

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

190648

Bejelentés napja: (22) 1982.11.26. (21) (3814/82)

Elsőbbsége: (32) 1981.11.27.

(31) (325.249)

(33) Amerikai Egyesült Államok

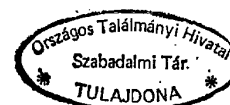
Közzététel napja: (41) (42) 1983.10.28.

Megjelent: (45) 1988.02.29.

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO:

C 07 D 223/16



Feltalálók: (72)

Demarinis Robert Michael, Ardmore,
Hieble Jacob Paul, Philadelphia,
Matthews William David, West Chester,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas: (71)

Smithkline Beckman Corporation,
Philadelphia, Pennsylvania,
Amerikai Egyesült Államok

(54) Eljárás N-helyettesített 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-származékok előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, illetve ismert benzazepin-származékokat, és savaddíciós sóikat tartalmazó α -antagonista hatású gyógyszerkészítmények előállítására, továbbá az új (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozó eljárás.

Az (I) általános képletben

R jelentése rövidszénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy allilcsoport és

X jelentése halogénatom.

A találmány értelmében az új, R helyén allilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R jelentése allilcsoport,

X jelentése a fenti és

Z jelentése klór- vagy brómatom - ciklizálnak, vagy

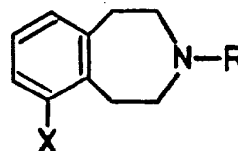
b) valamely (III) általános képletű vegyületet - a képletben X jelentése a fenti - egy RY általános képletű alkilezőszerrel - a képletben

R jelentése a fenti és Y jelentése reakcióképes halogénatom - reagílatnak, és az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű benzazepin-származékot kívánt esetben

2

ben gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítják.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek intraokuláris hatást csökkentő és kardiovaszkuláris hatással párosult α -antagonista hatással, továbbá vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Fenti tulajdonságuk következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként vérnyomáscsökkentő szerként, különböző eredetű szívelégtelenségek, angia pectoris, trombozisz, valamint glaukóma kezelésére alkalmazhatók.



190648

A találmány tárgya eljárás N-helyettesített 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinek és savaddíciós sóik, továbbá hatóanyagként a fenti származékokat tartalmazó, α_2 -antagonista hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az intraokuláris (szem belsejében mért) nyomás csökkentésével és széles körű kardiovaszkuláris (szív- és érrendszeri) hatással párosult α_2 -antagonista hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények többek között pangásos vagy vértolulást okozó szívlegtelenségek, angina pectoris és trombózis kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkeznek, fenti előnyös hatásuk következtében vérnyomáscsökkentő szerek hatóanyagaként is alkalmazhatók.

Az intraokuláris nyomás csökkentésének jelentős szerepe van a glaukóma (zöldhályog) kezelésében, a fenti szembetegség jellemzője ugyanis éppen a megnövekedett intraokuláris nyomás. A negyven éven felüliek körében a leggyakoribb vakságot előidéző betegség a glaukóma. A nem kielégítő módon kezelt glaukóma előrehaladtával ugyanis az intraokuláris nyomás állandóan nő, ennek következtében a retina- és látóidegek súlyosan elfajulnak. Ha a glaukómát nem kezelik, a szem vörös lesz és fáj, a látás egyre romlik, és végül a beteg megvakul.

A három leggyakrabban használt glaukóma elleni szer a pilocarpine, a timolol és az epinefrin. A pilocarpine pupillaszűrkületet és sugárizom-görcsöt okoz, amelynek homályos látás és rövidlátás a következménye. Az epinefrin kitágítja a pupillát és homályos látást idéz elő, továbbá vérbőséget, foltos ödémát okoz és allergiás reakciókat vált ki a szemben. Ezenkívül az epinefrin szembe cseppentés után a szervezetbe felszívódva szabálytalan szív működést okoz. A timololnak kevesebb mellékhatása van a szemre, viszont az egész szervezetre nézve számos mellékhatását ismerik. Bradikardiát (alacsony szívfrekvencia), ájulást, a meghatározhatatlan eredetű szívlegtelenségek fokozódását és hörgőgörcsöt egyaránt megfigyeltek már helyi timolol kezelés után.

