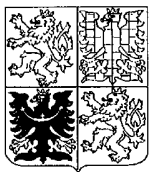


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 11.03.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 12.03.1997 24.03.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/0265 1997/041509

(33) Země priority: DK US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 15.03.2000
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: PCT/DK98/00088

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/40072

(21) Číslo dokumentu:

1999 -3177

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/55

A 61 P 25/20

(71) Přihlašovatel:

CENES LIMITED, Cambridge, GB;

(72) Původce:

Fink-Jensen Anders, Copenhagen, DK;
Foged Christian, Birkerød, DK;

(74) Zástupce:

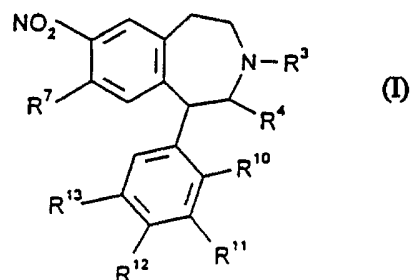
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití 2,3,4,5,-tetrahydro-1H-3-benzazepinů
pro výrobu farmaceutického přípravku k
léčbě poruch spánku**

(57) Anotace:

Řešení se týká nového použití sloučenin obecného vzorce I, kde R^3 je vodík, alkyl nebo cykloalkyl; R^4 je vodík, nebo R^4 spolu s R^{10} tvoří můstek; R^7 je hydroxyskupina nebo alkoxy skupina; R^{10} , R^{11} , R^{12} znamenají nezávisle na sobě vodík, trifluormethyl, halogen nebo alkyl, nebo R^{10} spolu s R^{11} tvoří můstek, nebo tvoří můstek R^{11} spolu s R^{12} , přičemž tento můstek je v obou případech vybrán ze skupiny obsahující $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$ a $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; R^{13} je vodík, halogen nebo alkyl; a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Sloučeniny obecného vzorce I, případně jejich farmaceuticky přijatelné soli, jsou použity ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem pro výrobu farmaceutického přípravku k léčbě poruch spánku a/nebo potíží se spánkem.



Použití 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinů pro výrobu farmaceutického přípravku k léčbě poruch spánku

Oblast techniky

Vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce I k léčbě pacientů trpících poruchami spánku a/ nebo potížemi se spánkem. Vynález se též týká farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů použití těchto přípravků a sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Poruchy spánku a potíže se spánkem jsou stavy, které jsou popsány definicí známou odborníkům a které zahrnují např. nespavost, nervozitu, neklidnost.

Při farmakologické léčbě poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem jsou široce používanými látkami benzodiazepiny. Tyto sloučeniny mají řadu vedlejších účinků jako amnézii, vznik tolerance a široké možnosti zneužití. Vzniká tedy potřeba nalezení sloučeniny k léčbě poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem, která má méně vedlejších účinků než dosud známé sloučeniny.

Preklinické experimenty ukázaly, že antagonisti receptoru dopaminu D1, včetně NNC 0756 ((+)-8-chlor-7-hydroxy-3-methyl-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin) znatelně prodlužují dobu strávenou ve spánku, a to jak fázi REM, tak i fázi non-REM - viz Ongini a kol.: "Differential effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonist antipsychotics on sleep-wake patterns in the rat", 1993, Journ. Pharm. Exp. Ther., 266 (2), 726 až 731. Naproti tomu agonista receptoru dopaminu D1 SKF 38393 snížil délku spánku ve fázi REM a prodloužil dobu bdění - viz Trampus a kol.: "The dopamine D1 receptor is involved in the regulation of REM sleep in the rat", 1991, Eur. Journ. Pharm., 194, 189 až 194.

V ideálním případě by hypnotikum mělo mít krátký poločas života, aby nebyla sloučenina podaná před spaním ráno v těle již přítomna. Proto jsou sloučeniny jako NNC 0756, které mají poměrně dlouhý poločas života, pro tuto indikaci nepříliš vhodné.

Deriváty 7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu jsou popsány v EP 5,298 a EP 5,299. Je uvedeno, že tyto sloučeniny mají antipsychotické a antidepressivní účinky.

