



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219333
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 223/16

[22] Přihlášeno 17 11 77
[21] (PV 7593-77)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 17 11 76
(742965) Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 25 06 82

[45] Vydáno 15 07 85

[72] Autor vynálezu WEINSTOCK JOSEPH, PHOENIXVILLE, PENNSYLVANIA [Sp. st. a.]

[73] Majitel patentu SMITHKLINE CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA
[Sp. st. a.]

[54] Způsob výroby trisubstituovaných 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů

1

Vynález se týká způsobu výroby trisubstituovaných 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů.

Způsobem podle vynálezu je možno vyrobit sloučeniny, které jsou deriváty 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu, a které mají nejméně tři substituenty na benzenovém kruhu jádra, z nichž jediný je halogen nebo skupina obsahující halogen, vázaná v poloze 6. Těchlo sloučenin lze použít jako farmakologicky účinných sloučenin, zejména jako diuretických a/nebo kardiovaskulárních látek vzhledem k jejich periferní dopaminergní účinnosti. Vyznačují se rovněž účinností při testech na zvířatech, z nichž lze usuzovat na protiparkinsonskou účinnost vzhledem k účinnosti na centrální dopaminové receptory. Obecně řečeno, mají značnou periferní nebo centrální dopaminergní účinnost.

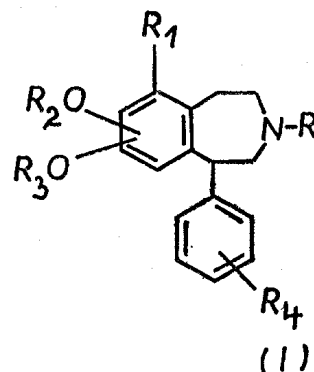
Výsledné sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, tj. sloučeniny obecného vzorce I mají velmi výraznou dopaminergní účinnost, kdežto výchozí ethery, i když jsou rovněž nové, se vyznačují značně nižší účinností.

Struktura sloučenin, jež lze připravit způsobem podle vynálezu, se vyznačuje tím, že obsahuje halogen, tj. chlor, brom, jod nebo fluor, nebo skupinu obsahující halogen, ja-

2

ko je například trifluormethylová nebo trifluorethylová skupina, v poloze 6 1-fenyl-tetrahydro-3-benzazepinové soustavy.

V uvedených sloučeninách obecného vzorce I



R znamená vodík, benzylový zbytek, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo allylový zbytek,

R1 znamená halogen nebo trifluormethylový zbytek, každý ze symbolů R2 a R3 znamená vodík nebo alkanoylový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména acetylový zbytek, a

R4 znamená vodík, trifluormethylový zbytek, halogen, methylový zbytek, hydroxylový zbytek nebo acetoxyskupinu.

Maximální biologickou účinnost mají ze sloučenin obecného vzorce I ty sloučeniny, u nichž R_2O a R_3O znamenají hydroxylové zbytky, vázané v polohách 7, 8.

Podskupinu výše uvedené generické skupině tvoří sloučeniny obecného vzorce I,

kde

R znamená vodík nebo methylovou skupinu,

R_2 a R_3 jsou shodné a každý z nich znamená vodík nebo acetylový zbytek, přičemž R_2O a R_3O jsou vázány v polohách 7 a 8, a

R_4 znamená vodík, acetoxylový nebo hydroxylový zbytek, vázaný s výhodou v poloze para.

U výhodných sloučenin obecného vzorce I

R znamená vodík nebo methylový zbytek, R_1 znamená chlor nebo brom,

R_2 a R_3 jsou shodné a každý z nich znamená vodík nebo acetylový zbytek, a

R_4 znamená vodík nebo p-hydroxylový nebo acetoxylový zbytek.

Obzvláště účinnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

(1) R_1 znamená chlor, R_2 , R_3 a R_4 znamenají vodík;

(2) R_1 znamená chlor, R_2 , R_3 a R_4 znamenají vodík a

R znamená methylový zbytek, kterážto sloučenina je velmi účinnou centrální dopaminergní látkou, vyznačující se například antiparkinsonskou účinností;

(3) R_1 znamená chlor, R, R_2 a R_3 znamenají vodík a

R_4 znamená p-hydroxylovou skupinu, kterážto sloučenina má velmi výrazné a specifické periferní dopaminergní vlastnosti a vyznačuje se kardiovaskulární účinností, a

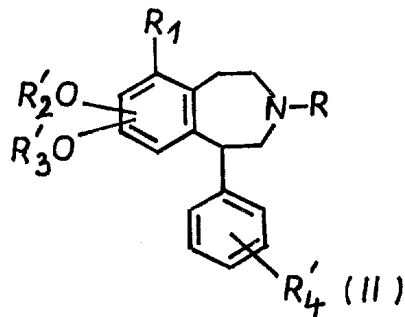
(4) R_1 znamená chlor, R znamená vodík, R_2 a R_3 znamenají acetylové zbytky a R_4 znamená acetoxylový zbytek, vázaný v poloze para.

Farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, vyznačující se užitečností jako volné zásady obecného vzorce I a připravené známými postupy, je možno odvodit jak od anorganických, tak i organických kyselin, jako jsou například kyselina maleinová, fumarová, benzoová, askorbová, pamová, jantarová, bis-methylensalicylová, methansulfonová, ethandisulfonová, octová, šťavelová, propionová, vinná, salicylová, citrónová, glukonová, asparagová, stearová, palmitová, itakonová, glykolová, p-amiobenzoová, glutamová, benzensulfonová, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, cyklohexylsulfamová, fosforečná a dusičná. Podobně kvartérní soli zahrnují soli, připravené z organických halogenidů, jako je methyljodid, ethyljodid, benzylchlorid a pod.

Některé 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepiny byly popsány v patentových spisech USA 3 393 192 a 4 011 319, v britském patentovém spisu 1 118 688 a ve švýcarském patentovém spisu 555 831, včetně obecných způsobů jejich přípravy. Avšak tyto prameny se netýkají sloučenin, trisubstituovaných na benzenovém jádru, ani jakýchkoliv sloučenin substituovaných v poloze 6 a neuvádějí výhody substituce halogenem v poloze 6. Sloučeniny disubstituované v polohách 8,9 jsou poměrně méně biologicky aktivní než jsou sloučeniny, disubstituované v polohách 7,8, které tvoří důležitou podskupinu sloučenin, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu, jak jsou výše popsány.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat jako diastereoisomery, které je možno rozštěpit v d- a l-optické isomery. Rozštěpení optických isomerů je možno vhodně dosáhnout frakcionovanou krystalizací jejich solí s opticky aktivními kyselinami z vhodných rozpouštědel. Pokud není v popisu nebo definici předmětu vynálezu jinak uvedeno, zahrnuje vynález všechny isomery, ať jednotlivě nebo ve směsích. U oddělených isomerů převažuje obvykle farmakologická účinnost u jednoho z isomerů.

