(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **154833 B**

(21) Patentansøgning nr.: **2173/80**

(51) Int.Cl.[4] **C 07 D 223/16**

(22) Indleveringsdag: **19 maj 1980**

(41) Alm. tilgængelig: **26 nov 1980**

(44) Fremlagt: **27 dec 1988**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **25 maj 1979 US 42680**

(71) Ansøger: ***SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION; One Franklin Plaza; Philadelphia; Pennsylvania 19101, US**

(72) Opfinder: **Joseph *Weinstock; US**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-derivater

(56) Fremdragne publikationer

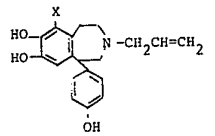
(57) Sammendrag:

gerne sammen udgør methylen eller ethylen, med et etherspaltningsmiddel såsom bortribromid, og eventuelt efterfulgt af reaktion med et lavere alkansyreanhydrid eller -syrechlorid.

Slutprodukterne I har en enestående kardiovaskulær virkning, idet de er kraftige renale vasodilatorer og også inducerer bradykardia.

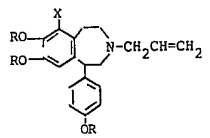
2173-80

3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-derivater med formlen



I

hvori X er halogen, eller O-lavere alkanoylestre deraf, fremstilles ved etherspaltning af en forbindelse med formlen



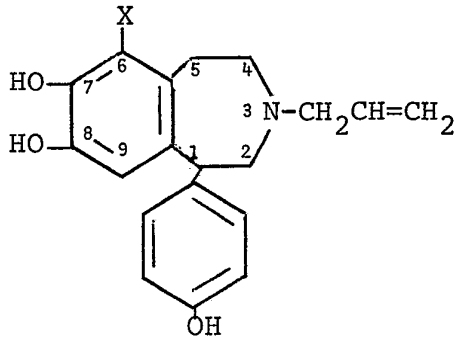
hvori R er lavere alkyl eller benzyl eller ved 7,8-stillin-

DK 154833 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af en gruppe forbindelser, hvis strukturer har et 1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-skelet, der specielt har en 6-halogen-7,8-dihydroxy-substitution i benzringen, et allyl bundet til N-ringen i 3-stilling og en hydroxy-substituent på 1-phenylet. Disse forbindelser er nyrevasodilatorer med en hidtil ukendt bradykardisk virkning. Som sådanne har de særlig interesse til behandling af angina pectoris.

Schweizisk patent nr. 555.831 og belgisk patent nr. 860.774 beskriver grupper af forbindelser beslægtet med de ifølge den foreliggende ansøgning, men uden nogen special beskrivelse af disse fire stamforbindelser og deres enestående biologiske virkning.

Slutprodukterne fremstillet ifølge opfindelsen repræsenteres ved følgende strukturformel:



(I)

hvor X er halogen, d.v.s. fluor, chlor, brom eller jod.

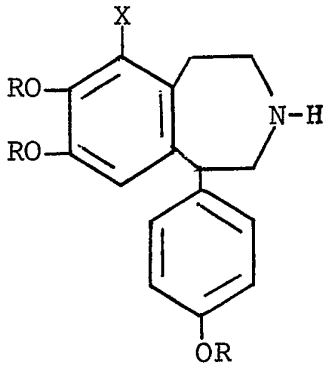
De farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte, der har anvendelighed som de frie baser af formlen I, fremstillet på i og for sig kendte måder, dannes med både uorganiske og organiske syrer, for eksempel maleinsyre, fumarsyre, benzoesyre, ascorbinsyre, pamoinsyre, ravsyre, bismethylensalicylsyre, methansulfonsyre, ethandisulfonsyre, eddikesyre, oxalsyre, propionsyre, vinsyre, salicylsyre, citronsyre, gluconsyre, asparaginsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itaconsyre, glycolsyre, p-aminobenzoesyre, glutaminsyre, benzensulfonsyre, saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, cyklohexyl-

sulfaminsyre, phosphorsyre og salpetersyre. Basen bringes til at reagere med et ækvivalent eller et overskud af den valgte syre i et organisk opløsningsmiddel. Saltet isoleres ved filtrering eller afdampning af opløsningsmidlet. Hydrohalogensyresaltene og især methansulfonsyresaltene har særlig anvendelighed på grund af god opløselighed og oral aktivitet.