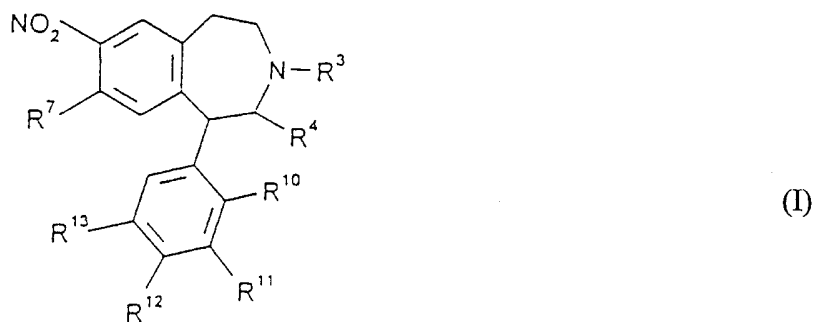
V evropském patentu číslo 0200455 jsou popsány 8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepiny včetně NNC 0756, tj. (+)-8-chlor-7-hydroxy-3-methyl-5-[7-(2,3-dihydroxybenzofuranyl)]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Tyto sloučeniny jsou popsány jako antagonisti dopaminu s antipsychotickými a antidepressivními účinky.

Evropský patent číslo 0347672 popisuje 8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepiny. Tyto sloučeniny jsou popsány jako antagonisti dopaminu a používají se jako neuroleptika k léčbě různých duševních poruch, např. maniodepresivních onemocnění. V této přihlášce není zmínka o použití těchto látek k léčbě poruch spánku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny, které lze účinně použít k léčbě nebo prevenci poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem, např. nespavosti, a které mají krátký poločas života, takže když jsou podány před spaním, nejsou již ráno v těle přítomny.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I



kde R^3 je vodík, alkyl C_{1-4} nebo cykloalkyl C_{3-7} ; R^4 je vodík, nebo tvoří spolu s R^{10} můstek spojující polohy, k nimž jsou substituenty R^4 a R^{10} připojeny, přičemž tento můstek je vybrán ze skupiny obsahující $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$; pokud můstek obsahuje heteroatom, k benzazepinovému jádru je vždy připojen uhlíkovým atomem;

R^7 je hydroxyskupina nebo alkoxyskupina C_{1-4} ;

R^{10} , R^{11} , R^{12} znamenají nezávisle na sobě vodík, trifluormethyl, halogen nebo přímý či větvený alkyl C_{1-4} , nebo R^{10} spolu s R^4 tvoří můstek popsáný v souvislosti s definicí R^4 , nebo tvoří můstek R^{10} spolu s R^{11} , nebo tvoří můstek R^{11} spolu s R^{12} , přičemž tento můstek je v obou případech vybrán ze skupiny obsahující $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^{13} je vodík, halogen nebo alkyl C_{1-4} ;

nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin lze použít pro výrobu farmaceutického přípravku k léčbě nebo prevenci poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem.

Sloučeniny obecného vzorce I lze tedy použít při různých způsobech léčby nebo prevence poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem. Bylo přitom ukázáno, že sloučeniny obecného vzorce I lze použít při léčbě takových poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem, jako je např. nespavost, tj. opožděný začátek spánku, potíže s opakovaným přerušováním spánku, příliš časně probouzení. Podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I používány při léčbě pacientů s poruchami spánku a/ nebo potížemi se spánkem nebo při prevenci těchto onemocnění. Vynález zahrnuje i všechny optické izomery sloučenin obecného vzorce I, z nichž některé jsou opticky aktivní, a také jejich směsi včetně směsí racemických. Vynález dále zahrnuje všechny tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I.

Výraz "alkyl C_{1-4} " ve smyslu použitém v tomto textu znamená alkyl s přímým nebo větveným řetězcem obsahujícím 1 až 4 uhlíkové atomy, např. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, terc. butyl atd.

Výraz "cykloalkyl C_{3-7} " ve smyslu použitém v tomto textu znamená radikál nebo cyklický nasycený uhlovodík s uvedeným počtem uhlíků, jako např. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Výraz "alkoxykupina C_{1-4} " ve smyslu použitém v tomto textu znamená alkoxylový radikál s přímým nebo větveným řetězcem obsahujícím 1 až 4 uhlíkové atomy, jako např. methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, isopropoxykupina, n-butoxykupina, terc. butoxykupina atd.

Výraz "halogen" znamená chlor, fluor, brom a jod

Výhodné sloučeniny jsou takové, kde R^3 je alkyl C_{1-4} , zvláště methyl; R^4 je vodík, nebo tvoří spolu s R^{10} můstek, který je vybrán ze skupiny obsahující $-CH_2-CH_2-$ a $-CH=CH-$; R^7 je hydroxykupina; R^{10} , R^{11} , R^{12} znamenají nezávisle na sobě vodík, halogen,

trifluormethyl nebo methyl, nebo R^{10} spolu s R^{11} tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -O-CH₂-CH₂-, -O--CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH- nebo R^{11} spolu s R^{12} tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -O-CH₂-CH₂-, -O-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; R^{13} je vodík.