Způsob výroby trisubstituovaných 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů obecného vzorce I se podle vynálezu vyznačuje tím, že k výrobě sloučenin obecného vzorce I, kde R, R_1 , R_4 mají výše uvedený význam a R_2 a R_3 znamenají vodík, se na sloučeninu obecného vzorce II



kde

R a R_1 mají výše uvedený význam, každý ze symbolů R_2' a R_3' znamená alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo společně znamenají ethylenový nebo propylenový zbytek a

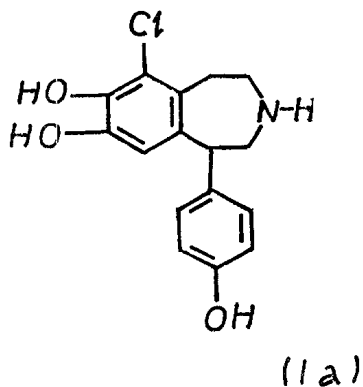
R_4' znamená vodík, trifluormethylový zbytek, halogen, methylový zbytek nebo alkoxylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku

působí činidlem odštěpujícím ether, například halogenidem boritým, zejména bromidem, chloridem nebo fluoridem boritým, nebo kyselinou bromovodíkovou, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, načež se po-

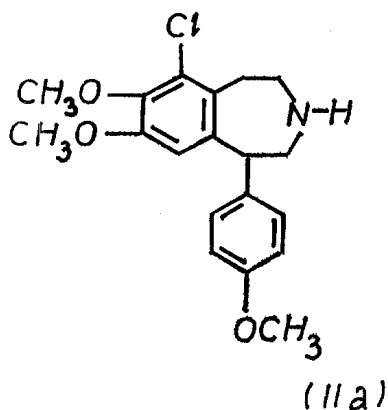
případě vytvoří O-alkanoylový derivát nebo farmaceuticky vhodná sůl vzniklé sloučeniny obecného vzorce I.

K přípravě dialkanoyloxyderivátů, jako jsou důležité 7,8-diacetoxysloučeniny se hydrobromidem 6-halogen-7,8-dihydroxy-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1H-3-benzazepin v kyselině trifluoroctové přímo O-acyluje při teplotě okolí anhydridem nebo halogenidem příslušné kyseliny.

K přípravě sloučeniny obecného vzorce Ia

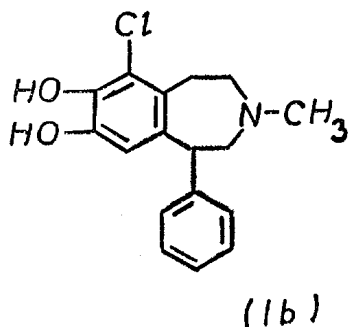


jejích O-alkanoylových derivátů a farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami se na sloučeninu vzorce IIa

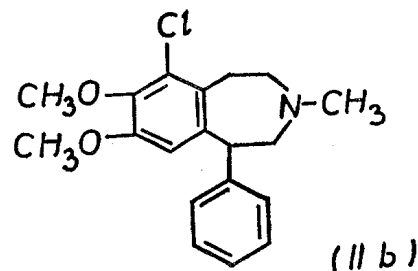


působí fluoridem boritým za vzniku sloučeniny vzorce Ia, načež se popřípadě připraví její O-alkanoylové deriváty, izoluje se její volná báze a popřípadě se připraví její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami, s výhodou sůl s kyselinou methansulfonovou.

Obdobně se k přípravě sloučeniny vzorce Ib



působí na sloučeninu vzorce IIb



fluoridem boritým, načež se popřípadě připraví její O-alkanoylové deriváty, izoluje se v podobě volné zásady a popřípadě se připraví její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Účinné dopaminergní sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, stimulují periferní dopaminové receptory, například zvyšují průtok krve ledvinami a mají jako konečný výsledek hypotenzivní účinnost. Tato renální vasodilatační účinnost benzazepinových sloučenin obecného vzorce I se zjišťuje na anestezovaném psu. Při této farmakologické zkoušce se zkoumaná sloučenina aplikuje v postupně vzrůstajících (po trojnásobku) infúzních dávkách, začínajících od 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ do 800 $\mu\text{g/kg/min}$, každá po dobu 5 minut, anestezovaným normotenzivním psům, přičemž se měří tyto parametry: průtok krve ledvinou tepnou, průtok krve iliakální tepnou, arteriální tlak krve a srdeční frekvence. Výsledky se vyjadřují jako procento změny, zvýšení nebo snížení, v době vrcholné odezvy (oproti kontrolním zkouškám před aplikací zkoumané látky); pro výrazný účinek má průtok krve ledvinami (zvýšení) a renální vaskulární odpor (snížení) být přibližně 10% nebo větší. Účinek na renální vaskulární odpor je možno vypočítat z jakékoliv změny průtoku krve ledvinami a ze změny tlaku krve v tepnách. K potvrzení mechanismu působení se reprezentativní aktivní renální vasodilatační sloučeniny zkouší, jakou reakcí se vyznačují na blokující účinek bulbocapninu, který je známou specifickou látkou, blokující renální dopaminové receptory. Reprezentativní výhodné sloučeniny obecného vzorce I, tj. 7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, substituovaný v poloze 6 chlorem nebo bromem, zkoušené i. v. infúzí jak výše popsáno, jsou charakterizovány hodnotou ED_{15} 3,5 a 22 (9) $\mu\text{g/kg}$ s malým přímým účinkem na systemický krevní tlak u normotenzivních zvířat. ED_{15} tedy představuje infúzně aplikovanou kumulativní dávku, která způsobuje 15% snížení renálního vaskulárního odporu

$$R = \frac{\text{krevní tlak v Pa}}{133,3 \times \text{průtok krve v ml/min}}$$

Jako renální vasodilátor u anestezovaného psa byla tato sloučenina substituovaná

v poloze 6, destkrát účinnější, než tatáž látka bez chlorového substituentu v téže poloze. Jiná velmi aktivní sloučenina, 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-p-hydroxyfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin, způsobila 26% snížení renálního odporu a 29% zvýšení průtoku krve ledvinami při kumulativní dávce 30 $\mu\text{g/kg}$.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, neočekávaně rovněž způsobují odpadnutí vedlejších účinků u psů, například účinků způsobených presorickými reakcemi po aplikaci norepinefrinu ve srovnání s ED₁₅ kardiovaskulární dávkou, jak je výše popsána. Zde mají výše uvedené 6-chlor- a 6-brom-7,8-dihydroxysloučeniny separační poměr 1233 a >1388 ve srovnání se stejnou sloučeninou bez halogenového substituentu, která má separační poměr 47.