Az epinefrin további hátránya, hogy levegővel és fénnel szemben instabil, és a gyógyászati készítményekben általában használt adalékanyagok közül számos anyaggal kémiai reakcióba lép. A fenti hátrányok kiküszöbölésére irányuló törekvések általában a test szöveteit irritáló vagy biológiailag inaktív készítményeket eredményeztek.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények szemcseppeként helyileg alkalmazva az intraokuláris nyomás csökkentése révén glaukóma kezelésére alkalma-

sak. Előnyük, hogy a pupillaméretet közvetlenül nem befolyásolják, normális vérnyomású alanyok szívritmusát és vérnyomását nem változtatják meg és minimális helyi vagy egész szervezetet érintő káros mellékhatással rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények tehát előre nem várt módon csökkentik az intraokuláris nyomást anélkül, hogy a fentebb ismertetett szerek káros, nem kívánatos mellékhatásaival rendelkeznének.

A 4 210 749 és 4 233 217 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban számos olyan benzazepin-származékot ismertettek, amelyek analgetikus, antihisztamin és narkotikum-antagonizáló hatással rendelkeznek. A fenti irodalmi helyeken azonban nem utaltak kifejezetten sem az (I) általános képletű benzazepin-származékokra, sem azok α_2 -antagonista hatására. Az (I) általános képletű benzazepin-származékok közül egy, a 6-klór-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin mint közti termék ismert ugyan a 4 265 890 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból, a fenti szabadalmi leírásban azonban semmiféle hasznos biológiai hatását nem említették a vegyületnek. A 3 716 639 és 3 752 892 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban megtalálható 7-klór- és 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepineknek étvágycsökkentő hatását ismerték fel.

A fenti szabadalmi leírások egyikében sem tettek említést az (I) általános képletű benzazepin-származékok fentebb ismertetett biológiai hatásáról és gyógyszerkészítmény formájában való alkalmazhatóságáról.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagát az (I) általános képletű benzazepinek vagy azok gyógyászati elfogadható savaddíciós sói képezik. Az (I) általános képletben

R jelentése rövidszénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy allilcsoport és

X jelentése halogénatom, előnyösen klór-, bróm- vagy fluoratom.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények közül különösen előnyös a hatóanyagként R helyén metilcsoport és X helyén klóratom helyettesítést hordozó (I) általános képletű benzazepint - vagyis 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepint - tartalmazó készítmény.

Az (I) általános képletű, α_2 -antagonista hatású hatóanyagokat a szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő. A legelőnyösebb megoldást az I. reakcióvázzalattal szemléltetjük. A képletben előforduló X és R szubsztituensek jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárás értelmében (halogén-fenil)-ecetsavat tionil-kloriddal, majd megfelelő amino-alkohollal kezelünk. A kapott amidot ismert redukálószerrel - például boránnal - redukáljuk. A kapott amino-

alkoholt a megfelelő halogeniddé - például kloriddá vagy bromiddá - alakítjuk, majd Friedel-Crafts reakcióval ciklizáljuk. A gyűrűzárás Lewis-sav - például alumínium-klorid, alumínium-bromid, titán-klorid vagy antimon-klorid - jelenlétében hajtjuk végre. A gyűrűzárás előnyösen alumínium-klorid és ammónium-klorid ömledékében végezzük, magas hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő, R helyén hidrogénatomot tartalmazó benzazepint alkilező vagy acilezőszerrel kezelve a hidrogénatomot a kívánt R csoportra cseréljük. Alkilező- vagy acilezőszerként RY vagy RCOY általános képletű vegyületeket használunk, a képletekben R jelentése azonos az (I) általános képletre megadott jelentéssel és Y jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom. Aldehideket vagy ketonokat is használhatunk reagensként. Ebben az esetben a reakció redukció követi. A redukciót katalitikusan - például hidrogénnel platina katalizátor jelenlétében - vagy kémiai - például nátrium-bór-hidriddel vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel - végezhetjük.

Ha a helyettesítést RCOY általános képletű reagenssel végezzük, a karbonilcsoportot a következő lépésben redukáljuk, például lítium-alumínium-hidriddel.

