

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 580**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/JP2015/070488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16017448**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15826775 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3176164**

54 Título: **Isómero óptico de derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina, y composición farmacéutica preparada usando el mismo**

30 Prioridad:

30.07.2014 JP 2014155068

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2020

73 Titular/es:

**AETAS PHARMA CO. LTD. (50.0%)
7 Kandaogawamachi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-0052, JP y
KANEKO, NOBORU (50.0%)**

72 Inventor/es:

KANEKO, NOBORU

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 750 580 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Isómero óptico de derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina, y composición farmacéutica preparada usando el mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un isómero óptico de un derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representado por la fórmula [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que usa el isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la técnica

La arritmia se clasifica en arritmia por bradicardia y arritmia por taquicardia. La arritmia por taquicardia se clasifica además en arritmia auricular y arritmia ventricular dependiendo del sitio de inicio. La arritmia por taquicardia auricular incluye fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole auricular. La arritmia por taquicardia ventricular incluye fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquicardia ventricular y extrasístole ventricular.

Para el tratamiento y la profilaxis de esas arritmias por taquicardia se han usado agentes antiarrítmicos.

En la actualidad, para la clasificación de los agentes antiarrítmicos, se usa la clasificación de Vaughan Williams o la clasificación de Sicilian Gambit en la que los agentes antiarrítmicos se clasifican en función de sus receptores o moléculas diana.

Los agentes de Clase I en la clasificación de Vaughan-Williams corresponden a bloqueadores de canales de Na, que disminuyen la tasa máxima de aumento del potencial de acción. Los agentes de clase I se dividen en tres subgrupos, es decir, agentes de clase Ia que pueden extender la duración del potencial de acción e incluyen quinidina, procainamida y disopiramida, agentes de clase Ib que pueden acortar la duración del potencial de acción e incluyen lidocaína y agentes de clase Ic que son bloqueadores de canales de Na para extender el periodo refractario al disminuir la tasa máxima de aumento del potencial de acción y que incluyen flecainida, propafenona y pilsicainida. Los agentes de clase II son bloqueadores β . Los agentes de clase III son bloqueadores de los canales de K^+ , y al inhibir el canal de K^+ dependiente del potencial, alargan la duración del potencial de acción y extienden el periodo refractario eficaz. Los ejemplos del bloqueador de canales de K^+ incluyen amiodarona, sotalol y nifekalant. Los agentes de clase IV son antagonistas de Ca.

Entre las arritmias por taquicardia, la fibrilación auricular es una arritmia representativa que causa la sístole irregular de una aurícula a 250 a 400 veces por minuto, o incluso a una frecuencia más alta. La fibrilación auricular es el mayor factor de riesgo para causar insuficiencia cardíaca e infarto cerebral cardiogénico, y la conversión de fibrilación auricular a ritmos cardíacos normales y la prevención de la aparición de fibrilación auricular siguen siendo un problema urgente y vital (véanse los documentos de no patente 1 y 2).

Se sabe bien que la fibrilación auricular se produce debido a la hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o similar como un trastorno subyacente. Sin embargo, incluso sin ninguna enfermedad cardíaca orgánica, se puede producir de acuerdo con el envejecimiento. La frecuencia de inicio comienza a aumentar de forma drástica en personas de 60 años, y se sabe que la frecuencia de inicio es casi de un 10 % en personas mayores de 80 años. En Japón, alrededor de 700.000 personas enferman cada año, y el número de pacientes que se enferman en Europa y Estados Unidos es supuestamente de 7.500.000.

Como un agente terapéutico para la fibrilación auricular, se usa una preparación farmacéutica seleccionada entre la Clase Ia, Clase Ic y Clase III. Sin embargo, el problema de esas preparaciones farmacéuticas es que la tasa de detención de la fibrilación auricular para recuperar el ritmo sinusal de la fibrilación auricular es tan baja como de un 30 a un 40 %. Además, las preparaciones farmacéuticas seleccionadas entre la Clase Ia y Clase Ic disminuyen la frecuencia cardíaca y la presión arterial para deteriorar la función cardíaca. Además, las preparaciones farmacéuticas seleccionadas entre la Clase Ia, Clase Ic y Clase III amplían el periodo refractario eficaz del ventrículo y causan arritmia mortal como Torsades de Pointes (taquicardia ventricular) o fibrilación ventricular. De acuerdo con un estudio clínico CAST a gran escala, se descubrió que, en comparación con un placebo, las preparaciones farmacéuticas de Clase Ic aumentan la mortalidad en un paciente con arritmia después de un infarto de miocardio (véase el Documento de no patente 3) y el uso de preparaciones farmacéuticas de ese tipo está prohibido para la arritmia de un paciente con cardiopatía isquémica.

Como se ha descrito anteriormente, la acción de reducir la frecuencia cardíaca o la presión arterial, inhibir la contracción o relajación miocárdica, o el potencial proarrítmico mortal de los agentes antiarrítmicos sigue siendo un gran problema de la terapia farmacológica para la fibrilación auricular.

Un episodio de fibrilación auricular limita la entrada de sangre desde una aurícula a un ventrículo, y a continuación

produce un deterioro de la función cardiaca. Como tal, a menudo se produce una insuficiencia cardiaca. Además, un episodio de fibrilación auricular a menudo se basa en una insuficiencia cardiaca como un trastorno subyacente y el agente terapéutico en sí mismo puede causar una insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, la aplicación de la terapia farmacológica es muy difícil para un paciente con fibrilación auricular que muestra una función cardiaca disminuida.

En particular, en el caso de un tratamiento de arritmia causada por fibrilación auricular, todavía no se ha desarrollado un agente farmacéutico que muestre una acción potente sobre una aurícula sin mostrar ningún efecto sobre un ventrículo. Por lo tanto, incluso si se desea extender ampliar el periodo refractario eficaz auricular, también se ve afectado un ventrículo, de modo que también se extiende el periodo refractario efectivo ventricular. Por tales razones, un agente terapéutico más potente para la arritmia causada por la fibrilación auricular tiene un mayor potencial proarrítmico como la fibrilación ventricular como efecto secundario. Por lo tanto, en este momento no se descubre un agente farmacéutico que sea útil para fijar la fibrilación auricular a NSR (ritmo sinusal normal) con una alta selectividad y certeza sin presentar ningún efecto sobre la función cardiaca y sin potencial proarrítmico.

Como agentes profilácticos o terapéuticos para la fibrilación auricular o arritmia en células auriculares, se de información de los compuestos de diazepina que tienen una acción de bloqueo selectivo del canal de K^+ auricular (véase el documento de Patente 1), antagonistas del receptor 5-HT₄ (véanse los documentos de Patente 2 y 3), inhibidores de p38 (véase el documento de Patente 4), y docosahexaenoato de pantenilo (véase el documento de Patente 5). Además, el inventor de la presente invención informó que 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il) propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina tiene una acción inhibitoria en la KD (muerte celular cinética) del miocardio y es eficaz para la necrosis miocárdica o el infarto agudo de miocardio sin estar acompañado por un efecto cardiodepresivo (véanse los documentos de Patente 6 y 7).

Sin embargo, aunque se ha descrito que todas esas sustancias tienen una excelente acción auricular antifibrilación como el efecto de recuperar el ritmo sinusal normal o alargar el periodo refractario auricular eficaz, no hay una descripción sobre el efecto de supresión del potencial proarrítmico, que es un efecto secundario de los agentes antiarrítmicos.