Kromě uvedené renální vasodilatační účinnosti, vyjádřené dopaminergním účinkem, vyznačující se některé bezazepinové sloučeniny obecného vzorce I slabou diuretickou účinností. Tato diuretická účinnost se měří standardním postupem na kryse, zatížené zvýšeným množstvím chloridu sodného v roztoku. Zkoušená látka se aplikuje intraperitoneálně v dávkách od 10 do 40 mg/kg a zajišťovanými parametry jsou objemová množství moče (hodinově po dobu 3 hodin) a koncentrace sodíkového a draselného iontu. Rovněž je možno použít běžných diuretických testů na psu. 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, testovaný na psu, jemuž byl aplikován fosforečnan mannitu, vyvolal výrazné zvýšení průtoku plasmy ledvinami a vylučování sodíku ledvinami již v dávce 5 a 10 mikrogramů, $\mu\text{g/kg/min}$ i. v. Podobných výsledků bylo dosaženo při orálních dávkách 10 mg/kg (pouze průtok krve ledvinami). 6-chlor-7,8-diacetoxysterivát se vyznačuje lepší účinností po orální absorpci než jeho výchozí 7,8-dihydroxysloučeniny.

Benzazepinové sloučeniny obecného vzorce I se rovněž vyznačují antiparkinsonickou účinností následkem centrální dopaminergní účinnosti, jak je doloženo modifikovaným standardním farmakologickým testem na zvířatech podle Ungerstedta a spol., Brain Research 24, 1970, str. 485 — 493. Tento test využívá příslušnou látku vyvolané rotace krys, majících značné jednostranné poškození substantia nigra. Krátce řečeno, tento test zahrnuje kvantitativní záznam rotace krys, u nichž bylo vyvoláno 6-hydroxydopaminem poškození substantia nigra a corpus striatum. Jednostranné poškození substantia nigra v levé části mozku způsobuje, že dopaminový receptor v levé dolní části ocasovitého jádra v mozku se stane hypersensitivním s následnou degenerací buněk substantia nigra. Tato poškození ničí zdroj dopaminu přenášejícího nervem v dolní části ocasovitého jádra, avšak ponechávají nepoškozené buňky dolní části výběžku a jejich dopaminové receptory. Akti-

vace těchto receptorů látkami, které vyvolávají kontralaterální rotaci, vzhledem k poškozené části mozku, se používá jako míry centrální dopaminergní účinnosti uvedené látky.

Sloučeniny, jež jsou známými klinicky účinnými látkami proti parkinsonismu, jako jsou například L-dopa a apomorfin, jsou rovněž účinné při výše uvedeném modelovém testu. Tyto sloučeniny přímo aktivují dopaminové receptory a vyvolávají kontralaterální rotaci poškozené krysy.

Rotační aktivita je definována jako schopnost sloučeniny, vyvolat 500 kontralaterálních rotací během dvouhodinové periody po aplikaci, obvykle intraperitoneální. Dávka, odpovídající 500 kontralaterálních rotací během 2 hodin se označuje jako hodnota RD₅₀₀.

Výše uvedené výhodné sloučeniny obecného vzorce I, tj. 7-chlor- nebo 7-brom-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, se při výše popsaném testu na kryse vyznačuje hodnotou ED₅₀₀ 0,3 až 0,27 mg/kg při intraperitoneální aplikaci. Tím jsou obě přibližně 4X aktivnější při tomto testu, než příslušné sloučeniny bez halogenového substituentu. Další výhodou je, že nezpůsobují vrhnutí nebo stereotypní chování při dávkách, které jsou účinné při testu s rotací krys.

Tatáž sloučenina, bromovaná v poloze 6, se vyznačovala větším průtokem plasmy ledvinami při testu s vyprazdňováním moči z ledvin u krysy, než příslušná sloučenina neobsahující brom. Při dávce 15 $\mu\text{g/kg/min}$ se průtok plasmy ledvinami zvýšil o 60 % oproti kontrolním krysám s 85% zvýšením objemového množství moči. 6-chlororderivát rovněž způsobil zvýšení objemového množství o 80 %, průtok plasmy ledvinami o 48 % a vylučování iontů sodíku. Proto se tyto sloučeniny vyznačují výraznějšími diuretickými vlastnostmi, než odpovídající sloučenina, mající v poloze 6 vázaný vodík.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu, mající dopaminergní účinnost, se vyrábějí obvyklými postupy v běžných formách dávkových jednotek, přičemž obsahují spolu s netoxickým farmaceutickým nosičem sloučeninu obecného vzorce I, popřípadě její isomer nebo farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou v netoxickém množství, dostačujícím k vyvolání žádoucí farmakodynamické účinnosti u zvířat nebo člověka. Tyto prostředky s výhodou obsahují aktivní složku v účinném, avšak netoxickém množství od asi 15 mg do asi 1000 mg aktivní složky v jedné dávkovací jednotce, avšak toto množství závisí na požadovaném specifickém biologickém účinku a na stavu pacienta. Obecně je pro stimulaci centrálních dopaminových receptorů třeba nižších dávek, než pro stimulaci periferních receptorů.

Použité farmaceutické nosiče mohou být

například buď tuhé, nebo kapalné. Příkladem tuhých nosičů jsou laktóza, bílá hlínka, sacharóza, mastek, želatina, agar, pektin, arabská guma, stearat hořečnatý, kyselina stearová apod. Příkladem kapalných nosičů je sirup, podzemnicový olej, olivový olej, voda apod. Podobně nosič nebo ředidlo může obsahovat jakoukoliv známou retardační látku, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, a to buď samotnou, nebo s některým voskem.