A gyógyászatilag elfogadható savaddíciókat - amelyek az (I) általános képletű szabad bázisokkal egyenértékű hatásúak - szervetlen vagy szerves savakkal állítjuk elő az ismert módon a megfelelő bázisokból. Szerves vagy szervetlen savként például maleinsavat, fumársavat, benzoésavat, aszkorbinsavat, pamoésavat, borostyánkóssavat, bisz-metilén-szalicilsavat, metánszulfonsavat, etándsulfonsavat, ecetsavat, oxálsavat, propionsavat, borkóssavat, szalicilsavat, citromsavat, glukonsavat, aszparaginsavat, sztearinsavat, palmitinsavat, itakonsavat, glikolsavat, p-amino-benzoésavat, glutaminsavat, benzolszulfonsavat, hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat, ciklohexil-szulfamid-savat, foszforsavat, vagy salétromsavat használhatunk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek in vitro biológiai hatását az izolált, perfundált tengerimalac bal pitvarban mért, receptorhoz előzetesen kötött α_2 -antagonista hatással szemléltetjük. A vizsgálatot úgy végezzük, hogy a pentobarbitállal altatott him tengerimalac szívé kimetszük. A bal pitvart eltávolítjuk, megszabadítjuk az idegen szövetektől és 2 ml-es perfúziós kamrához csatlakoztatjuk. A szövetet 60 pulzus/perc ritmusra készítjük és a szimpatikus idegeket 6 percenként felületi ingerléssel izgatjuk. Az idegingerlésre adott választ az alapkontrakció és az ingerlés utáni legnagyobb kontrakció előidézéséhez szükséges kontrakciós erők közötti különbséggé mérjük. Meghatározzuk a cloni-

dine (α_2 -anogista) koncentráció-hatás görbéjét úgy, hogy minden egyes ingerlés után növeljük a clonidine koncentrációját a preparátumban. Ezután a szövetet a vizsgálandó α_2 -antagonista vegyülettel perfundáljuk 30 percen keresztül, majd újra felvesszük a clonidine koncentráció-hatás görbéjét az antagonistá jelenlétében. Az antagonistá vegyületet receptor disszociációs állandója (K_a) alatt azt az antagonistá koncentrációt értjük, amely az agonista vegyület log koncentráció-hatás görbéjének 2 egységgel jobbra tolásához szükséges.

A vegyületek α_2 -receptor iránti szelektivitását az α_1 -adrenoceptor iránti kötődőképességhez viszonyítva úgy határozzuk meg, hogy a fenti módon kapott K_a értéket összehasonlítjuk az α_1 -receptorral kapott K_a értékkel. Az utóbbit nyúl fülartéria-darabban mérjük, norepinefrinnel indukált kontrakció antagonizálásával. Hieble és Pendleton [Arch. Pharmacol. 309, 217 (1979)] módszere szerint.

A találmány szerinti előnyös vegyület, a 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin K_a értéke izolált, perfundált tengerimalac bal pitvarban meghatározva 13 nM.

Ha a halogénatom szubsztituens a benzazepingyűrű 7-helyzetében található, az aktivitás nagy mértékben csökken. A 7-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-benzazepin K_a értéke például 150 nmól/l, azaz körülbelül tizede a 6-klórszármazék α_2 -antagonista hatásának. Ha a vegyület 6-helyzetben aminos csoportot vagy hasonló szubsztituens tartalmaz, vagy a 6- és 7-helyzetű szénatomot ciklopentángyűrűbe építjük, a kapott vegyületek α_2 -antagonista hatásukat tekintve teljesen inaktívak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek in vivo vérnyomáscsökkentő hatását az alábbiak szerint vizsgáljuk.

300-450 g súlyú him patkányokat nátrium-brevitállal altatunk, majd a combvénába és artériába kanüloket vezetünk. A kanüloket bőr alatt vezetjük, míg látható módon valamelyik oldalon a hátsó keresztcsont tájára kerülnek, és ott sebkapoccsal rögzítjük. Az állatokat kis ketrecbe helyezzük, majd megvárjuk, míg felébrednek. Az artériába vezetett kanült az állandó vérnyomás biztosítása és a szívműködés ellenőrzése céljából nyomásátalakítóhoz kötjük. A vizsgálandó vegyületeket vagy orálisan adjuk gyomorszon-dával, vagy intravénásan a combvénába vezetett kanülon keresztül, percenként 0,06 ml mennyiségben.

A fenti tesztet mind normális vérnyomású, mind magas vérnyomású (hipertenzív) állatokon elvégezzük. A DOCA-só hipertenzív állatokat olyan Spargue-Dawley-fajta him patkányokból nyerjük, amelyek egyik vesejét eltávolítottuk. A körülbelül 6 hetes patkányokat étterrel enyhén altatjuk, majd a bal hátsó keresztcsont táján bőr alá 25 mg-os dezoxikortikoszteron-acetát tablettát ültetünk

be. Hat nappal később a jobb hátsó keresztcsont táján is beültetünk egy tablettát. A patkányokat szokásos laboratóriumi eledellel etetjük, de víz helyett 1%-os sóoldatot adunk inni. A patkányokat 22-24 napig itatjuk sós vízzel.

