbytek se přes noc suší ve vakuu. Získá se 35,12 g načervenalého surového produktu. Tento materiál poskytne po trituraci s methanolem 19,87 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

E) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-trifluormethyl]-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 320 mg 60% disperze natriumhydridu v minerální oleji, předem promyté hexanem, ve 30 ml dimethylformamidu se při teplotě 25 °C přidá 2,5 g 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Po jednohodinovém míchání při teplotě 25 °C se přidá 4,65 ml 2,15M roztoku (9,99 mmol; 1,5 ekvivalentu) 2-dimethylaminoethylchloridu v toluenu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě 80 °C, pak se ochladí na 25 °C, reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se zalkalizuje 1N hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na předem promytém sloupci silikagelu. Příslušné frakce se spojí, zahustí se ~~xxxxxxx~~ a zbytek se přes noc suší ve vakuu. Získá se 1,92 g žádaného aminu ve formě volné báze. Tento materiál se rozpustí v etheru a k roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku. Získá se 2,08 g sloučeniny uvedené v názvu.

Analýza: pro $C_{25}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot O,22H_2O$

vypočteno 61,66 % C, 6,30 % H, 5,75 % N,

7,28 % Cl, 11,70 % F;

nalezeno 61,66 % C, 6,15 % H, 5,73 % N,

7,17 % Cl, 11,46 % F.

P ř í k l a d 6

(cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

3,50 g (9,32 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu (viz příklad 5, metoda II, část D) se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny octové a 50 ml kyseliny trifluoroctové, roztok se odplyní, přidá se k němu 0,71 g paladia na uhlí a směs se 4 hodiny hydrogenuje v Parrově aparatuře. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemelinu, která se pak

několikrát promyje ethylacetátem. Filtrát se zahus-
tí a zbytek se vysuší ve vakuu. Získá se 3,53 g
sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

B) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetra-
hydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-7-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

V 55 ml methylethylketonu se suspenduje
1,86 g (18,5 mmol) hydrogenuhličitanu draselného,
3,50 g (9,27 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxy-
fenyl)-3-propyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-
-2-onu a katalytické množství jodidu draselného, k
suspenzi se za míchání přidá 5,5 ml 2,15M roztoku
2-dimethylaminoethylchloridu v toluenu (11,9 mmol),
směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladi-
čem, přidá se k ní dalších 5,5 ml shora zmíněného
roztoku 2-dimethylaminoethylchloridu a ve varu pod
zpětným chladičem se pokračuje ještě 2 hodiny. Po
přidání 10 ml dimethylformamidu a dalším čtyřhodino-
vém varu pod zpětným chladičem se reakční roztok od-
paří na rotační odparce a dimethylformamid se odstra-
ní za použití vysoce účinné vakuové vývěvy. Zbytek
se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva

se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 4,29 g surové volné aminové báze sloučeniny uvedené v názvu, která velmi rychlou chromatografií za použití 0,1 - 2,0% methanolu v chloroformu jako elučního činidla poskytne 2,28 g produktu. Tento produkt se za použití nasyceného etherického roztoku chlorovodíku převede na hydrochlorid uvedený v názvu, tající při 233,5 až 235 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot HCl$

vypočteno 61,91 % C, 6,65 % H, 5,78 % N,

7,31 % Cl, 11,75 % F;

nalezeno 61,79 % C, 6,31 % H, 5,73 % N,

7,05 % Cl, 11,71 % F.

P ř í k l a d 7

(cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-
-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzazepin-2-on

A) Dimethylester [2-(2-nitro-6-trifluormethylfenyl)-
-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propanoiové kyseliny

