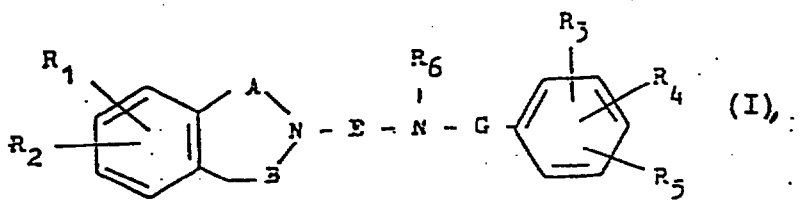
Beschreibung

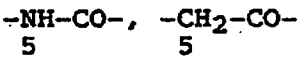
In der EP-B-0.065.229 wird die Verbindung der Formel



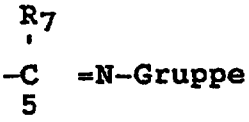
(I),

in der

A eine $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-,



oder



in der R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und B die Methylen- oder Carbonylgruppe oder

A die -CO-CO-Gruppe und B die Methylengruppe,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substitutierte Ethylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, eine durch eine Hydroxygruppe in 2-Stellung substituierte n-Propylengruppe oder eine durch eine Hydroxygruppe in 2- oder 3-Stellung substituierte n-Butylengruppe,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen- oder Ethylengruppe,

R_1 und R_2, die gleich oder verschieden sein können, Hydroxygruppen, Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppen, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder einer der Reste R_1 oder R_2 auch ein Wasserstoffatom oder R_1 zusammen mit R_2 eine Alkylendioxy-gruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R_3 und R_4, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome, Hydroxygruppen, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl- oder Cyangruppen oder einer der Reste R_3 oder R_4 auch eine Nitrogruppe oder R_3 zusammen mit R_4 eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R_5 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder Bis(alkoxycarbonyl)aminogruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine durch eine Trifluormethylgruppe substitutierte Methylamino- oder Ethylaminogruppe, und

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenylalkyl, Alkanoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, beschrieben, wobei festgestellt wird, daß dieser Verbindung und deren Säureadditionssalzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften zukommen, z.B. eine lang anhaltende herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O_2-Bedarfs des Herzens.

Diese Verbindungen wurden daher als neuartige Substanzen entwickelt, welche die Herzfrequenz über einen direkten Angriff am Sinusknoten senken. Hierdurch kommen den Substanzen antiischämische Eigenschaften zu, d.h. neben einer Senkung des myokardialen Energieverbrauches durch die Herzfrequenz wird gleichzeitig das Sauerstoffangebot über eine Verlängerung der Diastole erhöht. pharmakologischen Untersu-

chungen zufolge beeinflussen die Substanzen weder die Inotropie noch den Blutdruck oder die AV-Überleitung. Tierexperimentell konnte ein zusätzlicher sog. myokardprotektiver Effekt nachgewiesen werden. Somit erscheinen die Substanzen geeignet für die Therapie der stabilen koronären Herzkrankheit.

Lillie et al. stellen in dem Journal of Cardiavascular pharmacology of 1986, 8(4), p.971-7 eine Untersuchung der bradycardischen Wirkung von UL-FS 59 an isolierten Meerschweinchenarterien dar. Sie führen aus, daß UL-FS 49 spezifisch den Herzschlag reduziert, nicht aber die Kontratilität während der Stimulation der β-Adrenoceptoren und weiter, daß UL-FS 49 ziemlich stark den spezifischen Bradikardiken Alinidine und Falipamil ähneln.

Guth et al. stellen im European Heart Journal (1987), 8 (Suppl. L), S. 53-59, die günstige Mitwirkung von UL-FS 49 in der Behandlung von belastungsinduzierter Myokardischämie dar.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säure, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Vorzugsweise verwendet man 1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-3-[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl] methyl]amino]propyl]-2H-3-benzazepin-2-on und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, insbesondere deren Hydrochlorid, das im folgenden als UL-FS 49 CL bezeichnet wird.

Es wird eine Tagesdosis von zweimal täglich 0.015 bis 0.2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.0175 mg/kg bis 0.175 mg/kg Körpergewicht erwartet, z.B. zwischen 1.25 und 7.5 mg/ Mensch oral zweimal täglich bewegen. Die genaue Dosis wird offensichtlich vom Zustand des Patienten und der entsprechenden Prognose der Krankheit abhängen und könnte von der oben angegeben Dosierung abweichen.

Zur medizinischen Anwendung läßt sich das Arzneimittel mit Hilfe von üblichen galenischen Hilfsstoffen wie z.B. Milchzucker, Mannit, Rohrzucker, mikrokristalline Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrollidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in den üblichen Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen herstellen.