Az 1. táblázatban közöljük a 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin vérnyomáscsökkentő hatását i.v. alkalmazás esetén, normális vérnyomású és magas vérnyomású patkányokban.

1. táblázat

Patkányfajta	Diasztolés vérnyomás		
	Vegyület beadása (mmHg)	Vérnyomás csökkenése (mmHg)	
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg i.v. dózis esetén
Normális vérnyomású (kontroll)			
Spargue-Dawley, n = 4	95 ± 7	6 ± 2	13 ± 1
DOCA-só hipertenzív n = 4	135 ± 5	27 ± 3	33 ± 4
Normális vérnyomású (kontroll)	115 ± 3	7 ± 2	10 ± 2
Wistar-Kyoto, n = 4			
Spontán hipertenzív n = 7	167 ± 3	33 ± 7	46 ± 2

n = állatok száma

Az 1. táblázat adatai azt mutatják, hogy míg a 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin hatása csekély a normális vérnyomású állatok vérnyomására, addig mind a DOCA-só kezeléssel hipertenzívvé tett, mind a spontán hipertenzív állatok diasztolés vérnyomását jelentős mértékben csökkenti. A 0,5 mg/kg és 1,0 mg/kg dózisoknál kapott

adatokat összehasonlítva kitűnik, hogy a 30 vérnyomáscsökkentő hatás dóziszfüggő.

A 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin vérnyomáscsökkentő hatását DOCA-sóval hipertenzívvé tett patkányokon orális alkalmazás esetén is meghatározzuk. Az 35 eredményeket a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat

Dózis p.o. (mg/kg)	Közepes artériás nyomás (mmHg)		Vérnyomáscsökkenés (mmHg)
	kezelés előtt	kezelés után	
2	148 ± 11	131 ± 12	17 ± 3
5	160 ± 7	127 ± 5	34 ± 4
10	167 ± 8	99 ± 4	68 ± 8

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére tiazid-típusú diuretikumokkal - például hidroklorotiaziddal -, triamterene-nel, kalcium-csatorna-blokkoló anyagokkal - így Verapamillal vagy Nifedipine-nel -, vagy β -adrenerg-blokkolókkal, például propranolollal is kombinálhatjuk.

A fenti kombinált gyógyszerkészítmények 25-500 mg (I) általános képletű hatóanyag mellett 2-250 mg tiazidot, 5-250 mg triamterene-t vagy 1-500 mg kalcium-csatorna-blokkoló vegyületet tartalmazhatnak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek másik hatása az intraokuláris nyomást csökkentő képességben nyilvánul

50 meg. Az intraokuláris nyomás elve, hogy a szemre akkora erőt fejtenek ki, amittől az benyomódik vagy kifolyik. Vagy egy adott nagyságú erő hatását, vagy az adott hatás eléréséhez szükséges erőt mérjük. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek intraokuláris nyomást csökkentő hatását nyúlón határozzuk meg West, C., Capella, J. és Kaufman, H. [Am. J. Ophthalmol. 74, 505/1972/] módszere szerint, a következő módon. 0,5%-os proparacain-hidroklorid-oldatot 60 fiziológias sóoldattal tiszteresére hígítunk, és becseppentjük a nyúl szemébe. A szemhéjat a szaruhártya felett óvatosan masszírozva egyenletesen eloszlatjuk az oldatot. A szemet 65 a szemhéjak szétválasztásával szabaddá tesz-

szük, és a szonda hegyét lassan a szaruhártyára helyezzük, azon a ponton, ahol a szaruhártya görbülete a legnagyobb, vagyis az optikai tengelyen. Alcon Applanation Pneumatograph segítségével mindkét szemben meghatározzuk az intraokuláris nyomást, míg állandó értéket kapunk.