Do suché dvoulitrové tříhrdlé baňky se předloží 52,7 g (0,21 mol) p-methoxybenzyliden-malonátu a 350 ml dimethylformamidu, k roztoku se za míchání pod dusíkem přidá 11,0 g (0,27 mol) 50% disperze natriumhydridu a k výsledné suspenzi se během 30 minut za udržování teploty mezi 28 a 30 °C přikape roztok 43,0 g (0,21 mol) 2-nitro-6-(trifluormethyl)toluenu v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, ochladí se a po částech se k ní přidá 20 ml kyseliny octové. Vzniklá suspenze se vylije do 2 litrů vody s ledem a extrahuje se 500 ml dichlormethanu. Vodná vrstva se extrahuje nejprve 250 ml dichlormethanu a pak dvakrát vždy 100 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí, extrahují se třikrát vždy 500 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se rozpouštědlo odpaří. Získá se 99,1 g granulované pevné látky, která se digeruje se 150 ml horkého methanolu. Suspenze se nechá vychladnout na teplotu místnosti, přes noc se chladí, pak se zfiltruje, produkt se promyje studeným methanolem a vysuší se. Získá se 78,3 g pevné látky o teplotě tání 117 až 119 °C.

B) Dimethylester α -(2-propenyl)-[2-(2-nitro-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

14,55 g (31,96 mmol) dimethylesteru [2-(2-nitro-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-ethyl]propandiové kyseliny se pod argonem rozpustí v 90 ml suchého dimethylformamidu, za míchání se přidá 1,85 g (38,5 mmol) předem promytého 50% natriumhydridu, v míchání se pokračuje ještě 20 minut, načež se k směsi přikape 19,33 g (159,8 mmol) allylbromidu (13,8 ml; hustota 1,398; 5 ekvivalentů). Po několika minutách se reakce přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se dvakrát promyje nasyceným roztokem uhličitanu draselného, pak nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Organický roztok se zahustí ve vakuu vysoce účinné vývěvy a zbytek o hmotnosti 23,0 g se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (9 : 1) jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a po zahuštění se z nich získá 15,45 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

C) Dimethylester α -(2-propenyl)-[2-(2-amino-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

15,42 g (31,12 mmol) dimethylesteru α -(2-propenyl)-[2-(2-nitro-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny se pod argonem při teplotě místnosti rozpustí ve 110 ml methanolu a k roztoku se za míchání přidá nejprve 36,52 g (161,8 mmol; 5,2 ekvivalentu) práškového dihydrátu chloridu cínatého a pak 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Zhruba po 1,5 hodiny se za míchání přidá k směsi křemelina, ethylacetát a po částech nasycený roztok uhličitanu draselného, výsledná suspenze se zfiltruje a pevný materiál se třikrát promyje ethylacetátem. Filtrát se zahustí a zbytek se promyje 10% vodným methanolem. Promývací kapaliny se zahustí a odparek se vysuší ve vakuu, čímž se získá cca 16 g žlutého olejovitého materiálu. Pevné podíly (soli cínu, křemelina, hydrogenuhličitan sodný apod.), které byly z reakční směsi odfiltrovány, se několikrát triturojí v acetonu a kapalně podíly se zfiltrují přes vrstvu křemeliny. Acetonový filtrát se zahustí a zbytek se roztřepe

mezi chloroform a vodu. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 9,06 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky. Předpokládá se, že zbývající produkt je obsažen v cca 16 g shora získaného žlutého oleje. Tento žlutý olejovitý materiál se používá bez dalšího čištění v následujícím reakčním stupni, stejně jako shora získaných 9,06 g pevného produktu.

D) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

9,03 g (19,4 mmol) dimethylesteru ~~α-(2-propenyl)-[2-(2-amino-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny~~ a 20,5 ml 25% (hmotnostní %) methoxidu sodného v methanolu (hustota 0,945; 89,5 mmol; 4,6 ekvivalentu) ve 100 ml methanolu a 100 ml suchého dimethylformamidu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem (cca 95 °C). K reakční směsi se za míchání přidá 1N kyselina chlorovodíková, čímž se vyloučí sráženina, která se odsaje, třikrát se promyje vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se cca 10 g sloučeniny

uvedené v názvu, ve formě pevné látky. Tento "surový" materiál se používá v následujícím reakčním stupni bez dalších úprav.

E) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 9,69 g (22,36 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 40 ml pyridinu obsahujícího několika kapek vody se přidá 11,98 g (89,44 mmol) jodidu lithného. Reakční směs se za míchání 11 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se pyridin oddestiluje ve vakuu a zbytek se rozpustí v methanolu. Roztok se třikrát promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek je černě zbarven, což svědčí o určitém stupni rozkladu produktu. 9,67 g tohoto černého zbytku se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití nejprve směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 a pak směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu jako elučních činidel. Příslušné frakce se spojí a po zahuštění

se z nich získá 5,87 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

F) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K. suspenzi 3,40 g (9,05 mmol) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, 1,81 g (18,1 mmol) hydrogenuhličitanu draselného a katalytického množství jodidu draselného v 55 ml methylethylketonu se přidá 5,1 ml (10,9 mmol) 2,15M roztoku 2-dimethylaminoethylchloridu v toluenu. Toto přidávání se provádí za míchání. Zhruba po třicetiminutovém varu pod zpětným chladičem se přidá dalších 5,1 ml aminu a po dalším 1,5hodinovém varu pod zpětným chladičem dalších 1,81 g hydrogenuhličitanu draselného. Reakční směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří na rotační odparce, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se, čímž se získá 4,07 g volné aminové báze sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskosního oleje. Tento

materiál se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, za použití gradientové eluce 0,5 - 3% methanolem v dichlormethanu). Frakce obsahující žádaný cis-isomer se spojí a zahustí se, odparek se rozpustí v etheru, roztok se promyje 1N roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a okyslí se nasyceným etherickým roztokem chlorovodíku. Směs se zahustí a bílý pevný zbytek se trituruje s etherem. Odfiltrováním pevného produktu ve vakuu se získá 1,39 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 226 až 228 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{30}N_2ClF_3O_2 \cdot 0,23H_2O$

vypočteno 61,63 % C, 6,30 % H, 5,75 % N,

11,70 % F, 7,28 % Cl;

nalezeno 61,63 % C, 6,26 % H, 5,62 % N,

11,60 % F, 7,53 % Cl.

P ř í k l a d 8

(cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) 1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

4,25 g (11,3 mmol) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu se rozpustí v 65 ml ethylacetátu, roztok se odplyní, přidá se k němu 0,86 g paladia na uhlí a směs se 4 hodiny hydrogenuje v Parrově aparatuře. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu ~~silikagelu~~ křemelinu a filtrát se zahustí. Získá se 4,3 g krystalického produktu.

B) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 4,23 g (11,21 mmol) 1,3,4,5-

-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluoromethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, 4,49 g (44,8 mmol; 4 ekvivalenty) hydrogenuhlčitanu draselného a katalytického množství jodidu draselného v 70 ml methylethylketonu se za míchání přidá 12,6 ml 2,15M roztoku 2-dimethylaminoethylchloridu v toluenu (27,0 mmol, 2,4 ekvivalentu). Směs se 10,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se zahustí. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se promyje vodou, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu, za použití nejprve 0,5% methanolu v dichlormethanu a pak 2,0% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí, zahustí se, zbytek se rozpustí v etheru a k tomuto roztoku se přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku. Směs se zahustí a zbytek se ještě několikrát odpaří s etherem. Pevný produkt se roztřepe mezi ether a 1N hydrogenuhlčitan sodný, etherová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Po stání přes noc je pevný zbytek mnohem méně rozpustný v etheru. Pevný materiál se trituruje s etherem a odstředěním směsi se získá

pevný materiál, který po konverzi na hydrochlorid (za použití nasyceného etherického roztoku chlorovodíku) poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 180,5 až 182,5 °C.

Analýza: pro $C_{25}H_{31}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$

vypočteno 60,94 % C, 6,71 % H, 5,69 % N,

7,20 % Cl, 11,57 % F;

nalezeno 60,94 % C, 6,58 % H, 5,65 % N,

7,38 % Cl, 11,32 % F.

P ř í k l a d 9

(*d-cis*)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) Dimethylester [2-(2-amino-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny

K-suspenzi 40,4 g (0,088 mol) dimethylesteru [2-(2-nitro-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny (viz příklad 7A) v methanolu se pod dusíkem přidá studená methanoličká

suspenze 5% paladia na uhlí a směs se vloží do Parrovy hydrogenační aparatury, v níž je tlak vodíku 0,4 MPa. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 50 až 55 °C aby se zajistilo rozpuštění všeho výchozího materiálu, pak se z Parrovy aparatury vyjme a nechá se přes noc stát při teplotě místnosti. Baňka se zahřeje k rozpuštění krystalického materiálu a horký roztok se pod dusíkem zfiltruje přes vrstvičku křemeliny, která se pak promyje horkým methanolem. Zahuštěním bezbarvého filtrátu na rotační odparce se získá 36,9 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 111 až 113 °C. Vzorek tohoto produktu taje po krystalizaci z methanolu při 112 až 114 °C.

B) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Do suché dvculitrové ~~ka~~ tříhrdlé baňky se předloží 34,5 g ~~hexa~~ (0,081 mol) dimethylesteru [2-(2-amino-6-trifluormethylfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]propandiové kyseliny a 350 ml methanolu. Suspenze se zahřeje na 45 °C, vzniklý roztok se ochladí na 30 °C a přidá se k němu 23 ml 25% roztoku

methoxidu sodného v methanolu. Směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, výsledná suspenze se ochladí na 15 °C a přidá se k ní roztok 30 ml 6N kyseliny chlorovodíkové ve 350 ml vody. Po dvouhodinovém míchání v ledové chladicí lázni se světlešedý pevný materiál odfiltruje a vysuší se. Získá se 30,8 g žádané sloučeniny o teplotě tání 214 až 216 °C. Vzorek produktu taje po krystalizaci z methanolu při 218 až 220 °C.

C) 3-karboxy-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K míchanému teplému roztoku 58,0 g (0,88 mol) 85% hydroxidu draselného v 500 ml methanolu se po částech přidá 81,7 g (0,21 mol) 1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-6-trifluormethyl-2H-1-benzazepin-2-onu, přičemž se většina pevného materiálu rozpustí. Směs se zředí 100 ml dioxanu a výsledný roztok se 6 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Zhruba 50 % rozpouštědla se odpaří na rotační odparce a zbytek se zředí 4 litry studené vody. Nerozpustný materiál se

odfiltruje a vysuší se (10 g), filtrát se ochladí a po částech se k němu přidá 270 ml kyseliny octové. Vyloučený bezbarvý granulovaný pevný produkt se odfiltruje a po promytí studenou vodou se vysuší v exsikatoru. Získá se 69,0 g produktu o teplotě tání 179 až 181 °C (slinuje od 128 °C).

D) Sůl (d-trans)-3-karboxy-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu a (-)- α -methylbenzylaminem

Směs 67,0 g (0,176 mol) 3-karboxy-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu a 1 litru ethanolu se zahřeje a k vzniklému roztoku o teplotě 52 °C se přidá roztok 21,4 g (0,176 mol) (-)- α -methylbenzylaminu ve 100 ml ethanolu. Výsledný roztok se naočkuje a nechá se v klidu 24 hodiny stát při teplotě místnosti, přičemž se na stěnách baňky vyloučí produkt ve formě pěkných krystalů. Matečný louh se od pevného materiálu od^gkantuje, pevný materiál se suspenduje v 70 ml ethanolu, pak se odfiltruje a promyje se čerstvým ethanolem. Získá se 34,6 g bezbarvého pevného

produktu tajícího za rozkladu při 156 °C, s optickou rotací $[\alpha]_D = -10,3^\circ$ ($c = 1\%$, methanol).

E) (d-trans)-3-karboxy-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K 34,0 g (67,9 mmol) soli (d-trans)-3-karboxy-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu s (-)- α -methylbenzylaminem se za míchání v 780 ml dichlormethanu a 390 ml vody přidá 78 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. K usnadnění rozpuštění se pak ještě přidá 195 ml methanolu. Po vytvoření dvou čirých vrstev (15 až 20 minut) se organická vrstva oddělí, vodná vrstva se dvakrát extrahuje dichlormethanem, spojené organické vrstvy se dvakrát promyjí 200 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí. Zbytek se pak ještě třikrát odpaří s acetonem. Získá se 27,1 g surového produktu.