Opfindelsen indbefatter fremstilling af også O-lavere alkanoylestere af forbindelserne af formlen I, der har fra 2 til 8 carbonatomer i hver alkanoylgruppe såsom acetyl, isobutyryl, propionyl, isovaleryl, n-heptanoyl og andre. Triester-derivaterne eksemplificeres, men en eller flere hydroxygrupper kan forestres trinvis under anvendelse af i og for sig kendte syntetiske metoder. Ester-derivaterne fremstilles ved at behandle trihydroxy-stamforbindelsen af formlen I med enten en støkiometrisk mængde eller et overskud af et syrebromid eller -anhydrid i nærværelse af en organisk base, eventuelt i et organisk opløsningsmiddel. Acetonitril er et foretrukket opløsningsmiddel.

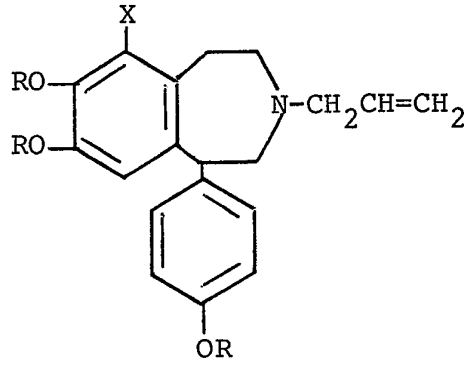
Det er klart for fagfolk, at forbindelserne af formlen I kan eksistere som diastereoisomere, der kan opspaltes til d,l-optiske isomere. Opspaltningen af de optiske isomere kan bekvemt udføres ved fraktioneret krystallisation af deres salte med optisk aktive syrer af passende opløsningsmidler. Med mindre andet er anført i den foreliggende beskrivelse med krav, er det meningen at indbefatte alle isomere, hvadenten de er adskilt, eller det drejer sig om blandinger deraf. Hvor isomere adskilles, vil den ønskede farmakologiske virkning i regelen være dominerende hos en af de isomere, men i regelen anvendes imidlertid blandingen af isomere til opfindelsens formål.

Udgangsmaterialerne til forbindelserne af formlen I fremstilles ved N-allylering af en forbindelse af formlen:



(II)

hvor X er halogen, og hvert R er et lavere alkyl, især med 1 - 6 carbonatomer såsom methyl, benzyl eller, når to tages sammen i benzringen, methylen eller ethylen. N-allylering til fremstilling af de umiddelbare forstadier af formlen:



(III)

hvor R har den ovennævnte betydning, udføres ved anvendelse af allylbromid, -chlorid eller -jodid i et indifferent organisk opløsningsmiddel, især acetonitril, i nærværelse af en tertiær organisk base såsom pyridin, triethylamin eller dimethylanilin.

De beskyttende R-grupper i forbindelserne af formlen III fjernes så ved reaktion af de 0-beskyttede forbindelser med etherspaltningsmidler såsom bortribromid eller -trichlorid, fortrinsvis i et halogeneret organisk opløsningsmiddel såsom methylenchlorid, tetrachlorkulstof eller chloroform, pyridinhydrochlorid, vandig hydrogenbromid, aluminiumchlorid eller -bromid i et egnet opløsningsmiddel såsom benzen eller svovlkulstof, jodbrintesyre, flussyre-antimonpentafluorid eller trifluormethylsulfonsyre i thioanisol til dannelse af de ønskede forbindelser af formlen I. Overraskende er 3- eller N-allylgruppen forholdsvis ure-

aktionsdygtig, men det foretrækkes at holde reaktionsbetingelserne så milde som muligt for at formindske reaktion ved dobbeltbindingen i allylgruppen.

Den foretrukne fremgangsmåde ifølge opfindelsen omfatter reaktion af trietheren af strukturen III med bortribromid i et halogeneret organisk opløsningsmiddel såsom methylenchlorid, chloroform eller tetrachlorkulstof ved temperaturer fra -15°C til stuetemperatur, indtil reaktionen er fuldendt. Overskud af bortribromid ødelægges ved anvendelse af en alkohol. Afdampning af de flygtige stoffer giver det ønskede slutprodukt ifølge opfindelsen (I).