Die Wirkung der Verbindungen wurde wie folgt festgestellt.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfung des antianginösen Effekts von UL-FS 49 CL bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden insgesamt 60 Patienten in einer Studie aufgenommen. Alle Patienten waren bei Studienbeginn unbehandelt. In der 1. Woche (Tag -7 bis Tag -1) erhielten alle 60 Patienten Placebo. Während den darauffolgenden 4 Wochen wurden die 60 Patienten in 3 Gruppen zu je 20 Patienten eingeteilt. Die 1. Gruppe erhielt während dieser Zeit weiterhin Placebo. Die 2. Gruppe 2x 2.5 mg des Wirkstoffs und die 3. Gruppe 2x 7.5 mg des Wirkstoffs oral täglich (siehe Abb. 1).

An den Tagen -7, +1 und +28 wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Klinische Untersuchung, Labor sowie EKG, Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe und unter Belastung.

In einer Zwischenauswertung waren die vollständigen Daten von 48 Patienten verwendbar. Neben der Senkung der Herzfrequenz und Erhöhung der Belastungsdauer konnte überraschenderweise eine deutliche Blutdrucksenkung festgestellt werden. Die nachfolgenden Daten beziehen sich jeweils auf die Zeitpunkte 2 Stunden nach Applikation.

In der Placebo-Gruppe (n=17) blieben sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck praktisch unverändert (Tab. 1, 2 und Abb. 2, 3). In der 2.5-mg-Gruppe (n=15) fiel der systolische Blutdruck von 157 ± 10 mm Hg (Tag -7) auf 142 ± 16 mm Hg (Tag +28) mit $p<0.001$ (Tab. 1, Abb. 2). Im gleichen Zeitraum fiel der diastolische Blutdruck von 95 ± 8 mm Hg auf 86 ± 6 mm Hg mit ebenfalls $p<0.001$ (Tab. 2, Abb. 3). In der 7.5-mg-Gruppe (n=16) wurde der systolische Blutdruck von 154 ± 14 mm HG (Tag -7) auf 137 ± 13 mm Hg (Tag +28) mit $p<0.001$ gesenkt (Tab. 1, Abb. 2). Der diastolische Blutdruck reduzierte sich in dieser Behandlungsgruppe von 93 ± 8 mm Hg auf 86 ±6 mm Hg mit $p<0.01$ (Tab. 2, Abb. 3).

Weder pharmakologisch noch klinisch-pharmakologisch wurden bisher blutdrucksenkende Effekte von UL-FS 49 CL und deren Säureadditionssalzen beschrieben. Physiologisch gesehen ist bei einer Senkung der Herzfrequenz, wenn überhaupt, dann mit einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes und gleichzeitig geringer Absenkung des diastolischen Blutdruckes zu rechnen. Der arterielle Mitteldruck müßte hierbei jedoch unverändert bleiben.

In der vorliegenden Studie konnte eindeutig ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Abfall von systolischem und diastolischem Blutdruck nachgewiesen werden.

Auf Grund dieser neuen Befunde eignen sich die vorliegenden Verbindungen, insbesondere UL-FS 49 CL, zur Behandlung der Herzinsuffizienz.

Akute Toxizität.

Die akute Toxizität von UL-FS 49 CL wurde an Mäusen, Ratten und Kaninchen nach den üblichen Methoden bestimmt. Aus dem Prozentsatz der Tiere, die nach den verschiedenen Dosen innerhalb von 14 Tagen verstarben, wurde nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther., 96, 99 (1949)) die LD_{50} berechnet.

Tierart	LD_{50} mg/kg	
	oral	parenteral
Maus	1.350	i.v. 89
Ratte	479	-
Kaninchen	-	i.v. 45

BEISPIEL 1

Filmtabletten zu 1,25 mg

A. Tablettenkern:

Zusammensetzung:

(01) UL-FS 49 CL	1.25 mg
(02) Lactose x H_2O	30.00 mg
(03) Maisstärke	16.00 mg
(04) Kollidon 25	2.50 mg
(05) Magnesiumstearat	0.25 mg
	50.00 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit 5 mg (02) gründlich verrieben. Die Verreibung wird mit (03) und dem Rest von (02) gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (04) gleichmässig befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb von 1,5 mm Maschenweite gegeben, in einem Umluftschrank getrocknet, erneut gesiebt (1.0 mm Maschenweite) und mit (05) vermischt. Aus dieser Mischung werden bikonvex gewölbte Tabletten von 5 mm Durchmesser und 50 mg Gewicht auf einer Tablettiermaschine hergestellt.