F) (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

25,75 g (67,57 mmol) (d-trans)-3-karboxy-
-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluor-
methyl)-2H-1-benzazepin-2-onu se rozpustí ve 200 ml
acetonu a k roztoku se za míchání při teplotě míst-
nosti přidá 10,54 g (10,4 ml; hustota 1,018; 69,22
mmol; 1,01 ekvivalentu) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]un-
dec-7-enu. Za méně než 1 minutu se vyloučí bílá
sraženina. Přidá se 43 ml methyljodidu o hustotě
2,24 - 2,26 (96,3 g; 678,7 mmol; 10 ekvivalentů)
a směs se zahřeje zhruba na 45 °C (asi po 1 minutě
vznikne žlutý homogenní roztok). Reakční směs se
15 minut míchá, pak se zahustí a odparek se roztře-
pe mezi chloroform a ~~myx~~ nasycený roztok hydrogen-
síranu draselného. Vodná fáze se čtyřikrát extrahu-
je chloroformem, spojené organické vrstvy se vysu-
ší síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 51,74 g
žlutého viskosního oleje, který po odpaření s ethe-
rem poskytne nažloutlý pevný produkt. Tento materi-
ál se naadsorbuje na silikagel (60 až 200 mesh) a
nanese se na sloupec silikagelu o výšce 10 cm. Po vy-
mytí nečistot se směsí stejných dílů hexanu a ethyl-
acetátu vymyje produkt. Filtrát se vysuší síranem
hořečnatým, zahustí se a zbytek se dvakrát odpaří

s etherem. Po vysušení ve vakuu se získá 24,78 g sloučeniny uvedené v názvu.

G) (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbo-
nyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(tri-
fluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Pracuje se postupem popsaným v části C
Metody I příkladu 5, ale za použití 10,87 g (27,63
mmol) (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbo-
nyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benz-
azepin-2-onu, 2,5 ml čerstvě destilovaného methoxy-
methylbromidu o hustotě 1,531 (3,8 g; 30,39 mol;
1,1 ekvivalentu), 0,86 g (35,92 mmol; 1,3 ekviva-
lentu) natriumhydridu předem promytého etherem a
110 ml dimethylformamidu. Získá se 15,83 g surové
sloučeniny uvedené v názvu. Tento surový materiál se
podrobí velmi rychlé chromatografii za použití gra-
dientové eluce od 10% ethylacetátu v hexanu do 20%
ethylacetátu v hexanu. Výtěžek čistého produktu či-
ní 4,23 g. Získá se rovněž 4,44 g směsi výchozího ma-
teriálu a produktu, a dále 1,98 g čistého výchozího
materiálu.

H) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Pracuje se postupem popsaným v části D Metody I příkladu 5, ale za použití 10,39 g (23,7 mmol) (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, 4,1 ml allylbromidu o hustotě 1,398 (5,75 g; 47,5 mmol; 2 ekvivalenty), 2,28 g 50% natriumhydridu (47,5 mmol; 2 ekvivalenty) a 110 ml suchého dimethylformamidu. Získá se 17,84 g surové sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žlutého oleje. Tento olejovitý materiál ztuhne po odpaření s etherem.

I) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Pracuje se postupem popsaným v části E Metody I příkladu 5, ale za použití 11,27 g (23,52 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-

-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, 240 ml methanolu, 40 ml kyseliny sírové a 8,65 g (99,6 mmol) suchého bromidu lithného. Získá se surová sloučenina uvedená v názvu, ve formě žlutého olejovitého zbytku. Tento zbytek se rozpustí v ethylacetátu a za použití vakua se zfiltruje přes vrstvu silikagelu. Z čirého žlutého filtrátu se po zahuštění získá žlutý polotuhý produkt.

J) (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

Pracuje se postupem popsaným v části F Metody I příkladu 5, ale za použití 10,20 g (23,53 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, 12,60 g (94,12 mmol; 4 ekvivalenty) jodidu lithného, 210 ml pyridínu a 4 ml vody. Získá se 8,95 g surové sloučeniny uvedené v názvu.

K) (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluoromethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

Pracuje se postupem popsaným v části G Metody I příkladu 5, ale za použití 8,79 g (23,42 mmol) (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-(2-propenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu, katalytického množství jodidu draselného, 9,47 g (93,68 mmol) hydrogenuhličitanu draselného, 105 ml methylethylketonu a 27,2 ml (58,55 mmol) 2,15M N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu v toluenu. Získá se surová sloučenina uvedená v názvu, která se čistí překrystalováním z hexanu a pak triturací s hexanem. Získá se čistý cis-isomer, který se rozpustí v etheru a k roztoku se přidá kyselina chlorovodíková. Vzniklý hydrochlorid se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 3,55 sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 225 až 227 °C, s optickou rotací $[\alpha]_D = +96,7^\circ$.