BIOLOGISK SPEKTRUM AF FORBINDELSERNE

Forbindelserne af formlen I har uventet vist sig at have en enestående hæmodynamisk profil, som er karakteriseret ved reduceret arterieblodtryk, reduceret hjertefrekvens og reduceret myokardialt arbejde med et forøget hjerteslagsrumfang og forøget nyreperfusion.

Forbindelserne er derfor særligt nyttige som anti-anginamidler.

Aktivitetsspektret af disse hidtil ukendte forbindelser demonstreres ved tre farmakologiske metoder: (1) Prøvemetoden med normotensiv anæstetiseret hund, hvor middel-arterieblodtryk (MAP), nyreblodstrøm (RBF), nyrevaskulær modstand (RVR) og hjertefrekvens (HR) styres efter infusion i µg/kg/min.-doser under anvendelse af den kendte farmakodynamiske fremgangsmåde til bestemmelse af perifere dopaminergiske virkninger, især på nyren, (2) anti-Parkinsonisme-prøven for centrale dopaminergiske virkninger med vendende rotte og (3) metoden med spontant hypertensiv rotte.

De følgende data illustrerer det ønskelige aktivitetsspektrum af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen sammenlignet med

beslægtede forbindelser, hvis strukturer anses for at være nærmere de af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen end de strukturer, der er specielt beskrevet i den kendte teknik.

PRØVE 1 - normotensiv anæstetiseret hund.

(A) 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinhydrobromid.

µg/kg/min	MAP	RBF	RVR	HR
0,3	- 3,5	+ 8,7 x)	-11,4 x)	0,0
3,0	-14,4 x)	+18,1 x)	-27,8 x)	+ 0,5
30,0	-16,9 x)	+20,0 x)	-30,7 x)	- 8,7 x)

(B) 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinhydrobromidhydrat.

µg/kg/min	MAP	RBF	RVR	HR
0,3	- 1,8	+13,0 x)	-13,1	+ 6,8 x)
3,0	- 8,5 x)	+32,5 x)	-30,7 x)	+ 7,4 x)
30,0	-22,3 x)	+ 6,6 x)	-22,3 x)	- 1,0
300,0	+ 3,4	-12,5 x)	+18,3 x)	-13,5 x)

(C) 6-chlor-7,8-dihydroxy-3-methyl-1(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-e-benzazepinhydrobromid.

µg/kg/min	MAP	RBF	RVR	HR
3,0	- 3,3	0,0	- 3,0	0,0
30,0	+ 4,5	+ 7,1	- 2,4	0,0
300,0	+11,1 x)	+17,4 x)	- 5,1	0,0

(D) 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazapin.

µg/kg/min	MAP	RBF	RVR	HR
3,0	- 6,7	+29,4	-26,2 x)	+ 6,7
30,0	- 6,8	+18,7 x)	-21,1 x)	+14,2 x)
300,0	-18,3 x)	- 9,8 x)	-10,4 x)	+18,2 x)

Tallene med "kryds" betragtes som signifikante.

Disse data viser, at med 30 mikrogram udviste 6-chlorprototypeforbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen (forbindelse A) renale dopaminergiske virkninger, som forøgede nyreblodstrømmen, samt lavere arterieblodtryk og bradykardia.

Forbindelse B, hvis struktur mangler den phenoliske hydroxygruppe, udviser ingen bradykardia ved 30 mikrogram og udviser bradykardia ved 300 mikrogram, men ingen renal dopaminergisk virkning. Forbindelse C, hvis struktur har en 3-methylgruppe i stedet for 3-allylgruppen, viser ingen renal dopaminergisk virkning eller bradykardisk virkning. Forbindelse D, hvis struktur mangler N-allylgruppen, udviser forøget hjertefrekvens i alle doser. Sidsnævnte er den forventede reaktion på generel perifer vasodilation.

PRØVE 2 - rotte-rotation (i.p.).

(A)	10 mg/kg	647 ± 84	(B)	RD_{500}	0,03 mg/kg
	10	631 ± 152			
	2,0	297 ± 64			
	Signifikant men svag virkning.				
(C)	10 mg/kg	762 ± 253	(D)	10 mg/kg	14 ± 7
	Svag aktivitet.			Inaktiv.	