Je možno použít širokou paletu farmaceutických forem. Tak například, použije-li se tuhého nosiče pro orální aplikaci, může se prostředek podle vynálezu lisovat do tablet, vložit v práškové nebo zrnité formě do tvrdých želatinových tobolek, nebo zpracovat do podoby pastilek nebo tabletek. Množství použitého tuhého nosiče může kolísat v širokých mezích, avšak s výhodou bude v rozmezí 25 mg až 1 g. Použije-li se kapalného nosiče, má prostředek podle vynálezu podobu sirupu, emulze, měkké želatinové tobolky, sterilní injekční kapaliny, například v ampulce, nebo vodné nebo nevodné kapalné suspenze.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují postupy, běžnými ve farmaceutickém průmyslu, které zahrnují mísení, granulování a popřípadě lisování tablet či pastilek, nebo různé mísení a rozpouštění složek, nutné k získání požadovaného konečného produktu.

Způsob, jak vyvolat dopaminergní aktivitu v soulase s vynálezem spočívá v tom, že se interně aplikuje subjektu, který takovou aktivitu potřebuje, sloučenina obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou, obvykle v kombinaci s farmaceutickým nosičem, v netoxickém množství postačujícím vyvolat výše popsanou aktivitu. Způsobem aplikace může být kterákoliv cesta, jež účinně přivádí aktivní sloučeninu dopaminovým receptům, které se mají stimulovat, například orální nebo parenterální, přičemž výhodnou cestou je orální. Výhodně se podávají stejné dávky několikrát, například dvakrát nebo třikrát denně, přičemž denní dávkový režim je v rozmezí od asi 50 mg do asi 2 g. Postupuje-li se jak popsáno, dosáhne se hypotenzivního, diuretického nebo antiparkinsonického účinku s minimálními vedlejšími účinky.

Dále uvedené příklady popisují přípravu a použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu.

Odborníkům budou zcela zřejmé další případné obměny postupů, popsaných v těchto příkladech. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

Směs 100 g (0,55 molu) 3,4-dimethoxyfenylethylaminu a 66,2 g (0,55 molu) styrenoxidu ve 200 ml tetrahydrofuranu se za-

hřívá přes noc pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá přibližně 500 ml n-butylchloridu a směs se mírně ochladí. Zfiltrováním se získá N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-2-fenyl-2-hydroxyethylamin o teplotě tání 92 — 93 °.

71,5 g (0,238 molu) výše připraveného fenethylaminu se rozpustí ve 400 ml kyseliny octové a vzniklý roztok se ochladí. K tomuto roztoku se během 30 až 45 minut přidá 16,9 g (0,238 molu) plynného chloru. Pak se reakční směs vlije do vody, zalkalizuje přidáním 40% roztoku hydroxidu sodného a za míchání se přidá přibližně 250 ml etheru. Vyloučená tuhá látka se odfiltruje, čímž se získá N-[2-(2-chlor-4,5-dimethoxyfenyl)-ethyl]-2-fenyl-2-hydroxyethylamin o teplotě tání v rozmezí 110 až 113 °.

Za míchání se ke 100 ml koncentrované kyseliny sírové přidá 10 g (30 mmolů) výše uvedeného fenethylaminu. Po 20 minutách se reakční směs vlije na led a extrahuje ethylacetátem. Vodný roztok se zalkalizuje přídavkem tuhého hydroxidu sodného a roztoku 40% hydroxidu sodného. Vzniklá olejovitá kapalina se extrahuje etherem, extrakt se vysuší a zahustí přibližně na poloviční objem. Přidá se etherický roztok chlorovodíku, čímž se získá hydrochlorid 6-chlor-8,9-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 209 až 210 °.

Zahříváním dimethoxyderivátu v nadbytku 48% kyseliny bromovodíkové po 2 hodiny pod zpětným chladičem a následným ochlazením se získá příslušný 8,9-dihydroxyderivát v podobě hydrobromidu o teplotě tání 260,5 °C.

Příklad 2

Ve 1200 ml chloroformu se suspenduje 200 g (1,32 molu) isovanilinu. Přidáním tří 500 ml dávek chloridu uhličitého s rozpouštěným chlorem se přidá 103 g (1,45 molu) chloru. Během přidávání se suspenze intenzivně míchá a reakční teplota se udržuje na 25° vodní lázni. Suspenze se míchá ještě 22 minuty po ukončení přídavku chloru. Vyloučená sraženina se odfiltruje a překrystaluje nejprve z methanolu, pak ze směsi isopropanolu s ethylacetátem. Výtěžek činí 98,7 g (40 %) 2-chlor-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydu o teplotě tání v rozmezí 204 až 206 °.

189,3 g (1,02 molu) získaného aldehydu se suspenduje v 1 litru bezvodého dimethylformamidu, přidá se 350 g uhličitanu draselného, načež se během 20 minut přikape 145 ml (12,4 g, 1,54 molu) dimethylsulfátu. Po skončení přídavku se reakční směs zahřívá 5 minut na parní lázni. Pak se přidá 70 ml vody a reakční směs se znovu zahřívá 5 minut na parní lázni. Poté se směs vlije do ledové vody a vyloučená sra-

ženina se odfiltruje a překrystaluje ze směsi kyseliny octové a vody (800 ml — 50 ml). Z matečného louhu se získá druhá dávka. Po vysušení činí výtěžek 180 g (90 %) 2-chlor-3,4-dimethoxybenzaldehydu o teplotě tání v rozmezí 69 — 70°.

180 g (0,9 molu) dimethoxybenzaldehydu se za tepla rozpustí v 500 ml kyseliny octové. Přidá se nejprve 61 g (0,8 molu) octanu amonného, pak 160 ml nitromethanu. Reakční směs se intenzívně zahřívá na parní lázni po 3 hodiny. Za zahřívání se přidává voda, až se reakční směs zakalí, načež se roztok ochladí a škrábáním tyčinkou o stěnu nádoby se vyloučí β -nitrostyren v podobě oleje, který pak vykřystaluje. Roztok se znovu ochladí. Vzniklé žluté krystaly se isolují a vysuší ve vakuové sušárně. Výtěžek činí 175 g (80 %) 2-chlor-3,4-dimethoxy- β -nitrostyrenu o teplotě tání v rozmezí 88 — 91°.

80 g (0,33 molu) vzniklého nitrostyrenu se rozpustí v 800 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Do baňky se třemi hrdly o objemu pět litrů, vysušené a propláchnuté argonem, se vnese 260 ml (0,36 molu) lithialuminiuhydridu v podobě 3,7 molárního roztoku. Obsah baňky se zředí 500 ml bezvodého etheru. Tenkým proudem se přilije roztok nitrostyrenu. Pak se baňka ochladí v ledové lázni, čímž reakční teplo vyvolá mírný reflux etheru. Po ukončení přídavku se reakční směs zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem, načež se postupně a opatrně přidá 36 ml vody, 36 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 108 ml vody; reakční směs se přitom chladí ledem.