Analýza: pro $C_{25}H_{29}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1,8H_2O$

vypočteno 58,28 % C, 6,57 % H, 5,43 % N,

6,88 % Cl, 11,06 % F;

nalezeno 58,25 % C, 6,15 % H, 5,39 % N,

6,70 % Cl, 11,00 % F.

P ř í k l a d 10

(d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi 1,2 g natriumhydridu (25 mmol; 50% olejová disperze předem promytá etherem) v 50 ml dimethylformamidu se za chlazení ve vodě s ledem na 0 až 5 °C a za míchání přidá po malých dávkách 5,2 g surového pevného (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu (viz

příklad 9G). Reakční směs se 20 minut míchá při teplotě 0 až 5 °C, načež se k ní přikapou 2 ml jodethanu (25 mmol; 2 ekvivalenty). Směs se nechá 2 hodiny stát při teplotě zvyšující se od 0 °C do teploty místnosti, načež se nadbytek hydridu rozloží opatrným přidáním vody. Výsledná směs se zředí etherem a promyje se vodou. Spojené vodné vrstvy se jednou extrahují etherem, etherická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Surový žlutý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití 5 - 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 5,01 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

B) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K roztoku 4,85 g (10,7 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 100 ml methanolu se za chlazení ve vodě s ledem přikape 20 ml koncentrované kyseliny

sírové a k výslednému roztoku se přidá 2,7 g bezvodého bromidu lithného. Chladicí lázeň se odstraní, reakční směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem (teplota lázně 80 °C), v tomto zahřívání se pokračuje 2,5 hodiny, načež se reakční směs ochladí v chladicí lázni tvořené vodou s ledem a zředí se vodou, přičemž se vyloučí bílá sraženina. Kyselina se opatrně neutralizuje přidávkem pevného hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se čtyřikrát důkladně extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Surový zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití 20 - 50% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 4,36 g bílého krystalického produktu o teplotě tání 77 až 81 °C.

C) (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-
-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-
-1-on

K 3,12 g (7,4 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-

-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 40 ml pyridinu a 3 ml vody se přidá 3,96 g (29,6 mmol) jodidu lithného a směs se 4,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem při teplotě 133 °C. Po přidání dalších 1,00 g jodidu lithného a 10 ml dimethylformamidu se ve varu pod zpětným chladičem pokračuje přes noc, pak se reakční směs ochladí a roztřepe se mezi ether a 1N kyselinu chlorovodíkovou. Vodná vrstva se několikrát extrahuje etherem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový tmavý olejovitý zbytek se podrobí velmi ~~rychlé~~ rychlé chromatografii na silikagelu za použití 1 - 10% pyridinu v hexanu. Získá se 2,55 g surového (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-1-onu ve formě směsi cis- a trans-isomerů v poměru zhruba 80 : 20.

D) (d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

0,26 g (10,7 mmol) natriumhydridu předem promytého hexanem a 2,60 g (7,15 mmol) (d-cis)-

-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-1-onu se v 50 ml suchého dimethylformamidu 35 minut míchá, pak se přidá 13,3 ml (28,6 mmol) 2,15M toluenového roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu a směs se 1,5 hodiny zahřívá za míchání na 80 °C. Reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se zalkalizuje 50% roztokem hydroxidu sodného a roztřepe se mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Získaný volný amin se třikrát překrystaluje z horkého hexanu, pak se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje 1N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a pak se k ní přidá nasycený etherický roztok chlorovodíku. Směs se zahustí a zbytek se suší ve vakuu přes noc. Získá se 0,52 g bílého pevného produktu o teplotě tání 162 až 164 °C a optické rotaci $[\alpha]_D = +112^\circ$.

V matečném louhu je obsažen další produkt.

Analýza: pro $C_{24}H_{29}N_2O_2F_3 \cdot HCl \cdot 0,95H_2O$

vypočteno 59,07 % C, 6,59 % H, 5,74 % N,

11,67 % F, 7,26 % Cl;

nalezeno 59,07 % C, 6,71 % H, 5,76 % N,

11,89 % F, 7,51 % Cl.