Minden vizsgálatot kilenc nyúlón végzünk, dózisonként három állattal. A kezdeti, $t = 0$ intraokuláris nyomást minden esetben mindkét szemben meghatározzuk. A kezdeti nyomásérték leolvasása után a vizsgálandó vegyületeket 0,01-10% hatóanyag-tartalmú oldat formájában cseppentünk a szembe, és a nyomásértékeket 0,5, 1, 2, 3, 4 és 6 órával a becseppentés után olvassuk le. Az intraokuláris nyomást a pneumatográf diagrampapírján regisztrált értékekből számítjuk ki. Minden időpontban kiszámítjuk az átlagos intraokuláris nyomást. A találmány szerinti előnyös vegyület, a 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin a becseppentés után egy órára láris nyomást csökkentő hatás vizsgálatánál kitűnik, ez a helyettesítés kritikus a kívánt biológiai hatás szempontjából.

Nem várt módon azt is felfedeztük, hogy ha az előnyös vegyületet, a 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepint belsőleg - tehát nem helyileg - alkalmazzuk, és a fenti módszer szerint elvégezzük az intraokuláris nyomás mérését, a vegyület csökkenteni az intraokuláris nyomást anélkül, hogy a szervezet vérnyomását jelentősen befolyásolná. Ha például a vegyületet éber, normális vérnyomású nyúl fülvénájába adjuk infúzió formájában, 0,5 mg/kg dózisban, a vegyület egy óra elteltével 4-5 mmHg-rel csökkenti az intraokuláris nyomást.

Az α_2 -antagonista hatás elérésére és a vérnyomás csökkentésére szánt gyógyászati készítmények (I) általános képletű benzazepin-származékok tartalmaznak hatóanyagként, gyógyászatiilag elfogadható hordozóval elkeverve. A hatóanyagot az α_2 -antagonizmus és a vérnyomáscsökkentő hatás kiváltásához szükséges mennyiségben tartalmazza a készítmény.

A fenti célra szánt készítmények célszerűen 25-500 mg, előnyösen 50-250 mg hatóanyagot tartalmaznak dózisegységenként.

Gyógyászatiilag elfogadható hordozóként szilárd vagy cseppfolyós hordozókat használhatunk. A szilárd hordozó többek között laktóz, magnézium-sztearát, magnezit, szacharóz, talkum, sztearinsav, zselatin, agar, pektin vagy gumiarábikum lehet. A szilárd hordozó mennyisége tág határok között - előnyösen 25 mg és 1 g között - változhat. Cseppfolyós hordozóként például szirupot, földimogyoró-

olajat, olivajajat, szezámolajat, propilén-glikolt, polietilén-glikolt (molekulásúlya 200-400) vagy vizet használhatunk. A hordozó- vagy hígítóanyag valamely ismert, készletetett fel-

5 szívódást biztosító anyagot - például gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot, tisztán vagy viasszal együtt - is tartalmazhat.

A gyógyászati készítmények különböző formálással készíthetjük ki, többek között 10 tableta, kapszula, por, pasztilla, szögletes tableta, szirup, emulzió, steril injekcióoldat vagy folyékony szuszpenzió vagy oldat formájában.

15 A gyógyszerkészítményeket hagyományos módon állítjuk elő, például az alkotórészek keverésével, granulálásával, sajtolásával vagy oldásával, a kívánt készítménynek megfelelően.

20 Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen hagyományos dózisegység formájában alkalmazzuk, amelyeket úgy nyerünk, hogy a megfelelő mennyiségű hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásosan használt 25 hordozókkal elkeverjük.

Az (I) általános képletű hatóanyagok napi dózisa előnyösen 100-1000 mg, még előnyösebben 200-500 mg. A napi dózist előnyösen 2-4 egyenlő részre osztva adjuk.

30 Az intraokuláris nyomás csökkentését célzó gyógyászati készítmények valamely gyógyászati hordozóanyagból - előnyösen a szemkezelésre alkalmas készítményekben szokásosan használt hordozóból - és hatóanyagként (I) általános képletű benzazepin-származékokból állnak. A hatóanyagot olyan mennyiségben tartalmazzák ezek a készítmények, amellyel az intraokuláris nyomás csökkenése elérhető. A fenti készítmények előnyösen 40 0,01-5% (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak, még előnyösebben hatóanyag-tartalmuk 0,03-3,0% lehet.

A szem kezelésére alkalmas készítmények hordozóanyaga szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú lehet. Cseppfolyós hordozóként többek között a standard 1,9%-os izotóniás bórsavoldatot, 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot vagy nátrium-borát-oldatot említhetjük. Ezenkívül hagyományos foszfát-pufferoldatokat, például a pH 6,8 Sørensen-féle foszfát-pufferoldatot is használhatunk cseppfolyós hordozóként. A szilárd hordozók közül a szokásos balzsam-alapanyagokat, például a vazelint említhetjük.