Hay muchos informes sobre la 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y un derivado de la misma (véanse los documentos de patente 6 y 7). Por ejemplo, se ha informado que el compuesto tiene una acción de estimular el efecto de los agentes carcinostáticos (véase el Documento de Patente 8) o una acción de inhibir la pérdida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico mediante la mejora y/o estabilización de la función del receptor de rianodina (véase el Documento de Patente 9), o el compuesto es útil como acelerador de la relajación muscular, un agente terapéutico para la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, un agente terapéutico para la angina de pecho, un agente terapéutico para el edema pulmonar agudo, un mejorador de la sangre para el sistema de microcirculación, un agente terapéutico para la hipertensión, un agente terapéutico para la taquicardia ventricular y un agente terapéutico para la Torsade de pointes (véase el Documento de Patente 10).

Recientemente se ha descubierto que el 1-óxido de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il) propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (véase el Documento de Patente 11), que ha sido desarrollado por el inventor de la presente invención, también es útil como agente terapéutico o profiláctico para el trastorno de relajación del miocardio que se observa en la arritmia auricular, así como en la insuficiencia cardiaca o presión arterial alta, disfunción diastólica, angina de pecho o infarto de miocardio, enfermedad hipertensiva o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y arritmia ventricular. Sin embargo, la acción selectiva sobre la arritmia auricular, en particular la fibrilación auricular, no está confirmada. En cambio, como se ha confirmado una fuerte acción sobre el ventrículo, se espera que el potencial proarrítmico no se pueda evitar cuando el compuesto se usa para el tratamiento de la fibrilación auricular, por ejemplo.

El Documento de Patente 12 se refiere a métodos de tratamiento y prevención de arritmias cardiacas y otros trastornos cardiacos usando 4-[3-{1-(4-bencil) piperidinil} propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina o una sal, éster o amida de la misma farmacéuticamente aceptable.

Como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado que las preparaciones farmacéuticas convencionales sugeridas como agentes terapéuticos para la fibrilación auricular o la arritmia auricular, incluyendo el derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina, tienen una alta eficacia en términos de una acción antifibrilación auricular. Sin embargo, hay muchos casos en los que se muestra la acción más alta en un ventrículo en comparación con la eficacia para la fibrilación auricular, y por lo tanto se produce un problema en el que el potencial proarrítmico es insignificante.

De acuerdo con las circunstancias, se desea fuertemente tener una preparación farmacéutica que permita la recuperación de la fibrilación auricular al ritmo sinusal normal y que no tenga potencial proarrítmico.

Listados de Citas

Documento de Patente

Documento de Patente 1: JP 2012-184225 A

Documento de Patente 2: JP 2003-267890 A
 Documento de Patente 3: JP 2007-145869 A
 Documento de Patente 4: JP 2009-513713 A
 Documento de Patente 5: JP 2013-538197 A
 Documento de Patente 6: WO 92/12148 A
 Documento de Patente 7: JP 2000-247889 A
 Documento de Patente 8: JP 2001-31571 A
 Documento de Patente 9: JP 2003-95977 A
 Documento de Patente 10: WO 2005/105793 A1
 Documento de Patente 11: JP 4808825 B2
 Documento de Patente 12: WO 2010/114562 A1

Documento de No Patente

Documento de No Patente 1: Grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Circulatoria Japonesa, Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardíaca, Colegio Japonés de Cardiología, Sociedad Japonesa de Electrocardiología, y Sociedad Japonesa de Arritmia "Guidelines for Drug Treatment of Arrhythmias" (versión revisada, 2009)
 Documento de No Patente 2: Grupo de trabajo conjunto del Colegio Japonés de Cardiología, Sociedad Japonesa de Electrocardiología, y Sociedad Japonesa de Arritmia "Guidelines for (Drug) Treatment of Atrial Fibrillation" (versión revisada, 2013)
 Documento de No Patente 3: Echt DS *et al.*, N Engl. J. Med. 324 (12): 781-788 (1991)

Sumario de la invención

Problemas a resolver con la invención

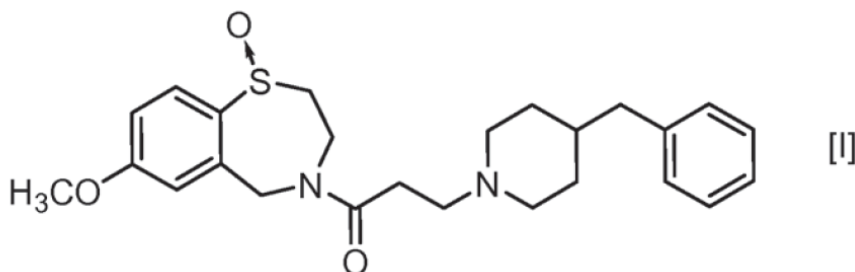
La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene una acción farmacéutica útil como estimulador de la contracción y relajación del miocardio, y una composición farmacéutica usando compuesto que es útil como un agente terapéutico y/o agente profiláctico para un trastorno cardíaco tal como arritmia o insuficiencia cardíaca.

Además la presente invención proporciona una composición farmacéutica que es útil como un agente terapéutico para la fibrilación auricular ya que puede aumentar ligeramente el ritmo cardíaco o la presión sanguínea para mejorar las funciones cardíacas y, en particular, es útil como un agente terapéutico para la arritmia auricular que no causa arritmia ventricular ya que se extiende únicamente al periodo refractario eficaz auricular pero no se extiende al periodo refractario eficaz ventricular.

Medios para resolver los problemas

El inventor de la presente invención ha examinado diversas acciones farmacéuticas del 1-óxido de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina representado por la siguiente fórmula [I].

[Quím. 1]



Además, en el Documento de Patente 11 el inventor informó que el compuesto derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina de fórmula [I] tiene una acción de mejorar la función diastólica del miocardio, una acción de dilatar levemente las arterias coronarias y una propiedad de disminuir levemente la frecuencia cardíaca, y el compuesto también tiene una propiedad de reducir el consumo de oxígeno por los cardiomiocitos junto con un aumento del suministro de oxígeno a los cardiomiocitos, y, por lo tanto, el compuesto se puede usar de manera segura incluso para un paciente de edad avanzada, un paciente con presión arterial alta o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo como hipertrofia ventricular izquierda, un paciente con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca causada por disfunción diastólica, o un paciente con angina de pecho o infarto de miocardio, y el compuesto también es útil como agente terapéutico o agente profiláctico para el trastorno de relajación miocárdica, hipertensión o

similares. Mientras tanto, de acuerdo con el compuesto representado por la fórmula [I], el átomo de azufre en la parte de óxido de S es un centro quiral de modo que el compuesto tiene quiralidad central. El inventor de la presente invención intentó separar los estereoisómeros relacionados con la quiralidad central, y como resultado, consiguió una separación estable incluso a 40 °C.

Por lo tanto, el inventor consiguió el aislamiento de cada enantiómero. En la presente memoria descriptiva, entre dos enantiómeros que están separados por el inventor usando una columna quiral, el primer enantiómero eluido se denomina primer componente (de forma alternativa se puede denominar compuesto (A)) y el siguiente enantiómero eluido se conoce como un segundo componente (de forma alternativa se puede denominar compuesto (B)) (véase la FIG. 7). La relación entre el primer componente separado y el segundo componente fue de aproximadamente 1 : 1 (véase la FIG. 7).

Además, el inventor de la presente invención recogió cada uno de los dos enantiómeros (en lo sucesivo el presente documento también denominados isómeros ópticos) (véanse las, FIGS. 8 y 9).