Vynález zahrnuje všechny farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I.

Výrazem "pacient" je zde míněn jakýkoliv savec, pro nějž by byla prospěšná léčba poruch spánku. Tento výraz se týká zvláště lidských pacientů, ale není zde uvažován pouze v tomto omezeném významu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou připravovány známými způsoby popsány např. v evropském patentu číslo 0347672, jehož obsah je zde začleněn jako odkaz. Podle vynálezu lze sloučeniny obecného vzorce I připravit ve formě farmaceuticky přijatelných solí, zvláště solí vzniklých adicí kyseliny, včetně solí organických a minerálních kyselin. Příklady takových solí zahrnují soli organických kyselin jako kyseliny mravenčí, fumarové, octové, propanové, mléčné, šťavelové, jantarové, malonové, ftalové, mandlové, methansulfonové, ethansulfonové, jablečné, vinné, citrónové, benzoové, salicylové atd. Vhodné soli vzniklé adicí anorganické kyseliny zahrnují soli kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné atd..Soli lze získat jako přímý produkt syntézy příslušných sloučenin. Při alternativním postupu je volná báze rozpuštěna ve vhodném rozpouštědle obsahujícím příslušnou kyselinu a vzniklé soli jsou izolovány odpařením rozpouštědla nebo jinou separací solí a rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I mají uplatnění v humánním a veterinárním lékařství, např. při léčbě pacientů trpících poruchami spánku a/ nebo potížemi se spánkem. Při použití podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli vyráběny s farmaceuticky přijatelným nosičem, a vzniká tak lék pro parenterální, perorální, nazální, rektální, subdermální, intradermální nebo transdermální podání běžným způsobem. Přípravky dále obsahují jedno nebo více ředidel, plniv, emulgátorů, ochranných látek, pufracích činidel, masťových základů atd. a jsou vyráběny jako kapaliny, prášky, emulze, čípky, liposomy, transdermální náplasti, přípravky pro řízené uvolňování, kožní implantáty, tablety atd. Odborník zvolí pro sloučeniny obecného vzorce I vhodný způsob výroby v souladu s obecně přijímanými postupy, jaké jsou popsány např. v publikaci "Remington's

Pharmaceutical Sciences”, editoval Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1991.

Výhodné je perorální podání. Aktivní sloučenina obecného vzorce I je vyrobena v podobě vhodné pro perorální podání, např. jako tablety nebo kapsle. Farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny obecného vzorce I je při typickém způsobu provedení smíchána s nosičem a vylišována do podoby tablety. Nosiče vhodné pro tento účel zahrnují škrob, cukry, orthofosforečnan vápenatý, stearat vápenatý, stearat hořečnatý atd. Tyto přípravky mohou dále obsahovat jednu nebo více pomocných látek, např. zvlhčovačla, emulgátory, ochranné látky, stabilizátory, barvicí aditiva atd.

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeninu obecného vzorce I lze podávat jednou nebo víckrát denně nebo týdně. Účinné množství takového farmaceutického přípravku je množství, které má klinicky významný účinek proti jedné nebo více poruchám spánku a/ nebo potížím se spánkem. Toto množství závisí částečně na konkrétním léčeném stavu, na věku, hmotnosti, celkovém zdraví pacienta a dalších faktorech, které jsou odborníkovi zřejmé. Typické vhodné denní dávkování je 0,01 mg až 100 g, s výhodou 1 až 1000 mg, zvláště výhodně pak 10 až 100 mg denně na jednoho pacienta. Farmaceutický přípravek podle vynálezu obsahující sloučeninu obecného vzorce I lze podávat ve formě jednotlivých dávek jednou nebo víckrát denně nebo týdně.

Farmakokinetické experimenty

NNC 0756 (80 mg) a jiný antagonist receptoru dopaminu D1, v tomto případě sloučenina z příkladu 4, byly podávány postupně dvěma a třem mužům. Koncentrace těchto sloučenin v séru byly měřeny 1,5 a 6,0 hodin po perorálním podání sloučeniny z příkladu 4 a 1,5 a 8,0 až 8,8 hodin po perorálním podání NNC 0756.