55 A találmány szerinti fenti gyógyszerkészítményekkel általában helyileg kezeljük a szemet, dózisegység formában, például szemkezelésre alkalmas oldatok, balzsamok, krémek, gélek vagy diszperziók formájában. A 60 vegyület szabályzott fel szabadulása kívánt

esetben a szakemberek által például az amerikai egyesült államokbeli 4 052 505 számú szabadalmi bejelentésből ismert polimer, szembe helyezhető rendszerekkel érhető el.

A szem kezelésére alkalmas oldatok ste-
rilek, és adott esetben az (I) általános képletű hatóanyag mellett antimikrobiális szereket is tartalmaznak, amelyek például kvaterner ammóniumsó-típusú csiraölőszerek - így benzalkónium-klorid, benzetonium-klorid vagy cetil-piridinium-klorid - lehetnek. Ezekon kívül használhatunk klór-butanolt vagy fenil-higany-hitrátot is a fenti célra. Kívánt esetben antioxidánsként nátrium-szulfítot, nátrium-aszkorbátot vagy egyéb szokásosan használható antioxidáns - például oxim-szulfátot - adhatunk az oldathoz.

Az (I) általános képletű benzazepin hatóanyagot előnyösen szemkezelésre alkalmas dózisegység formájában alkalmazzuk, amelyet úgy készítünk, hogy a megfelelő mennyiségű hatóanyagot a fenti elfogadható hordozóanyagokkal összekeverjük. A szem kezelésére alkalmas dózisformát előnyösen napi 2-4 alkalommal alkalmazzuk. Szemcseppből például naponta 2-4 alkalommal 1-5 cseppet adunk.

Ha az (I) általános képletű hatóanyagokat a fentebb ismertetett módokon alkalmazzuk, α_2 -antagonizmust, vérnyomáscsökkentő hatást és intraokuláris nyomást csökkentő hatást érhetünk el.

A találmányt részleteiben az alábbi példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

125 g (0,73 mól) o-klór-fenil-ecetsav, 155 g (1,3 mól) tionil-klorid, 2-3 csepp dimetil-formamid és 1500 ml toluol elegyét szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A toluolt csökkentett nyomáson elpárologtatva olajos maradékot kapunk, amelyet 200 ml metilén-kloridban oldunk. A fenti oldatot 165 g (2,2 mól) N-metil-amino-etanol 1000 ml metilén-kloriddal készült oldathoz csepegtetjük. A becsepegtetés befejeztével az oldatot szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A szerves oldatot vízzel, hig hidrogén-klorid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. Kristályos szilárd anyag formájában 2-klór-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-fenilacetamidot kapunk, olvadáspontja 77 °C.

400 ml tetrahidrofurános 1 mól/l koncentrációjú boránoldathoz visszafolyatós hűtő alatti forralás közben 43 g fenti amid 350 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük olyan ütemben, hogy az oldat enyhe forrásban maradjon. A becsepegtetés befejeztével az oldatot visszafolyatós hűtő alatt további 2 órán keresztül forraljuk, jégfürdőn lehűtjük és a borán feleslegét hig hidrogén-klorid-oldat óvatos hozzáadásával elbontjuk.

Az oldószer többségét vákuumban eltávolítjuk, a maradékot gőzfürdőn egy órán át melegítjük. Az anyagot 300 ml vízzel hígítjuk és éterral extraháljuk. A vizes fázist 40%-os 5 nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és éterral extraháljuk. Az egyesített lúgos extraktumokat vízzel és telített nátrium-kloriddal mossuk, szárítjuk. Bepárlás után 2-[[2-(2-klór-fenil)-etil]-metil-amino]-etanolt kapunk.

10 36 g (0,173 mól) foszfor-pentaklorid 300 ml metilén-kloriddal készült oldathoz 37 g (0,173 mól) 2-[[2-(2-klór-fenil)-etil]-metil-amino]-etanolt csepegtetünk 150 ml metilén-kloridban oldva. A csepegtetés befejeztével az elegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, szárazra pároljuk és hig hidrogén-klorid-oldat és éter között megosztjuk. A vizes fázist 10%-os nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és éterral extra-
20 háljuk. Az éteres extraktumokat vízzel, majd telített nátrium-kloriddal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrlethez telített éteres hidrogén-kloridot adunk, a csapadékot leszűrjük, éterral mossuk és szárítjuk. 2/klór-N-(2-klór-etil)-N-metil-fenil-etil-hidrogén-kloridot kapunk, olvadáspontja 110 °C.