B. Filmüberzug

Zusammensetzung:

(01)	Hydroxypropylmethylcellulose	1.5 mg
(02)	Polyethylenglykol 6000	0.3 mg

Herstellung:

Die Filmbestandteile (01) und (02) werden in Wasser gelöst und mit Hilfe einer Zweistoffdüse auf die Tablettenkerne aufgesprüht.

Beschreibung einer Filmtablette

Aussehen:	weiß, rund, bikonvex
Durchmesser:	ca. 5.1 mm
Gewicht:	ca. 51.8 mg

BEISPIEL 2

Drageés zu 1,25 mg

A. Drageékern

vgl. Beispiel 1 A.

B. Drageéüberzug

Erfolgt in üblicher Weise mit einer zuckerhaltigen Dragiersuspension in einem gebräuchlichen Dragierkessel.

Beschreibung eines Drageés

Aussehen:	weiß, rund, bikonvex
Durchmesser:	ca. 6 mm
Gewicht:	ca. 70 mg

BEISPIEL 3

Kapsel mit 7.5 mg UL-FS 49 CL

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

UL-FS 49 CL	7.5000 mg
Maisstärke getr.	85.7500 mg
Lactose x $1H_2O$	85.7500 mg
Magnesiumstearat	1.0000 mg
	180.0000 mg

Kapselhülle:

Hartgelatine-Kapseln Nr. 3	
lederfarben	50.0000 mg
	230.0000 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Maisstärke und Lactose werden gemischt, mit Granulierflüssigkeit (Ethanol/Wasser 1+1 G/G) durchfeuchtet und gesiebt.

Nach Trocknung bei 50°C wird das Granulat nochmals gesiebt und anschließend Magnesiumstearat zugegeben.

Das komplette Kapselgranulat wird homogen gemischt und auf einer geeigneten Kapselmaschine in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

BEISPIEL 4

Ampullen mit 5 mg UL-FS 49 CL

Zusammensetzung:		mg/5 ml
UL-FS 49 CL		5.000 mg
Citronensäure x H_2O		2.000 mg
1N NaOH ad pH 6.0	ca.	0.025 ml
NaCl		46.500 mg
H_2O f. Injektionszwecke	ad	5.000 ml

Herstellungsverfahren:

In Wasser für Injektionszwecke werden Citronensäure, Wirkstoff und Natriumchlorid bei Raumtemperatur gelöst. In 1N NaOH wird auf pH 6 eingestellt und mit Wasser für Injektionszwecke auf das Ansatzgewicht aufgefüllt. Nach Sterilfiltration wird die Lösung in Spießampullen abgefüllt. Die gefüllten Ampullen werden 20 Minuten bei 121°C autoklaviert.

BEISPIEL 5

Suppositorien mit 10 mg UL-FS 49 CL

Zusammensetzung:

UL-FS 49 CL	0.010 g
Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und Witepsol W 45)	1.690 g
	1.700 g

Herstellungsverfahren:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.
Ein Zäpfchen zu 1.7 g enthält 10 mg UL-FS 49 CL.

BEISPIEL 6

Tropfenlösung, enthaltend 5 mg/l ml/20 Tropfen UL-FS 49 CL

Zusammensetzung:

UL-FS 49 CL		0.50 g
Hydroxyethylcellulose		0.15 g
Weinsäure		0.10 g
Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz		30.00 g
Glycerin		10.00 g
Benzoesäure		0.15 g
Dest. Wasser	ad	100.00 ml

Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoesäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung der Lösung unter Rühren evakuiert.
1 ml, entsprechend 20 Tropfen der Tropfenlösung, enthalten 5,0 mg UL-FS 49 CL.

BEISPIEL 7

Saft mit 2.5 mg UL-EFS 49 CL / 5 ml

Zusammensetzung:

UL-FS 49 CL		0.05 g
Carboxymethylcellulose		0.10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0.05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0.03 g
Saccarose		10.00 g
Glycerin		5.00 g
Sorbitlösung 70 %		20.00 g
Aroma		0.30 g
Wasser, dest.	ad	100.00 ml

Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und gelöst. Nach Zugabe und Lösung der Saccarose, der Sorbitlösung und

des Aromas wird der Saft zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.
5 ml Saft enthalten 2,5 mg UL-FS 49 Cl.