Además, como resultado de la determinación de la actividad farmacológica de ambos, se encontró de forma sorprendente que el primer componente del isómero óptico (A) y el segundo componente del isómero óptico (B) tienen una acción contradictoria de modo que, con respecto a la fibrilación auricular en particular, solo el primer componente (A) tiene una actividad farmacéutica muy específica a partir de la cual se esperan un efecto anti-fibrilación auricular elevado y un efecto de disminución del potencial proarrítmico.

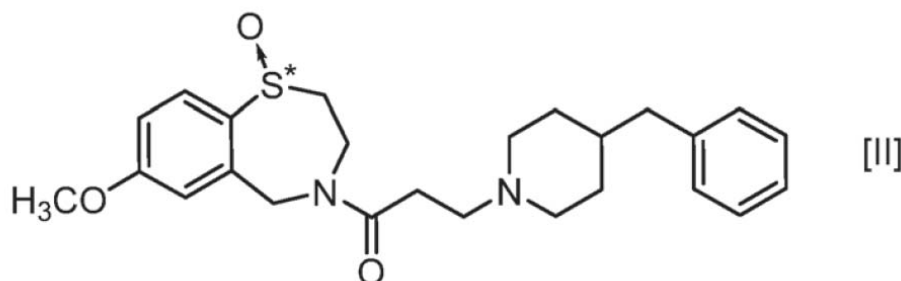
En particular, el primer componente del isómero óptico aumenta ligeramente el ritmo cardíaco y la presión sanguínea para aumentar la función de contracción y relajación del corazón. Por otro lado, el segundo componente del isómero óptico disminuye el ritmo cardíaco y la presión sanguínea para disminuir la función de contracción y relajación del corazón. Además, el periodo refractario eficaz auricular se amplía más con el primer componente del isómero óptico que con el segundo componente, y el primer componente del isómero óptico no amplía el periodo refractario y eficaz ventricular en el segundo componente del isómero óptico puede ampliar el periodo refractario eficaz ventricular de una forma dependiente de la concentración. Este resultado indica que el primer componente del isómero óptico apenas causa Torsades de Pointes o fibrilación ventricular pero el segundo componente del isómero óptico presenta un riesgo de causar esas arritmias.

Como se ha descrito anteriormente, se encontró que un enantiómero (el primer componente) entre los compuestos representados por la fórmula general [I] tiene, en comparación con el otro enantiómero (el segundo componente), un efecto anti-fibrilación auricular específico e ideal de ampliación del periodo refractario eficaz auricular a la vez que no amplía el periodo refractario eficaz ventricular de modo que, como un agente terapéutico para la arritmia, en particular fibrilación auricular, es una preparación farmacéutica ideal que no tiene potencial proarrítmico.

Además, como el otro enantiómero (el segundo componente) también tiene una cierta acción farmacéutica, es útil como un agente farmacéutico.

Es decir, la presente invención se refiere al primer componente del isómero óptico de un derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representado por la siguiente fórmula [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[Quím. 2]



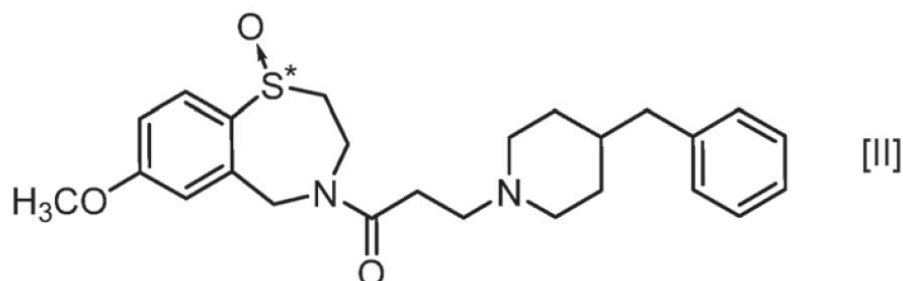
(en la fórmula, * indica la presencia de isómeros ópticos).

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene el primer componente del isómero óptico de un derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina que se representa con la fórmula [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las explicaciones detalladas de la presente invención son como se describen a continuación.

(1) Un primer componente del isómero óptico del derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representado por la siguiente fórmula [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[Quím. 1]



(en la fórmula, * indica la presencia de isómeros ópticos)

en el que el primer componente del isómero óptico es el primer enantiómero eluido cuando dos enantiómeros se separan usando una columna quiral en las condiciones que se describen a continuación,

Columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel Corporation)

Tamaño: 0,46 cm I. D. x 25 cm l.

Fase móvil: MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 40 °C.

(2) El isómero óptico del derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito anteriormente en el apartado (1), en el que la sal farmacéuticamente aceptable es sal de clorhidrato o sal de citrato.

(3) Una composición farmacéutica que comprende un isómero óptico de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito anteriormente en el apartado (1) o (2), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente en el apartado (3), en el que la composición farmacéutica es un agente terapéutico o un agente profiláctico para un trastorno cardíaco.

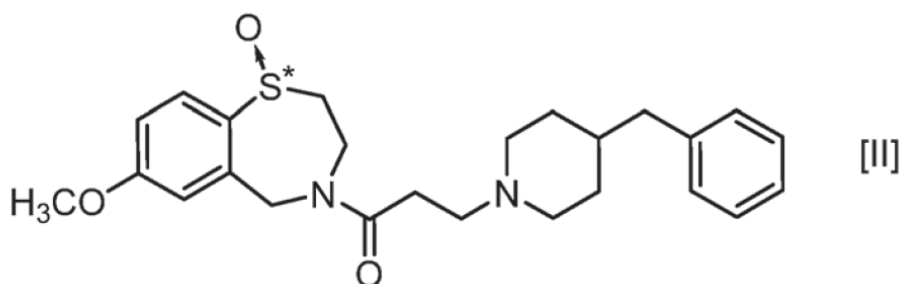
La composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente en el apartado (4), en el que el trastorno cardíaco es arritmia o insuficiencia cardíaca.

(4) La composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente en el apartado (5), en el que la arritmia es fibrilación auricular.

(5) La composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente en el apartado (5) o (6), en el que la composición farmacéutica es un agente terapéutico o un agente profiláctico para mejorar la arritmia y la insuficiencia cardíaca mediante la mejora de la hemodinámica.

(6) Un método para producir un primer componente del isómero óptico del compuesto representado por la siguiente fórmula general [II] que comprende:

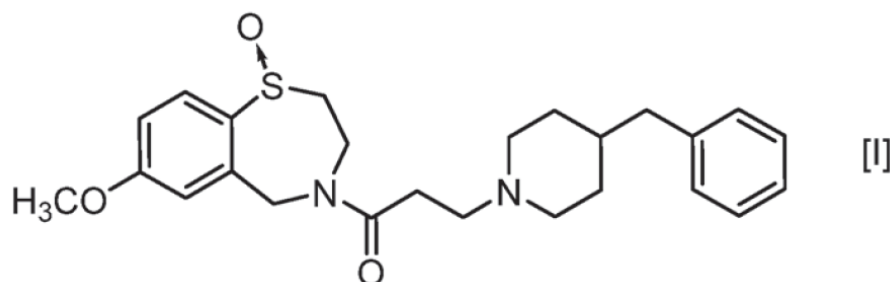
[Quím. 3]



(en la fórmula, * indica la presencia de isómeros ópticos)

resolución de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representados con la siguiente fórmula general [I] usando una columna quiral; y

[Quím. 2]



recoger el primer componente del isómero óptico,
 en el que el primer componente del isómero óptico es el primer enantiómero eluido cuando dos enantiómeros
 se separan usando una columna quiral en las condiciones que se describen a continuación,

Columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel Corporation)

Tamaño: 0,46 cm I. D. x 25 cm l.