Vzniklá sraženina se odfiltruje, důkladně promyje ethyletherem a odloží. Směs etheru a tetrahydrofuranu se odpaří.

Výše uvedená reakce se opakuje za použití 83 g nitrostyrenu. Oba získané surové produkty se spojí a předestilují za tlaku 67 Pa, přičemž se v teplotním rozmezí 142 až 155° jímá frakce obsahující produkt, jenž je čistým 2-(2-chlor-3,4-dimethoxyfenyl)-ethylaminem podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Výtěžek činí 80 g.

25,7 g (0,12 molu) fenethylaminu se na olejové lázni zahřeje na teplotu 115°. Přidá se 14,4 g (0,12 molu) styrenoxidu a reakční směs se zahřívá 1 hodinu. Po ochlazení na teplotu přibližně 30° se přidá směs 2:1 petroletheru a acetonu k rozpuštění oleje; vykřystaluje 15 g N-[[2-hydroxy-2-fenylethyl]]-N-[2-(2'-chlor-3',4'-dimethoxyfenyl)ethyl]-aminu, což odpovídá 37% výtěžku. Teplota tání vzniklé sloučeniny je v rozmezí 100 až 101°.

15 g (0,445 molu) vzniklého hydroxyfenethylaminu se rozpustí v 60 ml kyseliny trifluoroctové a k roztoku se přidá 4,05 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se pak zahřívá po 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se oddestiluje převážná část kyseliny trifluoroctové a zbytek se vlije do vody. Získaný roztok se zalkali-

zuje 10% roztokem hydroxidu sodného, načež se dvakrát extrahuje etherem. Ether se pak vysuší a při jeho odpařování se vylučuje tuhá látka, která se isoluje. Získá se tím 6,0 g 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o bodu tání v rozmezí 115 až 121°. Ke zbývajícimu etheru se přidá etherický roztok chlorovodíku, čímž se vyloučí hydrochloridová sůl o bodu tání v rozmezí 234 až 236°. Výtěžek činí 3,2 g, celkově pak 62 %. Použitím bromidu boritého se dimethoxyderivát přemění v 77% výtěžku v hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 259 až 260°.

Příklad 3

280 g (0,75 molu) 7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu se rozpustí v 1700 ml kyseliny octové. Pomalým proudem se přidá 280 g (1,75 molu) bromu. Reakční směs se míchá 2 hodiny. Sraženina, která se vyloučí po 1 hodině, se isoluje a promyje etherem. Pak se rozpustí ve vroucím methanolu a k odstranění nadbytku bromu se přidá aceton. Hydrobromid 6-brom-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu se ponechá vykřystalovat z methanolu a přidáním etheru k matečnému louhu se získá druhá dávka krystalů. Výtěžek činí 298 g (77 %), teplota tání je v rozmezí 236 až 238°. Takto lze bromovat kterýkoliv 7,8-dialkoxy- nebo alkanoyloxybenzazepin, který má volnou polohu 6.

Získaný hydrobromid se třepe ve směsi nadbytku 10% roztoku hydroxidu sodného s methylenchloridem. Vzniklá organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří, čímž se získá tuhá zásada, která se překrystaluje ze směsi toluenu s hexanem. Výtěžek činí 238 g (97 %), teplota tání je v rozmezí 125 až 128°.

12 g (0,033 molu) této zásady se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a roztok se ochladí na teplotu -15°. Opatrně se pak přidá 15,4 ml (16 molů) bromidu boritého. Reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti po 2 hodiny. Pak se rozpouštědlo odpaří a obsah baňky se ochladí na teplotu -15°. K rozrušení komplexních sloučenin bromidu boritého se přidá bezvodý methanol, který se pak oddestiluje. Zbytek se překrystaluje z vody, pak se zahřívá k varu v acetonitrilu, aby se vzniklá sloučenina zbavila vlhkosti. Výtěžek hydrobromidu 6-brom-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu činí 10,26 g (75 proc.). Po vysušení ve vakuu je teplota tání v rozmezí 240 až 242°.

Podobně lze bromovat jiné sloučeniny, mající volnou polohu 6, které neobsahují žádné rušivé skupiny, jako jsou nenasyčené vazby a aromatická aktivační místa.

Příklad 4

Hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

3,27 g (0,0103 molu) hydrochloridu 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu se zalkalizuje ve vodném roztoku, čímž se uvedený produkt uvolní ze své hydrochloridové soli. Vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem. Rozpouštědlo bylo předtím pečlivě vysušeno a ochlazeno na teplotu -15°C lázní, tvořenou směsí methanolu a ledu. Přidají se 4 ml bromidu boritého a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Rozpouštědlo a nadbytek bromidu boritého se odeženou a obsah nádoby se ochladí na teplotu -78°C . Pak se opatrně přidává methanol, až se vše rozpustí. Methanol se oddestiluje a zbytek se překrystaluje z horké vody. Vzniklé krystaly se zahřívají 1 hodinu k varu v bezvodém acetonitrilu, načež se odfiltrují; získá se tím hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu ve výtěžku, odpovídajícím 56 %. Teplota tání je v rozmezí 256 až 260°C .

Příklad 5

1,0 g 2-chlor-3,4-dimethoxyfenethylaminu se nechá výše popsaným postupem reagovat s 0,70 g p-methoxystyrenoxidu, čímž se získá hydroxyfenethylamin o teplotě tání v rozmezí $118,5$ až 121°C . 2,16 g této sloučeniny se vnese do 15 ml kyseliny trifluoroctové a směs se po přidání 4 kapek koncentrované kyseliny sírové míchá při teplotě místnosti. Dále se postupuje jak výše popsáno. Přechlazením na sloupci silikagelu chloroformem a eluováním směsí 10 % methanolu a 90 % chloroformu se získá 0,78 g vyráběného 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-p-methoxyfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání $143,5$ až 145°C .

Příklad 6

0,87 g (2,50 mmolu) produktu z příkladu 7 v 25 ml bezvodého methylenchloridu se chladí v lázni, tvořené směsí ledu a methanolu, přičemž se přikape 12,5 ml (25,0 mmolu) bromidu boritého v methylenchloridu. Směs se míchá po 4 hodiny, načež se ochladí v ledové lázni, přičemž se opatrně přidává methanol, po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu se získá 0,37 g hydrobromidu 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-p-hydroxyfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání 215°C .

Z hydrobromidové soli se za použití roztoku uhličitanu sodného uvolní v 85% výtěžku příslušná báze. Reakcí této zásady ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu s různými kyselinami se získají tyto soli: di-vinylan, octan, fumarát, hydrochlorid, síran, a

methylsulfonát, který je z nich nejvíce rozpustný ve vodě.