41,5 g (0,155 mól) fenti klór-ellamin-hidrogén-klorid és 6,26 g (0,117 mól) ammónium-klorid elegyéhez 41 g vízmentes alumínium-kloridot adunk. Az exoterm reakció következtében megolvadt, homogén reakcióelegyet 175 °C-os olajfürdőre helyezük, és fél órán át keverjük. Az ömledékhez újabb 20 g 35 alumínium-kloridot adunk és további 30 percen keresztül melegítjük. Végül 41 g alumínium-kloridot adunk a reakcióelegyhez és 20 órán keresztül melegítjük. Az elegyet ezután 140 °C-ra hűtjük, 300 ml tömény hidrogén-
40 -kloridot tartalmazó 3 l jeges vízbe öntjük és 15 percen keresztül keverjük. Hozzáadunk 60 g nátrium-kálium-tartarátot és a teljes oldódásig keverjük. 40%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, kétszer extraháljuk 45 éterral, az egyesített extraktumokat vízzel, majd telített nátrium-kloriddal mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson fele térfogatra töményítjük. Az oldathoz telített éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk, a csapadékot 50 leszűrjük, éterral mossuk és szárítjuk. A kapott fehér, szilárd anyagot metanol-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 6-klór-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk, olvadáspontja 268-270 °C.

55

2. példa

1,2 g 6-klór-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-
60 -1H-3-benzazepin 30 ml toluollal készült oldathoz 50 °C-on keverés közben 0,7 g ciano-bromidot adunk cseppenként, 25 ml toluolban oldva. Az oldatot a becsepegtetés befejeztével 50 °C-on egy órán keresztül melegítjük, keverés közben. A reakció folyamán

nitrogéngázt áramoltatunk az oldat felülete felett. Az elegyet hűtjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A kapott 6-klór-3-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin olvadáspontja hexán-éter elegyből való átkristályosítás után 81-82 °C.

A 6-klór-3-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint 30 ml jégcet és 30 ml 6 n hidrogén-klorid elegyében 19 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vákuumban betöményítve 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk hidrogén-klorid-só formájában, olvadáspontja 214-215 °C. A sót hig nátrium-hidroxid-oldattal kezelve 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin bázissá alakítjuk.

3. példa

0,52 g 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 0,34 g allil-bromid, 0,6 g kálium-karbonát és 20 ml 90%-os etanol elegyét szobahőmérsékleten 17 órán keresztül keverjük. Az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot 35 ml éterrel extraháljuk és az éteres extraktumot izopropanolos hidrogén-klorid-oldattal kezelve kicsapjuk a 3-allil-6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrogén-kloridot. A só vízmentes etanolból való átkristályosítása után a kapott 3-allil-6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepin-hidrogén-klorid olvadáspontja 248-249 °C.

4. példa

1,5 g 6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 2,0 g ecetsavanhidrid és 20 ml piri-din oldatát szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot 3 n hidrogén-klorid-oldattal, majd vízzel mossuk, 3-acetil-6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk, olvadáspontja 64-66 °C. A fenti amidot éteres közegben 50% feleslegben adott lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk, 6 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forralva. A feleslegben maradt redukálószer elbontása után a reakcióelegyet szűrjük és az éteres szűrletet magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szűrletet éteres hidrogén-klorid-oldattal kezeljük. A kicsapódott 6-klór-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrogén-klorid olvadáspontja vízmentes etanolból történő átkristályosítás után 274-275 °C.

5. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, a 2-[[2-(2-klór-fenil)-etil]-metil-amino] etanol 2-[[2-(2-klór-fenil)-etil]-etil-amino]-etanollal illetve 2-[[2-(2-klór-fenil)-etil]-allil-amino]-

-etanollal helyettesítve 6-klór-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint, illetve 6-klór-3-allil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint kapunk.