P ř í k l a d 11

(d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

A) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K suspenzi 1,2 g (25 mmol) natriumhydridu v 50 ml suchého dimethylformamidu se za chlazení ve vodě s ledem a za míchání přidá po malých dávkách 5,2 g (12 mmol) surového (d-trans)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu (viz příklad 9C). Do dvacetiminutovém

míchání při teplotě 0 až 5 °C se rychle přidá 1,6 ml (25 mmol) jodmethanu, reakční směs se nechá 3 hodiny stát při teplotě zvyšující se od 0 °C do teploty místnosti, načež se nadbytek hydridu rozloží opatrným přidáním vody. Výsledná směs se zředí etherem a promyje se vodou. Vodná vrstva se extrahuje etherem, spojené etherické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Surový žlutý olej se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, za použití 5 - 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 4,68 g sloučeniny uvedené v názvu.

B) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K roztoku 4,37 g (9,7 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-1-(methoxymethyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 100 ml methanolu se za chlazení ve vodě s ledem přidá nejprve 2,7 g bezvodého bromidu lithného a pak se k němu přikape 20 ml koncentrované kyseliny sírové. Chladicí lázeň se odstraní, reakční

směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem (teplota lázně 80 až 85 °C), pak se ochladí a zředí se ledově chladnou vodou. Kyselina se neutralizuje opatrným přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se jednou promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Žlutý olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití 5 - 25% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se 1,6 g žádaného bílého krystalického produktu o teplotě tání 71 až 76 °C.

C) (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-on

K roztoku 1,5 g (4 mmol) (d)-1,3,4,5-tetrahydro-3-(methoxykarbonyl)-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu ve 12 ml dimethylformamidu se za míchání přidají 2 g bezvodého bromidu lithného a 920 mg (cca 8 mmol) p-aminothiofenolu. Reakční směs se vloží do olejové lázně a v argonové atmosféře se 5 hodin zahřívá na 135 °C.

Po ochlazení se směs zředí vodou s ledem a extrahuje se etherem (třikrát). Spojené etherické extrakty se promyjí vodou, 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát) a nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Etherová vrstva se vysuší bezvodým síranem hořčnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 1,3 g slabě žlutého viskosního oleje. Podle NMR spektra je v surovém produktu poměr cis- a trans-isomerů zhruba 20 : 1.

D) (d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluoromethyl)-2H-1-benzazepin-2-on-monohydrochlorid

K suspenzi 0,13 g (5,58 mmol) etherem promytého natriumhydridu v 15 ml suchého dimethylformamidu se přidá 1,27 g (3,64 mmol) (d-cis)-1,3,4,5-tetrahydro-4-(methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluoromethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu. Směs se 35 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 5,2 ml (11,2 mmol) 2,15M toluenového roztoku N,N-dimethyl-2-chlorethylaminu a reakční roztok se 6 hodin zahřívá na 80 °C. Reakce se přeruší přidáním 1N kyseliny.

liny chlorovodíkové, reakční směs se zalkalizuje 50% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se a zbytek se třikrát odpaří s hexanem. Odparek se přes noc suší ve vakuu, načež se surový materiál vyčistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (5% methanol v dichlormethanu, vyvíjeno třikrát), rozpustí se v ethylacetátu, roztok se promyje 1N hydrogenuhličitanem sodným a vysuší se síranem hořečnatým. K organickému roztoku se přidá etherický roztok kyseliny chlorovodíkové, směs se zahustí, zbytek se čtyřikrát odpaří s etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 870 mg bílého pevného produktu o teplotě tání 146 až 148 °C a optické rotaci $[\alpha]_D = +100,4^\circ$ (methanol).