Příklad 7

Příprava výchozího benzazepinu

500 ml bezvodého dimethylformamidu se zbaví kyslíku $5\times$ opakovaným odsáváním a následným naplněním baňky argonem. Při opětné desoxygenaci roztoku a baňky se přidá a v roztoku rozpustí 53,4 g (0,152 molu) 7,8-dihydroxy-1-fenyl-3-trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Pak se přidá 52,5 g (0,3 molu) methylenbromidu, 50 g (0,36 molu) uhličitanu draselného a 1,3 g kysličníku měďnatého a roztok se naposledy zbaví kyslíku. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě 150° po 2 hodiny v atmosféře argonu.

Při dalším zpracování se reakční směs za míchání vlije do 2 litrů ledové vody. Vodná suspenze se čtyřikrát extrahuje 300 až 400 mililitry etheru, a ether se třikrát extrahuje zpět 1,5 litrem vody. Ether se pak vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje na silikagelu. Výtěžek 7,8-methylendioxy-1-fenyl-3-trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu činí 35,3 g (64 %); teplota tání je po překrystalování z cyklohexanu v rozmezí 94 až 96° .

31,8 g (0,0876 molu) této sloučeniny se rozpustí ve 105 ml kyseliny octové a ihned se přidá 4,86 ml (0,089 molu) bromu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se baňka ochladí a tuhá látka se izoluje. Matečný louh se zahřeje, zředí vodou a ponechá zchladnout, čímž se vyloučí druhá dávka. K matečnému louhu se přidá další malé množství bromu a směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti, načež se izoluje poměrně malé množství vyloučené sraženiny. Surový produkt se překrystaluje z kyseliny octové, čímž se získá 28 g (72 proc.) 6-brom-derivátu o teplotě tání v rozmezí 160 až 165° .

28 g 6-brom-derivátu se suspenduje ve 250 ml methanolu, přidá se 50 ml 40% roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se zahřeje k varu, při němž se pak míchá 1 hodinu. Methanol se poté odpaří a ke zbytku se přidá voda a ether. Směs se protřepe, vzniklé vrstvy se od sebe oddělí a vodná vrstva se znovu promyje etherem. Etherové vrstvy se vysuší a přidá se etherický roztok chlorovodíku. Vyloučená sraženina se překrystaluje ze směsi methanolu a ethylacetátu, čímž se získá 21,3 g (88 %) hydrochloridu 6-brom-7,8-diethyldioxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 240 až 248°C .

Příklad 8

Směs 4,5-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-

-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu, 0,02 ml n-butylobromidu a 0,02 molu hydroxidu draselného se rozpustí ve 120 ml bezvodého methanolu a roztok se zahřívá 48 hodin pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří do sucha, zbytek se vyjme ethylacetátem a zfiltruje k odstranění anorganických solí. Filtrát se promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 3-n-butyl-6-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

0,01 molu uvedeného 3-n-butyl-benzazepinu se rozpustí ve 120 ml bezvodého methylenchloridu a při teplotě -10° se přikape 0,032 molu bromidu boritého. Roztok se zahřeje na teplotu místnosti a míchá po 2 hodiny. Nadbytek bromidu boritého se odstraní methanolem, přikapávaným za chlazení ledem. Ochlazený roztok se zahřívá pod zpětným chladičem na parní lázni k odstranění bromovodíku, načež se odpaří za získání bromidu 3-n-butyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 183 až 185 stupňů Celsia.

Příklad 9

Roztok 3,7 g 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu v 15 mililitrech kyseliny mravenčí a 10 ml formaldehydu se zahřívá pod zpětným chladičem po 18 hodin. Pak se reakční směs odpaří dosucha, přidá se 20 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové a roztok se znovu odpaří dosucha a ke zbylé kapalině se přidá 20 ml 10% roztoku hydroxidu sodného; výsledná směs se extrahuje etherem. Vysušený extrakt se odpaří, čímž se získá 6-chlor-7,8-dimethoxy-3-methyl-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

2,6 g výše připraveného 3-methyl-benzazepinu se rozpustí ve 120 ml bezvodého methylenchloridu a při teplotě -10°C se k roztoku přikape 6,8 g (0,027 molu) bromidu boritého. Výsledný roztok se zahřeje na teplotu místnosti a míchá po 2 hodiny. Nadbytek bromidu boritého se odstraní methanolem, který se přikapává za chlazení ledem. Výsledný roztok se zahřívá pod zpětným chladičem na parní lázni k odstranění bromovodíku, načež se odpaří dosucha, čímž se získá hydrobromid-6-chlor-7,8-dihydro-3-methyl-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 247 až 249 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 10

Alternativně se 10 g hydrobromidu 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu po rozpuštění v kyselině trifluoroctové nechá reagovat se stechiometrickým množstvím acetylchloridu při teplotě místnosti. Příštího dne se reakční směs odpaří a zbytek se překrystaluje, čímž se získá požadovaný diacetoxylový derivát. Tep-

lota tání jeho hydrochloridu je v rozmezí 234 až 235 $^{\circ}\text{C}$.

Použitím jiných alkanoylanhydridů nebo chloridů, než jak je uvedeno v předchozím odstavci, se získají různé 7,8-alkanoylové deriváty.

Příklad 11

Popsaným N-alkylačním postupem, avšak za použití 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu jako typové sloučeniny se připraví N-allylový, N-butylový, N-amyllový nebo N-2,2-dimethylallylový derivát. Hydrolýzou methoxyskupin, jak byla v předchozím popsána, se získá aktivnější 6-chlor-7,8-dihydroxylový derivát.