Výsledky

V kontrastu se skutečností, že koncentrace NNC 0756 v séru 8,0 až 8,8 hodin po podání klesla na 35 % vzhledem ke koncentraci NNC 0756 v séru 1,5 hodiny po podání, bylo

zjištěno, že koncentrace sloučeniny z příkladu 4 v séru 6 hodin po podání klesla na 10 % vzhledem ke koncentraci sloučeniny z příkladu 4 v séru 1,5 hodiny po podání.

Díky zlepšenému kinetickému profilu sloučeniny z příkladu 4, tj. kratší době eliminace ve srovnání s kinetickým profilem NNC 0756, mají sloučeniny podle vynálezu kratší poločas života, takže je lze lépe použít při léčbě poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které však nemají nijak omezovat rozsah ochrany vynálezu. Znaky zahrnuté v předchozím popisu a v následujících příkladech jsou jak jednotlivě, tak i v jakékoliv kombinaci podkladem pro realizaci vynálezu v různých formách.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1) 5-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

10,0 mg 8-chlor-5-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno v 500 ml kyseliny octové obsahující octan sodný. Bylo přidáno palladium na uhlíku a suspenze byla zahřána na 60 °C. Za prudkého míchání byl do suspenze přiváděn vodík. Po 48 hodinách vzniklo 7,9 g krystalické sloučeniny. Výtěžek 72 hmotn. %.

NMR: =CH-OH 4,45 dd; C₆H 5,95 d; C₈H 6,45 d; C₇OH 8,75 s; ppm v tomto pořadí.

Tato sloučenina byla použita pro následující krok bez dalšího čištění.

2) 5-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

5,0 g 5-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno v 90 ml směsi kyseliny octové a chlazeno v ledové lázni na 0 °C. Za míchání bylo přidáno 1,7 ml dýmavé kyseliny dusičné a směs byla míchána v chladu po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla neutralizována (pH 7,9) a sraženina byla extrahována ethylacetatem, usušena a odpařena. Po sloupcové chromatografii (silikagel/ CH₂Cl₂: CH₃OH 95:5) byly izolovány žluté krystaly.

Teplota tání 90 až 94 °C. NMR: C_5H 4,61 d; C_6H g 41 % 6 s; C_9H 7,88 s; ppm v tomto pořadí.

Příklad 2

7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-5-(3-trifluormethylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1) 7-hydroxy-3-methyl-5-(3-trifluormethylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Tato látka byla připravena analogicky jako látka ve způsobu 1), příklad 1. Výtěžek 2,5 g (81 hmotn. %).

NMR: C_5H 4,25 dd; C_6H 5 dd; C_8H 6,5 dd; C_9H 7,0; ppm v tomto pořadí.

Tato sloučenina byla použita pro následující krok bez dalšího čištění.

2) 7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-(3-trifluormethylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Tato látka byla připravena analogicky jako látka ve způsobu 2), příklad 1. Výtěžek 0,4 g (14 hmotn. %).

Teplota tání 205 až 210 °C. NMR: C_5H 5,08 d; C_6H 6,5 s; C_9H 7,88; ppm v tomto pořadí.

Příklad 3

7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-5-(2-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1) 1g 7-hydroxy-3-methyl-5-(2-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno ve směsi kyseliny octové (5 ml) a acetanhydridu (5 ml). K této směsi byla přidána dýmavá kyselina dusičná a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. K reakční směsi byl přidán drcený led a poté byl pomalu přidáván roztok hydroxidu sodného (6 mol/dm^3) až do pH 7,5. Směs byla extrahována ethylacetatem, smíšená organická vrstva byla usušena a odpařena za vzniku tuhé látky, která byla vyčištěna sloupcovou chromatografií (silikagel: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Výtěžek: 300 mg (27 hmotn. %).

NMR: C_5H 4,58 d; C_6H 6,11 s; C_9H 7,64 s; ppm v tomto pořadí.

Tato sloučenina byla přímo využita pro následující krok.

2) 300 mg 7-methoxy-3-methyl-8-nitro-5-(2'-methylfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno v methanolu a ochlazeno na -70 °C. Pomalu byl přidáván 1 g BBr₃, směs byla míchána po dobu 1 hodiny při -70 °C a míchání pak pokračovalo další hodinu. Byl pomalu přidáván methanol, aby se odstranil přebytek BBr₃ a pak byla směs odpařena do sucha. Surový materiál byl vyčištěn sloupcovou chromatografií (silikagel: CH₂Cl₂/ CH₃OH 98/2) za vzniku 110 mg požadované sloučeniny.