Tabelle 1

Blutdruck systolisch

	Placebo	2 x 2,5 mg UL-FS 49 CL	2 x 7,5 mg UL-FS 49 CL
Tag - 7	148 ± 18	157 ± 10	154 ± 14
Tag + 1	147 ± 13	145 ± 18	146 ± 16
Tag + 28	150 ± 14	142 ± 16	137 ± 13

Tabelle 2

Blutdruck diastolisch

	Placebo	2 x 2,5 mg UL-FS 49 CL	2 x 7,5 mg UL-FS 49 CL
Tag - 7	91 ± 7	95 ± 8	93 ± 8
Tag + 1	90 ± 7	90 ± 6	91 ± 7
Tag + 28	89 ± 8	86 ± 6	86 ± 6

Patentansprüche

1. Die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel

des Aromas wird der Saft zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.
5 ml Saft enthalten 2,5 mg UL-FS 49 Cl.

Tabelle 1

Blutdruck systolisch

	Placebo	2 x 2,5 mg UL-FS 49 CL	2 x 7,5 mg UL-FS 49 CL
Tag - 7	148 ± 18	157 ± 10	154 ± 14
Tag + 1	147 ± 13	145 ± 18	146 ± 16
Tag + 28	150 ± 14	142 ± 16	137 ± 13

Tabelle 2

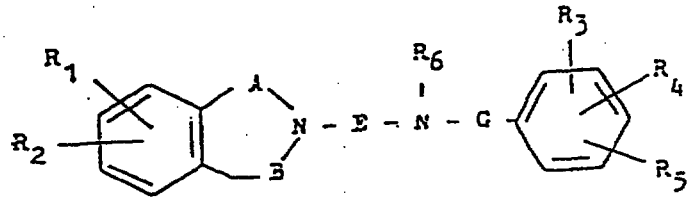
Blutdruck diastolisch

	Placebo	2 x 2,5 mg UL-FS 49 CL	2 x 7,5 mg UL-FS 49 CL
Tag - 7	91 ± 7	95 ± 8	93 ± 8
Tag + 1	90 ± 7	90 ± 6	91 ± 7
Tag + 28	89 ± 8	86 ± 6	86 ± 6

Patentansprüche

1. Die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel

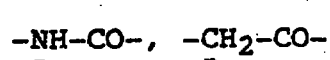
* C L M S *



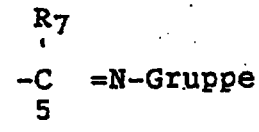
(I),

in der

A eine $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-,



oder



in der R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und B die Methylen- oder Carbonylgruppe oder

A die -CO-CO-Gruppe und B die Methylengruppe,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substitutierte Ethylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, eine durch eine Hydroxygruppe in 2-Stellung substituierte n-Propylengruppe oder eine durch eine Hydroxygruppe in 2- oder 3-Stellung substituierte n-Butylengruppe,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen- oder Ethylengruppe,

R_1 und R_2, die gleich oder verschieden sein können, Hydroxygruppen, Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppen, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder einer der Reste R_1 oder R_2 auch ein Wasserstoffatom oder R_1 zusammen mit R_2 eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R_3 und R_4, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Halogenatome, Hydroxygruppen, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl- oder Cyangruppen oder einer der Reste R_3 oder R_4 auch eine Nitrogruppe oder R_3 zusammen mit R_4 eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder Bis(alkoxycarbonyl) aminogruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine durch eine Trifluormethylgruppe substitutierte Methylamino- oder Ethylaminogruppe, und

R_5 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenylalkyl, Alkanoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren Säureadditionssalzen, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

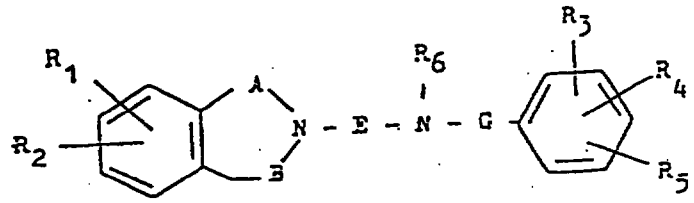
2. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-3-[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methyl]amino]propyl]-2H-3-benzazepin-2-on oder eine seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze verwendet.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Säureadditionssalz das Hydrogenchlorid verwendet wird.