Teplota tání hydrobromidu N-allylového derivátu je 203 až 204 $^{\circ}\text{C}$, teplota tání hydrobromidu N-butylového derivátu je 183 až 185 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 12

Použitím stechiometrického množství 2-fluor-3,4-dimethoxyfenethylaminu při syntéze, popsané v příkladu 2, se připraví 6-fluor-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin. Hydrolýzou bromidem boritým jako v příkladu 2 se získá 6-fluor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin o teplotě tání hydrobromidu 277 $^{\circ}\text{C}$. Použitím 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxytoluenu se při postupu z příkladu 2 získá 6-trifluormethyl-7,8-dimethoxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, jehož teplota tání v podobě hydrochloridu je v rozmezí 230 až 232 $^{\circ}\text{C}$. Hydrolýzou této sloučeniny bromidem boritým se připraví 6-trifluormethyl-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin o teplotě tání v podobě hydrochloridu 255 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 13

Směs 4,84 g 50% natriumhydridu v minerálním oleji se 70 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se míchá při teplotě 65 až 70 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 80 minut. Po zředění 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu se směs ochladí na teplotu 0 $^{\circ}\text{C}$, přičemž se přidá roztok 19,0 g (0,093 molu) trimethylsulfoniumjodidu ve 100 ml dimethylsulfoxidu. Pak se rychle přidá roztok 12,6 g (0,0928 molu) m-anisaldehydu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Po míchání 15 minut při teplotě 0 $^{\circ}\text{C}$ a 90 minut při teplotě 25 $^{\circ}\text{C}$ se směs vlije do 1,5 litru směsi ledu a vody a důkladně extrahuje vodou. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší a zahustí, čímž se získá 13 g surového epoxidu. K tomu se přidá 13,0 g 2-(2-chlor-3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminu a směs se zahřívá při teplotě 110 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 4 hodin. Získaný produkt se chromatografuje na silikagelu směsí 3% methanolu s chloroformem. Pro-

dukt, obsahující příslušné frakce, se dále zpracuje, čímž se získá N-[2-(2-chlor-3,4-methoxyfenyl)ethyl]-2-hydroxy-2-(m-methoxyfenyl)ethylamin (1,9 g) o teplotě tání v rozmezí 95,5 až 96,5 °C.

Příslušný p-chlorfenylový derivát taje při teplotě 99 až 100 °C. p-methylfenylový derivát taje při teplotě 117 až 118 °C.

1,7 g m-methoxysubstituovaného hydroxyfenethylaminového meziprodktu ve 25 ml 48% roztoku bromovodíku se zahřívá při teplotě v rozmezí 135 až 140 °C po 3 hodiny. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsi methylalkoholu a 2-propanolu. Po zpracování aktivním uhlím se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá jantarově zbarvený sirup. Ten se vyjme směsí acetonitrilu a 2-propanolu a přidáním etheru se vyloučí bílá tuhá látka. Překrystalováním ze směsi acetonitrilu a etheru se získá 1,2 g hydrobromidu 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(m-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 195 až 200 °C.

Příslušný p-chlorfenylový derivát taje při teplotě v rozmezí 243 až 246 °C. p-methylfenylový derivát taje při teplotě v rozmezí 250 až 253 °C.

Příklad 14

Směs 8,0 g 2-chlor-3,4-dimethoxyfenethylaminu a 5,25 g m-trifluormethyl- α -methoxyfenethylbromidu se zahřívá při teplotě v rozmezí 100 až 105 °C po 2,5 hodiny. Získaný produkt se rozdělí mezi ethylacetát a 5% roztok kyselého uhličitánu sodného. Organická vrstva se odstraní, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a zahustí. Zbytek se zpracuje na sloupci 350 g silikagelu směsí 1 až 2 % methanolu v chloroformu. Výsledným produktem je olejovitá kapalina, jejíž hydrochlorid taje v rozmezí 200 až 202 °C. 2,5 g této olejové báze se zahřívá s 50 ml 48% roztoku bromovodíku; dalším, výše popsaným postupem se získá vyráběný hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(m-trifluormethylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání přibližně 250 °C.

Na 2-chlor-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd se působí bromovodíkem za vzniku 2-chlor-3,4-dihydroxybenzaldehydu, který se přemění v methylendioxyderivát působením dibrommethanu, jak výše popsáno. Získaný produkt se kondenzuje s nitromethanem a výsledný nitroethylen se redukuje za vzniku fenethylaminu. Tato sloučenina se kondenzuje s p-methoxystyrenoxidem za získání α -hydroxyfenethylaminového meziprodktu, který se nechá reagovat s nadbytkem kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti po 18 hodin za vzniku 6-chlor-7,8-methylenedioxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Tato sloučenina se účinkem chloridu boritého, jak výše popsáno, převede v 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-p-methoxyfenyl-

-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin o teplotě tání hydrochloridu v rozmezí 268 až 271 °C.

Příklad 15

1,0 g hydrobromidu 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-p-hydroxyfenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu (příkl. 8) se suspenduje ve 200 mililitrech kyseliny trifluoroctové a pak se přidá 1,29 ml acetylbromidu. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem po 2 hodiny, načež se míchá 2 hodiny. Po odpaření dosucha se zbytek vyjme benzenem a zahustí, čímž se získá tuhá látka, která se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 0,77 g hydrobromidu 6-chlor-7,8-diacetoxy-1-(p-acetoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 214,5 až 217 °C.

Příklad 16

Výše popsanými postupy lze připravit tyto sloučeniny:

hydrobromid 3-allyl-6-chlor-1-(p-chlor-m-hydroxyfenyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 183 až 186 °C,

hydrobromid 6-chlor-1-(p-chlor-m-hydroxyfenyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 270 až 273 °C,

hydrobromid 6-brom-7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání 254 °C (za rozkladu),

hydrobromid 6-chlor-1-(m,m-dichlor-p-hydroxyfenyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 290 až 292 °C,

hydrobromid 6-brom-7,8-diacetoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání 224 °C (za rozkladu),

hydrochlorid 3-allyl-6-chlor-1-(p-chlor-m-methoxyfenyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 163 až 165 °C,

hydrochlorid 3-allyl-6-chlor-1-(m-chlorfenyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 192 až 194 °C,

hydrochlorid 7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-6-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě měknutí 189 °C a za rozkladu při teplotě 223 °C,

hydrochlorid 6-chlor-1-(m-chlorfenyl)-7,8-

-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 160 až 163 °C.

fumarát 6-chlor-1-(m-chlorfenyl)-7,8-dimethoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 197 až 199 °C,

hydrobromid 6-chlor-1-(m-chlorfenyl)-7,8-dihydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 263 až 265 °C,

hydrobromid 3-allyl-6-chlor-1-(m-chlorfenyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 258 až 260 °C,

hydrochlorid 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(m-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 136 až 140 °C,

fumarát 6-chlor-7,8-dimethoxy-3-methyl-1-(m-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 185 až 187 °C,

hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-3-methyl-1-(m-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 263 až 265 °C,

hydrochlorid 3-allyl-6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(m-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 175 až 180 °C,

hydrochlorid 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(m-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 270 až 273 °C,

hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-3-methyl-1-(m-trifluormethylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí 264 až 266 °C.