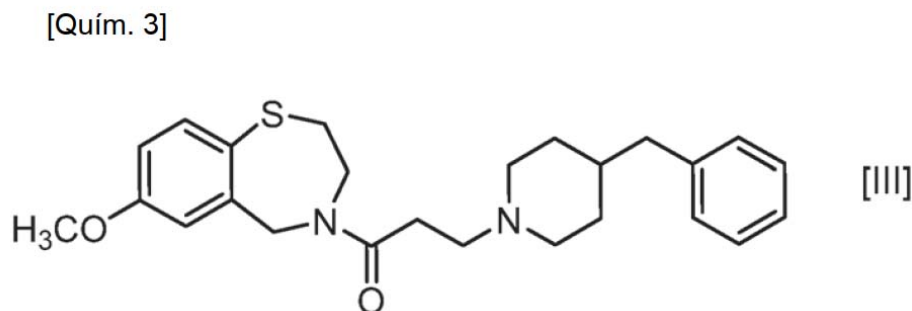
Fase móvil: MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 40 °C.

Preferentemente, la resolución se lleva a cabo con un método de recogida de un componente que en primer lugar se
 eluye, como un primer componente del isómero óptico, usando una columna quiral (CHIRALPAK AD-H con un
 tamaño de 0,46 cm I. D. x 25 cm l) y la fase móvil de MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v) con un caudal de 1,0
 ml/min.

Opcionalmente, en el método que se ha descrito anteriormente, los compuestos representados por la fórmula [I] que
 se ha mencionado anteriormente se producen oxidando un derivado de 1,4-benzotiazepina representado por la
 siguiente fórmula [III]



Preferentemente, la oxidación es una oxidación con peróxido orgánico.

La presente invención también proporciona el isómero óptico de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina o la
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha descrito anteriormente, en el que la sal farmacéuticamente
 aceptable del isómero óptico de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina es sal de clorhidrato.

Además la presente invención proporciona la composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente, que es un
 agente terapéutico y/o un agente profiláctico para un trastorno cardíaco y el trastorno cardíaco es arritmia,
 insuficiencia cardíaca, angina de pecho, o infarto del miocardio.

La arritmia es preferentemente fibrilación auricular y/o aleteo auricular.

También se proporciona la composición farmacéutica que se ha descrito anteriormente, que es un agente
 terapéutico y/o un agente profiláctico para mejorar la fibrilación auricular acompañado por una reducción de la
 función cardíaca.

Efectos de la invención

El primer componente del isómero óptico representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo tiene una acción de aumentar ligeramente el ritmo cardiaco o la presión sanguínea para mejorar una función de contracción y relajación del miocardio. Una propiedad de ese tipo es diferente a la propiedad del segundo componente del isómero óptico, que es un enantiómero del primer componente del isómero óptico representado por la fórmula [II], y también tiene la propiedad del compuesto representado por la fórmula [I] como una mezcla de esos componentes.

Por lo tanto, es muy sorprendente que el primer componente del isómero óptico representado por la fórmula [II] de la presente invención tiene una propiedad que es completamente diferente de la del otro enantiómero o una mezcla del mismo, y de acuerdo con la presente invención, se encontró por primera vez que el primer componente del isómero óptico se puede recoger y aislar.

Además, el enantiómero del segundo componente del isómero óptico entre los isómeros ópticos representados por la fórmula [II] también tiene una cierta acción farmacéutica, y por lo tanto es útil como un componente de una preparación farmacéutica.

Además, el primer componente del isómero óptico representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo tiene una acción de mejorar la función cardiaca y una acción de aumentar ligeramente el ritmo cardiaco y la presión sanguínea de modo que puede mejorar la función cardiaca y es muy útil como una preparación farmacéutica para la arritmia, en particular. Además, el primer componente del isómero óptico representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo puede ampliar el periodo refractario eficaz auricular sin ampliar el periodo refractario eficaz ventricular, y cuando se administra a un perro beagle en una cantidad de hasta 8 mg/kg, no muestran ninguna ampliación del periodo refractario eficaz ventricular. Este es un resultado muy importante que indica que es una preparación farmacéutica muy eficaz para la fibrilación auricular y, al mismo tiempo, no tiene el efecto secundario de un potencial proarrítmico. De acuerdo con la presente invención, una sustancia que tiene una propiedad muy específica de ampliación del periodo refractario eficaz auricular sin ampliar el periodo refractario eficaz ventricular se identifica por primera vez en el mundo.

Por lo tanto, a 1 mg/kg en un perro beagle, el segundo componente del isómero óptico del compuesto representado por la fórmula [I] puede ampliar el periodo refractario eficaz ventricular y también ampliar el periodo refractario eficaz ventricular de una manera dependiente de la dosis. Dado que el periodo refractario eficaz ventricular ampliado puede producir fibrilación ventricular y arritmia grave tal como Torsades de Pointes, incluso si se trata de una preparación farmacéutica eficaz para la fibrilación auricular, por ejemplo, todavía tiene un efecto secundario de potencial proarrítmico.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención es para proporcionar un agente terapéutico y/o un agente profiláctico ideales para la arritmia que permite la recuperación de la fibrilación auricular a un ritmo sinusal normal y no tiene potencial proarrítmico, y para proporcionar un compuesto que es muy útil no solo para una preparación farmacéutica para mejorar la arritmia sino también para una preparación farmacéutica para mejorar la insuficiencia cardiaca.

Por lo tanto, la presente invención es para proporcionar un nuevo compuesto que tenga esas acciones útiles, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 ilustra que un cambio en el ritmo cardiaco se compara como una diferencia en comparación con el valor previo (es decir, valor de control) después de administrar (0,1 mg/kg/minuto) el primer componente del isómero óptico de la presente invención (en la FIG. 1, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 1, expresado con un círculo sólido B), respectivamente. Con respecto a las estadísticas, una diferencia significativa entre el primer componente del isómero óptico (en la FIG. 1, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente (en la FIG. 1, expresado con un círculo sólido B) se examinó con un ensayo t. * indica la diferencia significativa $P < 0,05$ entre el primer componente y el segundo componente.

La FIG. 2 ilustra que un cambio en la presión sanguínea se compara como una diferencia en comparación con el valor previo (es decir, valor de control) después de administrar (0,1 mg/kg/minuto) el primer componente del isómero óptico de la presente invención (en la FIG. 2, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 2, expresado con un círculo sólido B), respectivamente. Como resultado del análisis estadístico entre el primer componente del isómero óptico (en la FIG. 2, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente (en la FIG. 2, expresado con un círculo sólido B), la diferencia significativa $P < 0,05$ indicada por *, la diferencia significativa $P < 0,01$ indicada por **, y la diferencia significativa $P < 0,001$ indicada por *** se presentaron.

La FIG. 3 ilustra que un cambio en la función de contracción del miocardio (dP/dt máx) se compara como una diferencia en comparación con el valor previo (es decir, valor de control) después de administrar

(0,1 mg/kg/minuto) el primer componente del isómero óptico de la presente invención (en la FIG. 3, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 3, expresado con un círculo sólido B), respectivamente. Como resultado del análisis estadístico entre el primer componente del isómero óptico (en la FIG. 3, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente (en la FIG. 3, expresado con un círculo sólido B), la diferencia significativa $P < 0,05$ indicada por *, la diferencia significativa $P < 0,01$ indicada por **, y la diferencia significativa $P < 0,001$ indicada por *** se presentaron.