Analýza: pro $C_{23}H_{27}N_2O_2F_3 \cdot HCl \cdot 1,9H_2O$

vypočteno 56,23 % C, 6,53 % H, 5,70 % N,

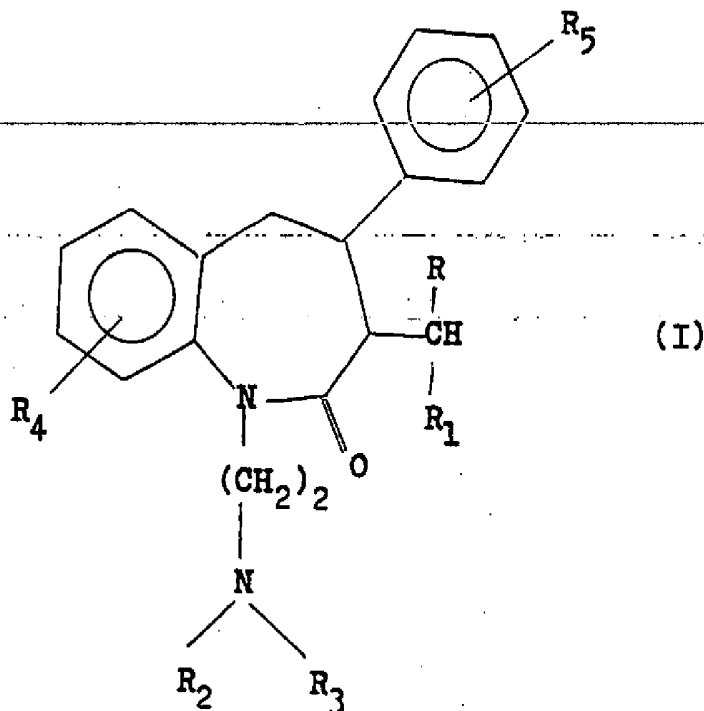
11,60 % Cl, 7,22 % F;

nalezeno 56,44 % C, 6,69 % H, 5,83 % N,

11,62 % Cl, 7,04 % F.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty benzazepinu obecného vzorce I



ve kterém

R a R_1 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku
nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

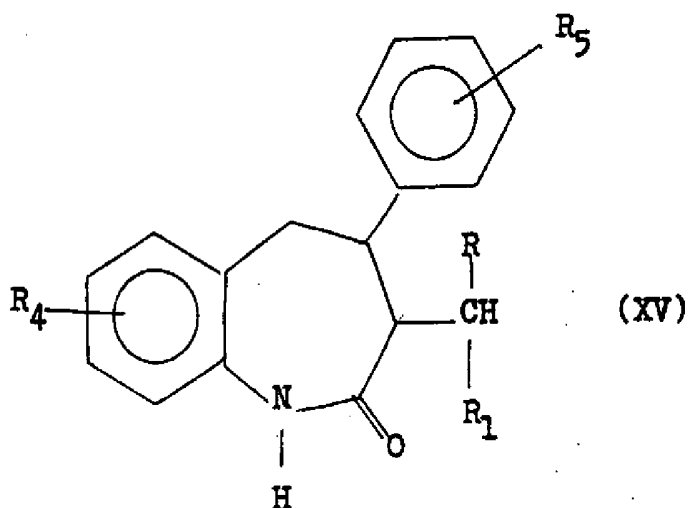
R_2 a R_3 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_4 představuje atom chloru nebo trifluormethylovou
skupinu a

R_5 znamená alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

jejich individuální enantiomery nebo/a farmaceuticky upotřebitelné soli.

2. Způsob výroby derivátů benzazepinu obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XV



ve kterém
 R , R_1 , R_4 a R_5 mají shora uvedený význam,
 popřípadě ve formě enantiomeru,
 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII



ve kterém

R_2 a R_3 mají shora uvedený význam a

hal znamená atom halogenu,

a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se použijí d-cis-enantiomery výchozích látek obecného vzorce XV, za vzniku d-cis-enantiomerů sloučenin obecného vzorce I, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

4. Způsob podle nároku 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku (cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2H-1-benzazepin-2-onu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

5. Způsob podle nároku 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku (cis)-7-chlor-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-ethyl-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzazepin-2-onu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

6. Způsob podle nároku 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky,

za vzniku (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu a jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-7-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu a jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

8. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku (cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-propyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

9. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku (d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetrahydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-ethyl-6-(trifluormethyl)-2H-1-benzazepin-2-onu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

10. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se použijí odpovídající výchozí látky, za
vzniku (d-cis)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3,4,5-tetra-
hydro-4-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-
-1-benzazepin-2-onu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné
soli.

~~Zastupuje:~~