6. példa

Összetevők	Mennyiség
6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin-hidrogén-klorid	2.5 g
benzalkónium-klorid	0.02 g
15 nátrium-hidrogén-szulfid	0.10 g
steril nátrium-klorid oldat (0.9%) U.S.P.	100.00 ml-re

20 Az összetevőket a nátrium-klorid-oldatban oldjuk. Az oldatot sterilre szűrjük és sterilen csomagoljuk.

Az oldatból naponta három alkalommal 2-2 cseppet cseppentünk a szembe.

7. példa

Összetevők	Mennyiség
6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin tisztított fehér vazelin, U.S.P.	1.0 g
35	100.0 g-ra

Steril körülmények között a benzazepint alaposan összedolgozzuk a vazelinnal és csomagoljuk.

A balzsammal helyileg kezeljük a szemet, naponta négy alkalommal.

8. példa

Összetevők	Mennyiség
6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin-hidrogén-klorid	150 mg
50 laktóz	350 mg

Az összetevőket alaposan elkeverjük és kemény zselatin kapszulába töltjük.

Naponta négy alkalommal 1-1 kapszulát adunk.

9. példa

Összetevők	Mennyiség
6-klór-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-benzazepin-hidrogén-klorid	200 mg

Összetevők	Mennyiség
kalcium-szulfát-víz (1/2)	150 mg
szacharóz	25 mg
keményítő	15 mg
talkum	5 mg
sztearinsav	3 mg

A kalcium-szulfát-vizet, szacharózt és benzazepint alaposan összekeverjük és 10%-os zselatinoldattal granuláljuk. A nedves granulátumot szitáljuk, megszáritjuk, majd keményítővel, talkummal és sztearinsavval keverjük, szitáljuk és tablettává préseljük.

Naponta három alkalommal adunk 1-1 tablettát.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új, benzazepin-származékok - a képletben R jelentése allilcsoport és X jelentése halogénatom -, valamint gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy
 - a) valamely (II) általános képletű vegyületet - a képletben R és X jelentése a tárgyi kör szerinti és Z jelentése klór- vagy brómatom - ciklizálunk, vagy
 - b) valamely (III) általános képletű vegyületet - a képletben X jelentése a tárgyi kör szerinti - egy RY általános képletű alkilezőszerrel - a képletben R jelentése a tárgyi kör szerinti és Y jelentése reakcióképes halogénatom - reagáltatunk, és az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű benzazepin-származékot kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbesége: 1982.11.26)
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást alumínium-klorid és ammónium-klo-

rid ómledékében végezzük, magas hőmérsékleten. (Elsőbbesége: 1982.11.26.)

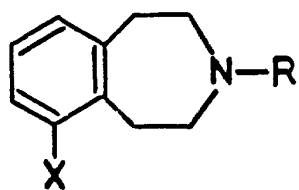
3. Eljárás α -antagonista hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - amelynek képletében a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti -, vagy annak valamely gyógyászatiilag elfogadható savval képzett savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal elkeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbesége: 1982.11.26.)
4. Eljárás α -antagonista hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és X jelentése halogénatom, vagy annak gyógyászatiilag elfogadható savval képzett savaddíciós sóját - melyet úgy állítunk elő, hogy
 - a) valamely (II) általános képletű vegyületet - a képletben R és X jelentése a tárgyi kör szerinti és Z jelentése klór- vagy brómatom - ciklizálunk, vagy
 - b) valamely (III) általános képletű vegyületet - a képletben X jelentése a tárgyi kör szerinti - (1) egy RY általános képletű alkilezőszerrel - a képletben R jelentése a tárgyi kör szerinti és Y jelentése reakcióképes halogénatom - reagáltatunk, vagy (2) egy RCOY általános képletű acilezőszerrel - a képletben R jelentése metil-, etil-, vinil- vagy metoxics csoport és Y jelentése a fenti - reagáltatunk, majd az acilezett terméket redukáljuk - a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbesége: 1981.11.27.)

1 lap képletekkel

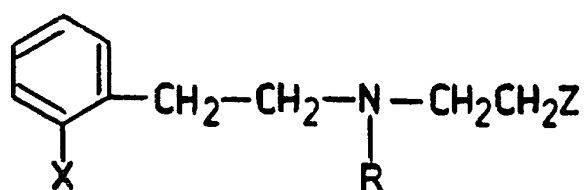
A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.17.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

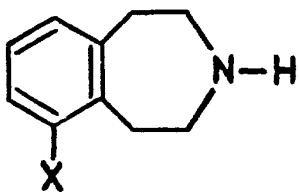
9



(I)



(II)



(III)

1. reakcióvázlat