La FIG. 4 ilustra que un cambio en la función de relajación del miocardio (dP/dt mín) se compara como una diferencia en comparación con el valor previo (es decir, valor de control) después de administrar (0,1 mg/kg/minuto) el primer componente del isómero óptico de la presente invención (en la FIG. 4, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 4, expresado con un círculo sólido B), respectivamente. Como resultado del análisis estadístico entre el primer componente del isómero óptico (en la FIG. 4, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente (en la FIG. 4, expresado con un círculo sólido B), la diferencia significativa $P < 0,05$ indicada por * se presentó.

La FIG. 5 ilustra que un cambio en periodo refractario eficaz auricular se muestra como % de tasa de cambio en comparación con el valor previo de un 100 % (es decir, valor de control) después de administrar (administración continua durante 10 minutos a 0,1 mg/kg/minuto, y a continuación, administración continua durante 20 minutos a 0,05 mg/kg/minuto) el primer componente del isómero óptico de la presente invención (en la FIG. 5, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 5, expresado con un círculo sólido B), respectivamente. Como resultado del análisis estadístico entre el primer componente del isómero óptico (en la FIG. 5, expresado con un círculo vacío A) y el segundo componente (en la FIG. 5, expresado con un círculo sólido B), la diferencia significativa $P < 0,05$ indicada por *, y la diferencia significativa $P < 0,01$ indicada por ** se presentaron.

La FIG. 6 ilustra que un cambio en el periodo refractario eficaz ventricular del primer componente del isómero óptico (en la FIG. 6, expresado como A en la parte izquierda) y el periodo refractario eficaz ventricular del segundo componente como el otro enantiómero del mismo (en la FIG. 6, expresado como B en la parte derecha) se muestra como % de tasa de cambio en comparación con el valor previo de un 100 % (es decir, valor de control). Un asterisco (*) indica que hay una diferencia significativa $P < 0,05$ entre el primer componente (en la FIG. 6, expresada como A) y el segundo componente (en la FIG. 6, expresada como B).

La FIG. 7 ilustra un patrón de elución cuando el compuesto [I] se aplica a cromatografía usando una columna quiral. El primer componente del isómero óptico de la presente invención se eluye a 8,1 minutos aproximadamente, y el segundo componente del isómero óptico como el otro enantiómero del mismo se eluye a 11,4 minutos aproximadamente, lo que muestra que se separan completamente entre sí.

La FIG. 8 ilustra un patrón de elución cuando el primer componente del isómero óptico de la presente invención recogido se aplica a cromatografía que usa la misma columna quiral que la usada para resolución.

La FIG. 9 ilustra un patrón de elución cuando el segundo componente del isómero óptico como el otro enantiómero del primer componente del isómero óptico de la presente invención se aplica a cromatografía que usa la misma columna quiral que la usada para resolución.

Descripción de realizaciones

En el compuesto de la presente invención, el enlace (SO) entre el átomo de azufre (S) en el grupo heterocíclico y el átomo de oxígeno (O) forma un grupo atómico polar que muestra una fuerte electronegatividad. Además, como es un enlace de coordinación, para mostrar que el enlace entre el átomo de azufre y el átomo de oxígeno es un enlace de coordinación, se puede describir como la flecha del $S \rightarrow O$ heterocíclico. Además, este enlace de coordinación se puede expresar como S^+-O^- heterocíclico.

En general, si el grupo R^1 y R^2 son diferentes entre sí en un compuesto de sulfóxido representado por $R^1-S(O)-R^2$, se sabe que la quiralidad central está presente al tener el átomo de azufre como centro quiral. Es decir, se sabe que hay 2 tipos de estereoisómeros, es decir, un compuesto en el que el átomo de oxígeno está unido desde el lado inferior de un plano horizontal y un compuesto en el que el átomo de oxígeno está unido desde el lado superior de un plano horizontal. Además, al ignorar la participación del orbital d suponiendo que un átomo imaginario con un número atómico de 0 se une en la posición del par de electrones del átomo de azufre, es posible indicar cualquiera de la configuración R o la configuración S dependiendo de la regla de orden establecida por la nomenclatura R-S.

En el momento de la presente invención, no se analiza si el estereoisómero denominado primer componente de la presente invención tiene configuración R o configuración S. Sin embargo, como se muestra en la FIG. 7, se encuentra que los compuestos representados por la fórmula [I] incluyen dos compuestos que se separan de manera estable y clara a una temperatura de 40 °C en una proporción de aproximadamente 1 : 1 mediante una columna quiral. Además, como los dos compuestos recogidos presentan los mismos comportamientos de acuerdo con el análisis instrumental, se cree que los compuestos son dos tipos de estereoisómeros basados en la quiralidad central resultante del centro quiral.

En la presente memoria descriptiva, el componente eluyó de 7 minutos a 9 minutos (tiempo de retención de aproximadamente 8,1 minutos) cuando los compuestos representados por la fórmula [I] se cargan en una columna quiral (CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel) 0,46 cm I. D. x 25 cm I.) que usa MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v) como fase móvil con un caudal de 1,0 ml/min para eluir los compuestos a 40 °C se denomina el primer

componente (de forma alternativa también se puede denominar simplemente (A)). Además, el componente posteriormente eluyó de 10 minutos a 13 minutos (tiempo de retención de aproximadamente 11,4 minutos) se denomina el segundo componente (de forma alternativa también se puede denominar simplemente (B)). Como se ha descrito anteriormente, en el momento de la presente invención, no se analiza si la configuración estereogénica del enantiómero denominado primer componente de la presente invención tiene configuración R o configuración S. Sin embargo, se puede recoger como se muestra en la FIG. 7 y en la FIG. 8, y evidentemente se ha aislado.

Por lo tanto, un oxalato del compuesto [I] forma cristal, y teniendo en cuenta que se confirma que los estereoisómeros en la porción de amida están presentes en una proporción de aproximadamente 2 : 3 de acuerdo con los espectros de RMN ^1H registrados a temperatura ambiente, la posibilidad de tener un átomo de nitrógeno como centro quiral de los estereoisómeros representados por la fórmula [II] no se puede descartar por completo. Sin embargo, la forma libre del compuesto [I] no forma cristal sino que es amorfa, y no se confirma la presencia de estereoisómeros cuyo centro quiral es un átomo de nitrógeno.