* C L M S *

Claims

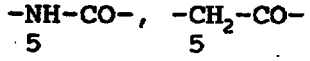
1. The use of a compound of general formula



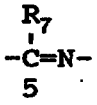
(I),

wherein

A represents a $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-,



or



group wherein R_7 represents an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, and B represents a methylene or carbonyl group or

A represents a -CO-CO- group and B represents a methylene group,

E represents an ethylene, n-propylene or n-butylene group optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, an n-propylene group substituted by a hydroxy group in the 2-position or an n-butylene group substituted by a hydroxy group in the 2- or 3-position,

G represents a methylene or ethylene group optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

R_1 and R_2, which may be identical or different, represent hydroxy groups, alkyl, alkoxy or phenylalkoxy groups in which the alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or one of the groups R_1 or R_2 may also represent a hydrogen atom or R_1 together with R_2 represents an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_3 and R_4, which may be identical or different, represent hydrogen or halogen atoms, hydroxy groups, alkyl or alkoxy groups each having 1 to 4 carbon atoms, trifluoromethyl or cyano groups or one of the groups R_3 or R_4 may also represent a nitro group or R_3 together with R_4 represents an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_5 represents a hydrogen atom, an alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, alkoxycarbonylamino or bis(alkoxycarbonyl)amino group wherein the alkyl part may contain from 1 to 3 carbon atoms, or a methylamino or ethylamino group substituted by a trifluoromethyl group, and

R_6 represents a hydrogen atom, an alkyl, phenylalkyl, alkanoyl or alkoxycarbonyl group in which the alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or an alkylene group with 3 to 5 carbon atoms,

and the acid addition salts thereof, particularly the physiologically acceptable acid addition salts thereof with inorganic or organic acids, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of cardiac insufficiency.

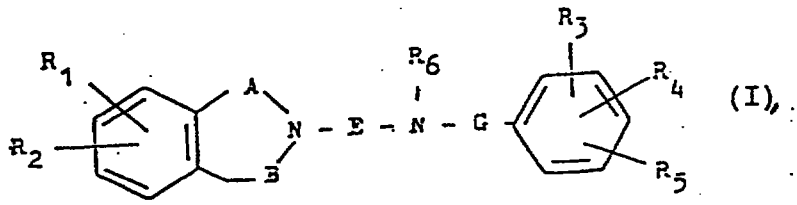
2. The use as claimed in claim 1, characterised in that 1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-3-[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]methyl]amino]propyl]-2H-3-benzazepin-2-one or one of the physiologically acceptable acid addition salts thereof is used.

3. The use as claimed in claim 2, characterised in that the hydrochloride is used as the acid addition salt.

* C L M S *

Revendications

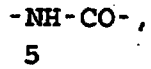
1. Utilisation d'un composé de formule générale

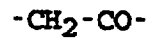


(I),

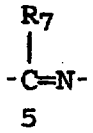
dans laquelle

A représente un groupe $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-,





ou



où R_7 représente un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, et B représente le groupe méthylène ou carbonyle ou

A représente le groupe -CO-CO- et B représente le groupe méthylène,

E représente un groupe éthylène, n-propylène ou n-butylène éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe n-propylène substitué par un groupe hydroxyle en position 2 ou un groupe n-butylène substitué par un groupe hydroxyle en position 2 ou 3,

G représente un groupe méthylène ou éthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

R_1 et R_2, qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes hydroxyle, alkyle, alcoxy ou phénylalcoxy dans lesquels la partie alkyle peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone, ou bien l'un des restes R_1 et R_2 peut aussi représenter un atome d'hydrogène ou bien R_1 représente avec R_2 un groupe alkylènedioxy de 1 ou 2 atomes de carbone,

R_3 et R_4, qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes hydroxyle, des groupes alkyle ou alcoxy contenant chacun 1 à 4 atomes de carbone, des groupes trifluorométhyle ou cyano ou bien l'un des restes R_3 et R_4 représente aussi un groupe nitro ou bien R_3 représente avec R_4 un groupe alkylènedioxy de 1 ou 2 atomes de carbone,

R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alcanoylamino, alcoxycarbonylamino ou bis(alcoxycarbonyl)amino, dans lesquels la partie alkyle peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone, ou bien un groupe méthylamino ou éthylamino substitué par un groupe trifluorométhyle, et

R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, phénylalkyle, alcanoyle ou alcoxycarbonyle, dans lesquels la partie alkyle peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone, ou bien un groupe alkylène de 3 à 5 atomes de carbone, et de ses sels d'addition d'acide, en particulier de ses sels d'addition d'acide acceptables du point de vue physiologique avec des acides inorganiques ou organiques, pour l'obtention d'une préparation pharmaceutique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

* C L M S *

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'on utilise la 1,3,4,5-tétrahydro-7,8-diméthoxy-3-[3-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]méthyl]amino]propyl]-2H-3-benzazépine-2-one ou l'un de ses sels d'addition d'acide acceptables du point de vue physiologique.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'on utilise comme sel d'addition d'acide le chlorhydrate.

* C L M S *