Příklad 17

Složky	Počet mg v 1 tobolce
6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (jakožto adiční sůl s kyselinou)	125
stearát hořečnatý	2
laktóza	200

Výše uvedené složky se důkladně promí-

sí a směsí se naplní tobolky z tvrdé želatiny. Tyto tobolky se aplikují orálně, 1 až 5 denně k vyvolání dopaminergní aktivity.

Příklad 18

Složky	Počet mg v 1 tabletě
6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu (jakožto adiční sůl s kyselinou)	200
	(volná báze)
kukuřičný škrob	30
polyvinylpyrrolidon	12
kukuřičný škrob	16
magnesium stearát	3

První dvě složky se důkladně promísí a granulují. Získaný granulát se vysuší, smísí se zbývajícím kukuřičným škrobem a magnesiumstearátem a ze směsi se vylisují tablety.

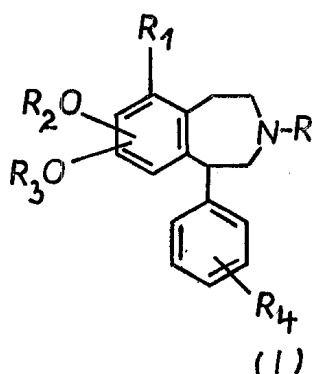
Takto vyrobené tobolky nebo tablety se orálně aplikují ve výše uvedených dávkovacích mezích zvířatům nebo lidem, u nichž je třeba stimulace buď centrálních, nebo periferních dopaminových receptorů. Podobně jiné sloučeniny obecného vzorce I a z předchozích příkladů je možno formulovat tímž způsobem, čímž se získají farmaceutické směsi, použitelné při metodách popsaných v této přihlášce na základě chemických vlastností a relativní biologické aktivity, zjištěných za použití popsaných zkušebních metod.

Jak bylo výše uvedeno, je 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(p-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin velmi účinnou periferní dopaminergní látkou. Jeho ED₅₀ činí 0,3 mikrogramu/kg ve srovnání se 3,5 mikrogramu/kg u odpovídajícího dehydroxylového derivátu. Je proto přibližně 10krát aktivnější než 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin. Je účinný při testu vyprazdňování ledvin u psa, je muž byl orálně podán fosforečnan mannitolu, v množství 10 a 20 mg/kg, avšak neúčinný při dávce 10 mg/kg (i. p.) při testu s rotací u krysy.

Hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-3-methyl-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu má při testu s rotací u krysy hodnotu RD₅₀₀ = 0,03 mg/kg (i. p.) RD₁₀₀₀ = 1,79 mg/kg (p. o.) se sníženým účinkem na průtok krve ledvinami nebo na vaskulární odpor. Rovněž tato sloučenina je přibližně 10krát aktivnější jakožto centrální dopaminergní látka, než je 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby trisubstituovaných 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů obecného vzorce I

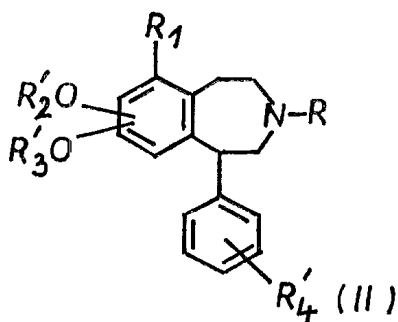


kde

R znamená vodík, benzylový zbytek, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo allylový zbytek,

R₁ znamená halogen nebo trifluormethylový zbytek, každý ze symbolů R₂ a R₃, které jsou stejné, znamená vodík nebo alkanoylový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku, zejména acetylový zbytek,

R₄ znamená vodík, trifluormethylový zbytek, halogen, methylový zbytek, hydroxylový zbytek nebo acetoxyskupinu, a jejich O-alkanoylových derivátů a netoxických, farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



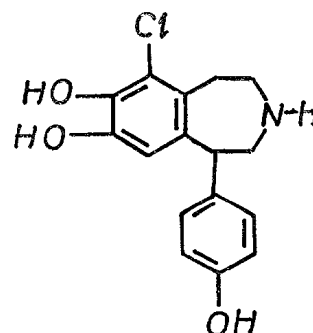
kde

R a R₁ mají výše uvedený význam, každý ze symbolů R₂' a R₃' znamená alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo společně znamenají ethylenový nebo propylenový zbytek a

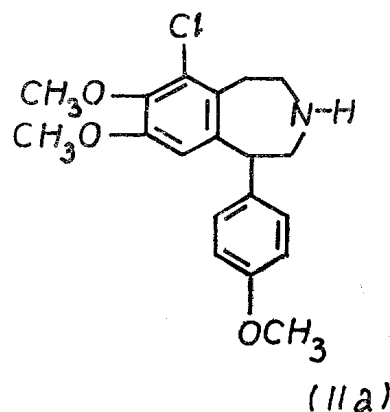
R₄' znamená vodík, trifluormethylový zbytek, halogen, methylový zbytek nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, působí činidlem odštěpujícím ether, například halogenidem boritým, zejména bromidem, chloridem nebo fluoridem boritým, nebo kyselinou bromovodíkovou, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, načež se po-

případě vytvoří O-alkanoylový derivát nebo farmaceuticky vhodná sůl vzniklé sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny vzorce Ia

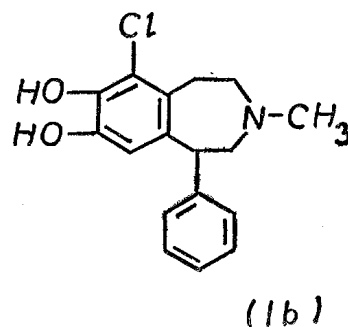


jejich O-alkanoylových derivátů a farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce IIa

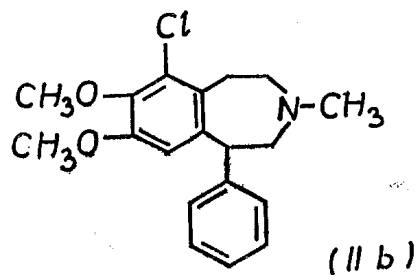


působí fluoridem boritým za vzniku sloučeniny vzorce Ia a popřípadě se připraví její O-alkanoylové deriváty, izoluje se její volná báze a popřípadě se připraví její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami, s výhodou sůl s kyselinou methansulfonovou.

3. Způsob podle bodu 1 k přípravě sloučeniny vzorce Ib



vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce IIb



působí fluoridem boritým za vzniku sloučeniny vzorce Ib, a popřípadě se připraví její O-alkanoylové deriváty, izoluje se v podobě volné zásady a popřípadě se připraví její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.