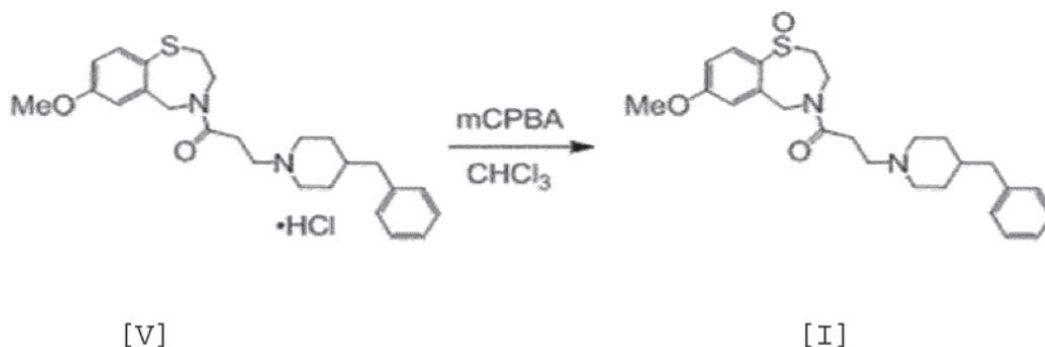
En conjunto, en la actualidad se cree que el centro quiral es un átomo de azufre como se al escrito anteriormente.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene un átomo de nitrógeno básico, puede formar una sal de adición de ácido en esta posición. Como ácido para formar esta forma de sal de adición de ácido, si es farmacéuticamente aceptable, no está particularmente limitado. Como una sal de adición de ácido preferente de la presente invención, los ejemplos incluyen una sal de adición de ácido inorgánico tal como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromuro de hidrógeno, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico o sal de ácido nítrico; una sal de adición de ácido orgánico tal como sal de ácido oxálico, sal de ácido acético, sal de ácido propiónico, sal de ácido succínico, sal de ácido glicólico, sal de ácido láctico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido cítrico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico o sal de ácido ascórbico; y una sal de adición de aminoácido tal como una sal de ácido aspártico o una sal de ácido glutámico. Además, el compuesto de la presente invención o su sal de adición de ácido puede ser un solvato tal como un hidrato.

El compuesto como el primer componente de los isómeros ópticos de la presente invención se puede producir separando los compuestos representados por la fórmula [I] mediante un método de separación usando una columna quiral o similar y recogiendo el compuesto separado.

Los compuestos representados por la fórmula [I] de la presente invención se pueden producir mediante el método que se describe en el Documento de Patente 11. Más específicamente, oxidando el compuesto representado por la fórmula [V] de la siguiente fórmula de reacción con un agente oxidante adecuado, se puede producir un óxido representado por la fórmula [I]. Como agente oxidante, se puede usar un peroxi ácido, por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico y ácido metacloroperbenzoico (mCPBA). Como disolvente, se puede usar hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno o cloroformo, según sea apropiado. Para evitar la oxidación a una sulfona, la temperatura de reacción es preferentemente baja temperatura, por ejemplo, de 0 °C a 5 °C más o menos. A partir de una mezcla de reacción, la separación y purificación de un producto que se tiene como objeto se puede llevar a cabo mediante medios de separación y purificación conocidos públicamente, tales como operación de extracción, cromatografía o destilación.

[Quím. 5]



La producción se puede llevar a cabo oxidando el átomo de azufre del heterociclo de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del compuesto [V] con ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) como agente oxidante en disolvente de cloroformo (CHCl_3).

De acuerdo con la ruta de reacción que se ha mencionado anteriormente, la sal de ácido clorhídrico mostrada por la fórmula [V] se oxida en disolvente cloroformo con ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) como agente oxidante para proporcionar 1-óxido de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del compuesto [I], que a continuación se separa por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de cloroformo-metanol como fase móvil. A partir del disolvente azeotrópico separado de cloroformo - metanol, el disolvente se extrae por destilación y el disolvente residual se elimina en atmósfera de argón para dar un producto final. El compuesto representado por la fórmula [I] mencionada anteriormente, que se obtuvo como se ha descrito anteriormente, tiene una pureza de un 90 % o más y tiene un peso molecular de 440,61, y es un sólido amorfo, estable en atmósfera de oxígeno, humedad, ácido y álcali a temperatura ambiente, se disuelve fácilmente en etanol y dimetilsulfóxido (DMSO), y tiene una propiedad irritante para la piel. Además, el oxalato del compuesto [I] es un cristal que tiene un peso molecular de 530,65, tiene una pureza de un 90 % o más y un punto de fusión de 167 a 168 °C, y es soluble en agua, etanol y dimetil sulfóxido. Mediante el análisis de los espectros de RMN ¹H a temperatura ambiente se confirmó que los estereoisómeros en una porción de amida existen en una proporción de aproximadamente 2 : 3.

Además, a una rata o un perro se le administra el derivado de 1,4-benzotiazepina, que es el compuesto original, y después de añadir agua a la orina o las heces obtenidas seguido de homogeneización, el sobrenadante se puede someter a separación de componentes con tiempo de retención 19 a 22 minutos por cromatografía líquida de alta resolución usando una elución en gradiente, que usa una columna de fase inversa usando gel de sílice modificado con grupo octadecilo (ODS) y, como fase móvil, agua que contiene ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 % como solución A y acetonitrilo que contiene TFA al 0,1 % como solución B. El componente separado tiene una proporción de carga con respecto a masa (m/Z) de 457 de acuerdo con la espectrometría de masas. Mientras tanto, el compuesto de [I] también se puede obtener, de acuerdo con el mismo método que el anterior, la separación de componentes con un tiempo de retención de 27 a 30 minutos por cromatografía líquida de alta resolución usando una elución en gradiente.

Además, también es posible considerar un método para producir un compuesto de fórmula [II] oxidando 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina con el mismo método que el mencionado anteriormente para obtener 1-óxido de 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, separando un estereoisómero del mismo en una columna quiral, recogiendo un enantiómero y llevando a cabo la amidación del enantiómero en condiciones de reacción adecuadas.

El primer componente del isómero óptico del compuesto representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo es útil como un agente terapéutico o un agente profiláctico para un trastorno cardíaco tal como arritmia, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, o infarto de miocardio, en particular, como un agente terapéutico o un agente profiláctico para un trastorno cardíaco tal como arritmia, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, o infarto de miocardio causados por fibrilación auricular o aleteo auricular.

Por lo tanto, el primer componente del isómero óptico del compuesto representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo se puede usar como un ingrediente eficaz de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral, por vía sublingual o por vía intravenosa, o como un apósito, sin embargo, se administra mediante inyección en la arteria intracoronaria.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se prepara como una forma de dosificación sólida para administración oral, es posible tener una forma de dosificación tal como comprimido, píldora, polvo o gránulos. En una composición sólida de ese tipo, uno o más de los principios activos se mezclan con al menos un agente diluyente inactivo, agente dispersante, adsorbente, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, o polvo de anhídrido silícico, o similares, y la composición sólida se puede producir de acuerdo con un método convencional.

Cuando las formas de dosificación sólidas se preparan en forma de un comprimido o una píldora, el revestimiento se puede llevar a cabo con una membrana de película soluble en el estómago o en el intestino que consiste en azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroximetilcelulosa o similares, y el revestimiento se puede llevarse a cabo para que tenga dos o más capas. También es posible su preparación a partir de una cápsula tal como gelatina o etilcelulosa.

Cuando se preparan formas de dosificación líquidas para administración oral, es posible tener formas de dosificación tales como emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o agentes elixir farmacéuticamente aceptables. Como agente diluyente que se va a usar, chiste en agua purificada, etanol, aceite vegetal o un agente emulsionante, por ejemplo. Además, la composición se puede combinar con adyuvantes tales como agentes de permeación, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes aromáticos o agentes antisépticos, además de los agentes diluyentes.

Cuando se preparan soluciones de inyección para administración parenteral, se usan agentes de solución estériles y acuosos o no acuosos, agentes solubilizantes, suspensiones o agentes emulsionantes. En el caso de agentes de solución acuosa, agentes solubilizantes y suspensiones, existen, por ejemplo, agua para inyección, agua destilada

para inyección, solución salina fisiológica, ciclodextrina y sus derivados, y aminas orgánicas tal como trietanolamina, dietanolamina, monoetanolamina o trietilamina, o soluciones alcalinas inorgánicas.