PRØVE 3 - spontant hypertensiv rotte.
Forsøgsmetode:

Voksne spontant hypertensive hanrotter, der vejer ca. 350 - 500 g, anæstetiseres med natriumpentobarbital (65 mg/kg, i.p.). Luftrørene forsynes med kanyle, og rotterne får lov at ånde spontant. Det pulserende arterieblodtryk måles fra en med kanyle forsynet carotid arterie under anvendelse af en transducer. Middelarterieblodtrykket beregnes som diastolisk blodtryk + 1/3 pulstryk. Hjertefrekvensen styres af et kardiotachometer, der igangsættes af den systotiske blodtrykspuls. Lægemiddelopløsninger administreres gennem en halevene med kanyle. Efter kirurgien lader man ca. 10 minutter hengå til ligevægt. Forsøgsforbindelserne administreres i 0,9% saltopløsning. Resultaterne noteres som mcg/kg fri base. Kontroloptegnelser foretages, og der aflæses med 5 - 10 minutters mellem-

rum med stigende doser fra 1 til 1.000 mcg/kg.

Forbindelse A fremstillet ifølge opfindelsen nedsatte arterieblodtrykket og hjertefrekvensen på en måde, der stod i relation til dosen, i intervallet 1 - 1.000 mcg/kg (i.v.). I samme dosisinterval frembragte dopamin fremtrædende tachykardia og arteriehypertension. Bradykardiaen og hypotensionen, som forbindelse A udviste, blev modvirket af en ganglie-blokker (hexamethonium) og en dopamin-antagonist (metoclopromid). Prototypeforbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen (A) frembragte i en intraduodenal dosis på 10 mg/kg på anæstetiseret hund bradykardia og arteriehypotension af en varighed på 30 - 45 minutter.Ved en dosis på 5 mg/kg oral til normal hund blev ikke iagttaget nogen bivirkninger.

Forbindelse B, den tilsvarende deshydroxyforbindelse, frembragte også bradykardia og hypotension i SH-rotte, men virkningen var ikke specifik, da den var et meget kraftigt centralt dopaminergisk middel.

Forbindelse C i en dosis på 1 - 1.000 mg/kg (i.v.) udviste kun trivielle blodtryksvirkninger og nedsatte kun hjertefrekvensen i den højest afprøvede dosis (1.000 mcg/kg).

Foruden de ovenfor beskrevne prøver viste detaljeret undersøgelse af forbindelsen A, prototypen fremstillet ifølge opfindelsen, på anæstetiseret hund en nedsat perifer modstandsevne i den systemiske vaskulatur og forøget slagrumfang af hjertet til trods for en langsommere og muligvis en nedsat adrenergisk tonus for hjertet og vaskulaturen.

De farmaceutiske midler indeholdende en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen, som har en enestående anti-hypertensiv virkning, og især virkning mod angina pectoris, fremstilles i sædvanlige enhedsdosisformer ved at inkorporere en forbindelse af formlen I, en isomer eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt eller

esterderivat deraf i en ikke-giftig farmaceutisk bærer på velkendte måder i en ugiftig mængde, der er tilstrækkelig til at frembringe den ønskede farmakodynamiske virkning i et individ, dyr eller menneske. Fortrinsvis indeholder midlerne den aktive bestanddel i en aktiv, men ugiftig mængde, der ligger fra ca. 25 mg til ca. 500 mg, fortrinsvis ca. 15 - 75 mg aktiv bestanddel pr. enhedsdosis, men denne mængde afhænger af den relative styrke af grundforbindelsen, den særlige biologiske virkning, som ønskes, administrationsvejen, oral eller parenteral, og patientens tilstand. Den foretrukne forbindelse (A) fremstillet ifølge opfindelsen, især som methylsulfonatsaltet, har vist sig at have god absorberbarhed fra det gastrointestinale område, således at orale doseringsformer her har særlig betydning fortrinsvis valgt inden for det enhedsdosis-interval, der er anført ovenfor. Intravenøse eller subkutane doser kunne være lavere.

De farmaceutiske præparater fremstilles ved at følge sædvanlig teknik, der indebærer blanding, granulering og sammentrykning, når dette er nødvendigt, eller blanding og opløsning af bestanddelene efter behov til dannelse af det ønskede slutprodukt.