Teplota tání 59 až 61 °C. NMR: C₅H 5,10 d; C₆H 6,20 s; C₉H 8,05 s; ppm v tomto pořadí

Příklad 4

(+)-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1) 6,55 g (+)-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu a 0,020 mol (+)-5-(7-benzofuranyl)-8-chlor-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno v 1M hydroxidu sodném (100 ml, 0,100 mol) a ve vodě (100 ml). Bylo přidáno 10% palladium na uhlíku (3,0 g) a výsledná suspenze byla míchána ve vodíkové atmosféře při 20 °C a tlaku 100 000 Pa po dobu 5 dní. Reakční směs byla zfiltrována a filtrační koláč byl důkladně promyt 0,3M kyselinou chlorovodíkovou (70 ml) a methanolem (135 ml). pH smíšeného filtrátu a výplachů bylo upraveno na 8,0 a výsledná suspenze byla zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt směsí voda/ methanol (1/1) a usušen ve vakuu za vzniku 3,45 g (tj. 76 hmotn. % teoretického výtěžku) požadované sloučeniny ve formě bílých krystalů.

Teplota tání 227 až 230 °C.

2) 3,0 g (3,03 mmol) (+)-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu bylo rozpuštěno při 10 °C ve směsi dichlormethanu (25 ml) a kyseliny octové (75 ml) a byla přidána dýmavá kyselina dusičná (0,5 ml). Reakční směs byla míchána při 10 až 15 °C po dobu 2 hodin. Pak byla reakční směs odpařena na 20 ml, zředěna vodou (100 ml) a pH bylo upraveno na 8,5. Vodná fáze byla dvakrát extrahována

dichlormethanem. Smíšené organické fáze byly usušeny a odpařeny za vzniku 2,1 g surového produktu. Vyčištění sloupcovou chromatografií (dichlormethan/ methanol 9/1) dalo vznik 1,9 g (+)-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu ve formě bílých krystalů.

Teplota tání 122 až 123 °C.

Vypočítáno:	67,0 % C	5,9 % H	8,2 % N
Naměřeno:	66,8 % C	6,1 % H	8,1 % N

Příklad 5

7-hydroxy-5-(5-indanyl)-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1) 7-hydroxy-5-(5-indanyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin byl připraven analogicky jako v bodu 1), příklad 1. Výtěžek 1,05 g (92 hmotn. %).

Teplota tání 213 až 222 °C. NMR: C₅H 4,6 d; C₆H 5,65 d; C₈H 6,4 dd; C₉H 6,9 d; ppm v tomto pořadí.

2) 7-hydroxy-5-(5-indanyl)-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin byl připraven analogicky jako v bodu 2), příklad 1. Výtěžek 0,45 g (39 hmotn. %).

Teplota tání 58 až 63 °C. NMR: C₅H 4,66 d; C₆H 6,06 s; C₉H 7,8 s; ppm v tomto pořadí.

Vypočítáno:	70,99 % C	6,55 % H	7,67 % N
Naměřeno:	70,43 % C	6,94 % H	7,77 % N

Příklad 6

trans-[6,7,7a,8,9,13b]-hexahydro-2-hydroxy-7-methyl-3-nitro-5H-benzo[d]nafto[2,1b]azepin

Trans-[6,7,7a,8,9,13b]-hexahydro-2-hydroxy-7-methyl-5H-benzo[d]nafto[2,1b]azepin (642 mg) byl rozpuštěn ve směsi 40 ml kyseliny octové a 4 ml vody, ochlazen na 5 °C a ponechán reagovat s 0,5 ml koncentrované kyseliny dusičné. Po 1 hodině byla reakční směs

zneutralizována na pH 7,8. Sebraná sraženina byla vyčištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; THF + 1% TEA) za vzniku 95 mg (15 hmotn. % teoretického výtěžku).

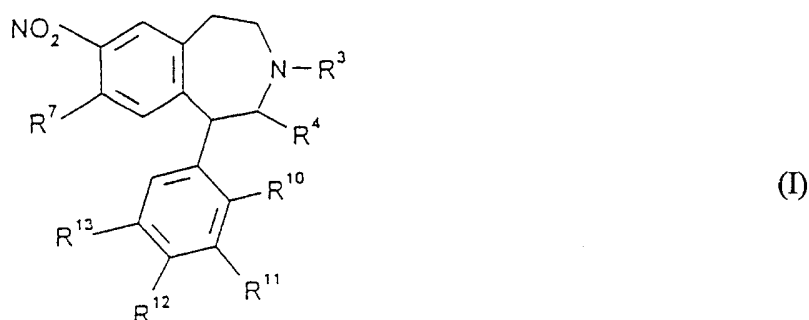
Teplota tání 115 až 120 °C. NMR: C₁H 6,06 s; C₄H 7,8 s; C_{13b}H 4,75 d; ppm v tomto pořadí.