Cuando se preparan soluciones solubles en agua, por ejemplo, se puede usar propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva o alcoholes tal como etanol. Además, como agente solubilizante, por ejemplo, se pueden usar agentes tensioactivos (para formar micelas mixtas) tal como aceite de ricino hidrogenado polioxietileno o éster de ácido graso de sacarosa, o lecitina o lecitina hidrogenada (para formar liposomas). Además, también es posible preparar agentes de emulsión que consisten en agentes solubilizantes no solubles en agua como aceite vegetal y lecitina, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polioxipropilenglicol polioxietileno o similares.

El primer componente del isómero óptico del compuesto representado por la fórmula [II] de la presente invención o una sal del mismo generalmente se puede administrar una vez al día o se puede dividir en varias veces al día ya sea por vía oral o por vía parenteral, dentro de un intervalo de 0,1 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 1 g o de 0,1 mg a 0,5 g como compuesto libre por paciente adulto al día, aunque puede variar dependiendo de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico, el método de administración, un tiempo de tratamiento o similar.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención además se explica de forma específica en vista de un ejemplo de la presente invención. Sin embargo, es evidente que la presente invención no está limitada en modo alguno por los siguientes ejemplos y explicaciones.

Ejemplo 1

Producción del 1-óxido de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del compuesto representado por la fórmula [I]

30,0 g de la sal de clorhidrato de 4-[3-(4-bencilpiperidin-1-yl)propionil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, que es el compuesto mostrado por la fórmula anterior [V], se añadió un recipiente de reacción, al que se añaden 800 ml de cloroformo (CHCl_3) como disolvente, y se disolver con agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, el recipiente de reacción se colocó en un baño de agua enfriada con hielo, y se enfrió hasta que la temperatura dentro del recipiente consigue de 0 a 1 °C. Seiscientos ml de solución de cloroformo (CHCl_3) disueltos con 14,0 g de ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) que se añadió gradualmente gota a gota a esto con un tiempo de adición gota a gota de 110 minutos a la vez que se tiene cuidado con no aumentar la temperatura de la reacción. Después de finalizar la adición gota a gota, la agitación se llevó a cabo de 0 a 1 °C durante 20 minutos aproximadamente.

Posteriormente, 200 ml de solución de H_2O disueltos con 4,14 g de Na_2SO_3 se añadieron gota a gota a esto de 0 a 5 °C durante 1 minuto. Después de finalizar la adición gota a gota, la agitación se llevó a cabo de 0 a 5 °C durante 10 minutos. Posteriormente, a la vez que se mantenía en frío de 0 a 5 °C, 1 mol/litro de solución acuosa de NaOH se añadió gota a gota a esto 1 minuto. Después de la adición gota a gota, la agitación se llevó a cabo de 0 a 5 °C de 15 a 20 minutos. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con 600 ml de CHCl_3 . La fase orgánica se combinó con extractos y se lavó una vez con 200 ml de H_2O y una vez con 200 ml de solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida.

Mediante la cromatografía sobre gel de sílice, el residuo concentrado se eluyó con etanol para purificación. El compuesto que se tiene como objeto se obtuvo en una cantidad de 13 g en forma de una fase oleosa de amorfa a viscosa.

IR (cm^{-1}): 3452, 2919, 1643, 1594, 1022

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ

1,1-2,95 (17H, m), 3,78 (3H, s), 3,86-4,16 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,8-7,65 (8H, m)

MS (FD-MS): 441 (M^+)

Ejemplo 2

El primer componente del isómero óptico de la presente invención y el segundo componente de los compuestos representados por la fórmula [II] se prepararon separando compuesto representado por la fórmula [I], que se ha preparado en el Ejemplo 1, y a continuación mediante recogida como en las condiciones que se describen a continuación.

Columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel Corporation)

Tamaño: 0,46 cm I. D. x 25 cm l.

Fase móvil: MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 40 °C

Longitud de onda de detección: 245 nm

Cantidad de inyección: 10 μl

MeOH representa metanol, MeCN representa acetonitrilo, y DEA representa dietilamina, respectivamente.

Por lo tanto, como los dispositivos, se usaron los siguientes.

- 5 Bomba: LC-20AD (fabricada por Shimadzu Corporation)
 Detector: SPD-20A (fabricado por Shimadzu Corporation)
 Auto muestreador: SIL-20A (fabricado por Shimadzu Corporation)

- 10 A partir de 10 g del compuesto representado por la fórmula [I], fue posible recoger el primer componente del isómero óptico y el segundo componente, cada uno en una cantidad de 4 g.

Cada uno de los componentes recogidos se aplicó a una cromatografía en columna en las mismas condiciones que se han mencionado anteriormente. Los resultados se muestran en la FIG. 8 y en la FIG. 9, respectivamente.

15 Ejemplo 3

Medición del ritmo cardíaco, presión sanguínea, función de contracción del ventrículo izquierdo (dP/dt máx), y función de relajación del ventrículo izquierdo (dP/dt mín).

- 20 Método de ensayo: En el presente ensayo, usando una rata anestesiada, se determinó la influencia de la sal de clorhidrato del primer componente del isómero óptico (A) y del segundo componente del isómero óptico (B), cada uno administrado por vía intravenosa y de manera continua, en un sistema circulatorio. El ensayo se llevó a cabo con $n = 5$ para cada grupo. A cada uno del primer componente (A) o el segundo componente (B) se le administró de forma continua durante 20 minutos a 0,1 mg/kg/minuto, y a continuación se llevó a cabo la medición de ritmo
 25 cardíaco, presión sanguínea, dP/dt máx, y dP/dt mín. Cada parámetro se midió a los 0 minuto, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, y 40 minutos después de la administración con el resultado se expresó en términos de una diferencia en comparación con el valor en el minuto 0 (valor previo (es decir, valor de control)). El valor de la medición se expresó en términos de valor medio $\pm$ DT.

- 30 Resultados del ensayo: El resultado con respecto a un cambio en el ritmo cardíaco se muestra en la FIG. 1. Como se muestra en la FIG. 1, el ritmo cardíaco aumentó ligeramente con el primer componente del isómero óptico (A) pero el ritmo cardíaco disminuyó con el segundo componente del isómero óptico (B), lo que muestra las actividades farmacológicas que son contradictorias entre sí.

- 35 El resultado con respecto a un cambio en la presión sanguínea se muestra en la FIG. 2. Como se muestra en la FIG. 2, la presión sanguínea aumentó ligeramente con el primer componente del isómero óptico (A) pero la presión sanguínea disminuyó con el segundo componente del isómero óptico (B), lo que muestra las actividades farmacológicas que son contradictorias entre sí.

- 40 El cambio en la función de contracción del ventrículo izquierdo se muestra en la FIG. 3. Como se muestra en la FIG. 3, la función de contracción del ventrículo izquierdo aumentó con el primer componente del isómero óptico (A) pero la función de contracción del ventrículo izquierdo se redujo con el segundo componente del isómero óptico (B), lo que muestra las actividades farmacológicas que son contradictorias entre sí.

- 45 El cambio en la función de relajación del ventrículo izquierdo se muestra en la FIG. 4. Como se muestra en la FIG. 4, la función de relajación del ventrículo izquierdo aumentó con el primer componente del isómero óptico (A) pero la función de relajación del ventrículo izquierdo se redujo con el segundo componente del isómero óptico (B), lo que muestra las actividades farmacológicas que son contradictorias entre sí.