De følgende eksempler er beregnet alene til at illustrere fremstillingen og brugen af forbindelserne ifølge opfindelsen. Temperaturerne er grader Celsius. Andre varitioner af disse eksempler vil være indlysende for fagfolk.

EKSEMPEL 1

6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (smeltepunkt 140 - 142,5°C, 3,47 g, 0,01 m) i 50 ml acetonitril blev blandet med 2,8 ml (0,02 m) triethylamin og 1,4 ml (0,011 m) allylbromid. Blandingen blev opvarmet til 85 - 95°C i 2 1/2 time. Reaktionsblandingen blev inddampet. Remanensen blev suspenderet i vand og ekstraheret to gange med ethylacetat. De organiske

ekstrakter blev vasket med vand, saltvand og inddampet til dannelse af 2,6 g (67,2%) af en gul olie, 3-allyl-6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

Dette materiale (2,6 g, 0,0067 m) blev opløst i 55 ml methylenchlorid og afkølet til -15°C, på hvilket tidspunkt 6,0 ml (0,064 m) bortribromid i 40 ml methylenchlorid blev tilsat langsomt i løbet af 1/2 time. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer, afkølet og behandlet med et overskud af methanol, langsomt og under afkøling. Methanolen blev afdampet til dannelse af et skum. Dette blev opløst i en minimal mængde methanol og afkølet. Noget ethylacetat blev tilsat for at inducere udskillelse af 1,85 g (65%) 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinhydrobromid (smeltepunkt 195 - 199°C under dekomponering).

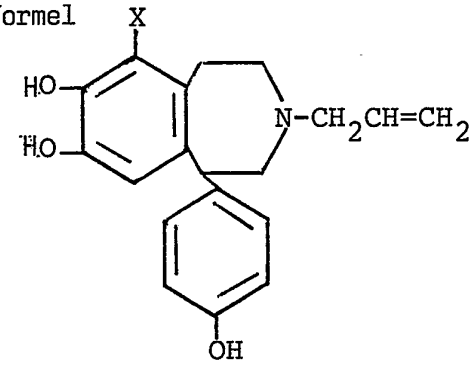
EKSEMPEL 2

Bestanddele	Mg pr. kapsel
3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinhydrobromid	50 (fri base)
Magniumstearat	2
Laktose	150

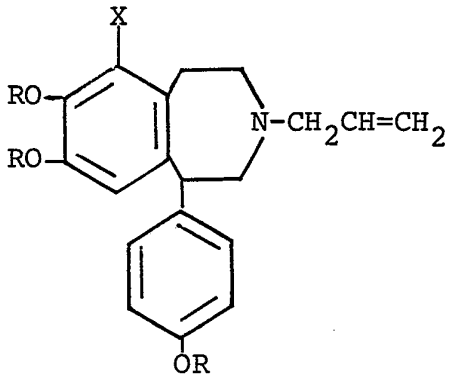
Ovennævnte bestanddele blandes grundigt og anbringes i hårde gelatinekapsler. Sådanne kapsler administreres oralt til individer, der har behov for behandling fra 1 til 5 gange daglig, for at induce en specifik dopaminergisk virkning til behandling af angina-symptomer.

P a t e n t k r a v.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinderivater med den almene formel



hvor X er halogen, eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt eller 0-lavere alkanoylester med 2-8 carbonatomer deraf, k e n d e t e g n e t ved reaktion af en forbindelse af formlen



hvor X er halogen, og R er et lavere alkyl med 1 - 6 carbonatomer, benzyl eller, taget sammen ved 7,8-stillingerne på kernens benzring, methylen eller ethylen, med et dealkyleringsmiddel, eventuelt dannelse af et syreadditionssalt ved reaktion af basen med mindst ét ækvivalent syre eller eventuelt dannelse af en 0-lavere alkanoylester ved reaktion af basen med et lavere alkansyreanhydrid eller syrechlorid i nærværelse af base.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X er chlor.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

ved, at X er chlor, og demethyleringsmidlet er bortribromid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X er chlor, demethyleringsmidlet er bortribromid, og basen yderligere bringes til at reagere med en ugiftig syre til dannelse af et salt.