Průmyslová využitelnost

Vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí k léčbě pacientů trpících poruchami spánku a/ nebo potížemi se spánkem. Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny podle vynálezu lze použít jak v humánním, tak ve veterinárním lékařství. Jejich výhoda oproti běžně používaným přípravkům spočívá především v tom, že sloučeniny podle vynálezu mají poměrně krátký poločas života, takže při podání před spaním se ráno již v těle nevyskytují.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučenin obecného vzorce I



kde R^3 je vodík, alkyl C_{1-4} nebo cykloalkyl C_{3-7} , R^4 je vodík, nebo tvoří spolu s R^{10} můstek spojující polohy, k nimž jsou substituenty R^4 a R^{10} připojeny, přičemž tento můstek je vybrán ze skupiny obsahující $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$ a pokud můstek obsahuje heteroatom, k benzazepinovému jádru je vždy připojen uhlíkovým atomem

R^7 je hydroxyskupina nebo alkoxykupina C_{1-4}

R^{10} , R^{11} , R^{12} znamenají nezávisle na sobě vodík, trifluormethyl, halogen nebo přímý či větvený alkyl C_{1-4} , nebo R^{10} spolu s R^4 tvoří můstek popsany ve spojitosti s definicí R^4 , nebo tvoří můstek R^{10} spolu s R^{11} , nebo tvoří můstek R^{11} spolu s R^{12} , přičemž tento můstek je v obou případech vybrán ze skupiny obsahující $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$

R^{13} je vodík, halogen nebo alkyl C_{1-4}

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického přípravku k léčbě nebo prevenci poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem.

2. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, kde porucha spánku je nespavost.
3. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2, kde R^3 v použité sloučenině je alkyl C_{1-4} , R^4 je vodík, nebo R^4 spolu s R^{10} tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující $-CH_2-CH_2-$ a $-CH=CH-$, R^7 je hydroxyskupina, R^{10} , R^{11} , R^{12} znamenají nezávisle na sobě vodík, halogen, trifluormethyl nebo methyl, nebo R^{10} spolu s R^{11} tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ a

- CH₂-CH=CH-, nebo R¹¹ spolu s R¹² tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -O-CH₂-CH₂-, -O-CH=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂- a -CH₂-CH=CH-, R¹³ je vodík.
4. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R³ je alkyl C₁₋₄.
 5. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 4, kde R³ je methyl.
 6. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde R⁴ je vodík.
 7. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde R⁴ spolu s R¹⁰ tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -CH₂-CH₂- a -CH=CH-.
 8. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde R⁷ je hydroxyskupina.
 9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde R¹⁰, R¹¹, R¹² znamenají nezávisle na sobě vodík, halogen, methyl nebo trifluormethyl.
 10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde R¹⁰ spolu s R¹¹ tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -O-CH₂-CH₂- a -O-CH=CH-.
 11. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde R¹⁰ spolu s R¹¹ tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CH₂-CH=CH-.
 12. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, kde R¹¹ spolu s R¹² tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -O-CH₂-CH₂- nebo -O-CH=CH-.
 13. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, kde R¹¹ spolu s R¹² tvoří můstek vybraný ze skupiny obsahující -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CH₂-CH=CH-.
 14. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, kde R¹³ je vodík.
 15. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, kde tato sloučenina je (+)-5-[7-(2,3-dihydrobenzofuranyl)]-7-hydroxy-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin.
 16. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, kde tato sloučenina je v podobě vhodné pro perorální podání.
 17. Použití sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, kde tato sloučenina je podána jako dávka v množství 0,01 mg až 100 g na pacienta na den, s výhodou v množství 1 až 1000 mg na pacienta na den, zvláště pak v množství 10 až 100 mg na pacienta na den.

18. Způsob léčby nebo prevence poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pacientovi je podáváno klinicky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, kterou lze použít podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, nebo její farmaceuticky přijatelné soli v dostatečném množství pro léčbu poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem.
19. Způsob léčby nebo prevence poruch spánku a/ nebo potíží se spánkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání klinicky účinného množství farmaceuticky přijatelných přípravků podle kteréhokoliv z nároků 1 až 18 pacientovi s potřebou této léčby.