- 50 Para los datos de la FIG. 1 a la FIG. 4, la determinación de una diferencia significativa se llevó a cabo usando un ensayo t .

Ejemplo 4

- 55 Influencia en el periodo refractario eficaz auricular

Método de ensayo: En el presente ensayo, usando un perro beagle anestesiado, se determinó la influencia de la sal de clorhidrato del primer componente del isómero óptico (A) y del segundo componente del isómero óptico (B), cada uno administrado por vía intravenosa y de manera continua, en el periodo refractario eficaz auricular. El ensayo se
 60 llevó a cabo con $n = 5$ para cada grupo. El compuesto de ensayo se administró de manera continua durante 10 minutos a 0,1 mg/kg/minuto y a continuación durante 20 minutos a 0,05 mg/kg/minuto. La medición del periodo refractario eficaz auricular hasta 270 minutos después de la terminación de la administración se llevó a cabo. El intervalo de estimulación fue 250 ms. El valor de la medición se expresó en términos de valor medio $\pm$ DT.

- 65 Resultados del ensayo: Los resultados del ensayo se expresan en términos de % de tasa de cambio cuando el valor previo (es decir, valor de control) del periodo refractario eficaz auricular se establece en un 100 %. Los resultados se

muestran en la FIG. 5. Como se muestra en la FIG. 5, el periodo refractario eficaz auricular se amplió con el primer componente del isómero óptico (A) y también con el segundo componente del isómero óptico (B), y la ampliación más larga se obtuvo con el primer componente del isómero óptico (A).

- 5 Para los datos de la FIG. 5, la determinación de una diferencia significativa se llevó a cabo usando un ensayo t.

Ejemplo 5

Influencia en el periodo refractario eficaz ventricular

- 10 Método de ensayo: En el presente ensayo, usando un perro beagle anestesiado, se determinó la influencia del primer componente del isómero óptico (A) y del segundo componente del isómero óptico (B), cada uno administrado por vía intravenosa y de forma rápida, en el periodo refractario eficaz ventricular. El ensayo se llevó a cabo con $n = 5$ para cada grupo. El compuesto de ensayo se administró de manera rápida durante 5 minutos a 1 mg/kg/minuto. La medición del periodo refractario eficaz ventricular se llevó a cabo inmediatamente después de la finalización de la administración. El intervalo de estimulación fue 250 ms. El valor de la medición se expresó en términos de valor medio $\pm$ DT.

- 15 Resultados del ensayo: Los resultados del ensayo se expresan en términos de % de tasa de cambio cuando el valor previo (es decir, valor de control) del periodo refractario eficaz ventricular se establece en un 100 %. Los resultados se muestran en la FIG. 6. Como se muestra en la FIG. 6, el periodo refractario eficaz ventricular no se amplió con el primer componente del isómero óptico (A) pero se amplió de forma significativa con el segundo componente del isómero óptico (B) ($P < 0,05$).

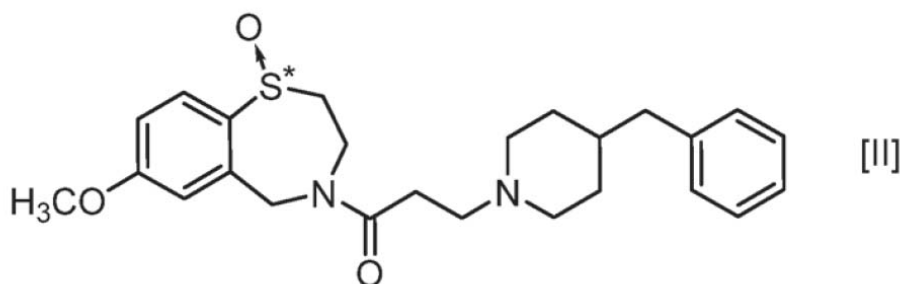
25 Aplicabilidad industrial

- La presente invención es para proporcionar un compuesto que tiene una configuración estereogénica específica y una propiedad de un agente terapéutico ideal para fibrilación auricular que puede ampliar el periodo refractario eficaz auricular pero no amplía el periodo refractario eficaz ventricular y una composición farmacéutica que usa el compuesto, y son útiles en el campo de los compuestos farmacéuticos y medicamentos y por lo tanto tienen una aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un primer componente del isómero óptico del derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representado por la siguiente fórmula [II] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[Quím. 1]



(en la fórmula, * indica la presencia de isómeros ópticos)

en el que el primer componente del isómero óptico es el primer enantiómero eluido cuando dos enantiómeros se separan usando una columna quiral en las condiciones que se describen a continuación,

Columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel Corporation)

Tamaño: 0,46 cm I. D. x 25 cm l.

Fase móvil: MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 40 °C.

2. El isómero óptico del derivado de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es sal de clorhidrato o sal de citrato.

3. Una composición farmacéutica que comprende un isómero óptico de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica es un agente terapéutico o un agente profiláctico para un trastorno cardíaco.

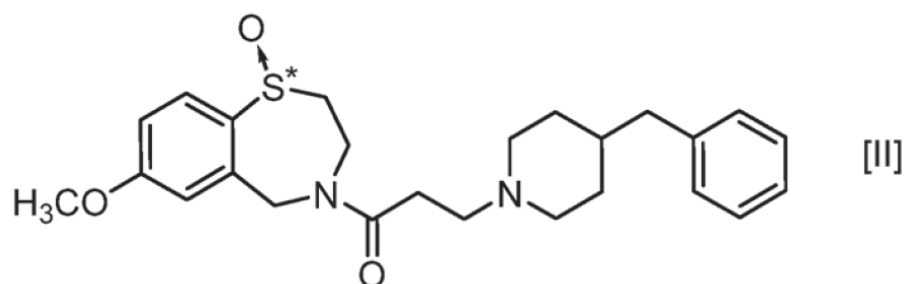
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el trastorno cardíaco es arritmia o insuficiencia cardíaca.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la arritmia es fibrilación auricular.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que la composición farmacéutica es un agente terapéutico o un agente profiláctico para mejorar la arritmia y la insuficiencia cardíaca mediante la mejora de la hemodinámica.

8. Un método para producir un primer componente del isómero óptico del compuesto representado por la siguiente fórmula general [II] que comprende:

[Quím. 3]

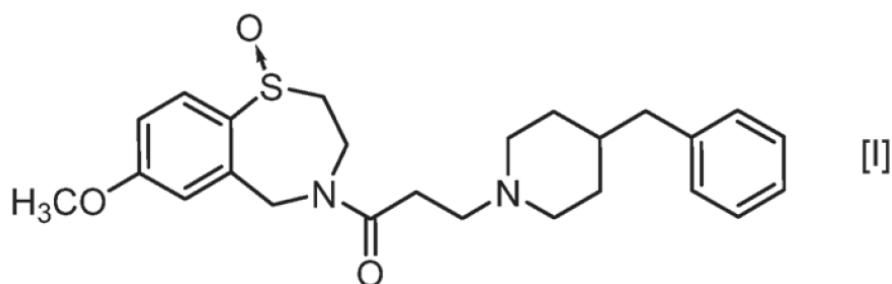


(en la fórmula, * indica la presencia de isómeros ópticos)

resolución de los derivados de 1-óxido de 1,4-benzotiazepina representados con la siguiente fórmula general [I]

5

[Quím. 2]



recogida del primer componente del isómero óptico,

10 en el que el primer componente del isómero óptico es el primer enantiómero eluido cuando dos enantiómeros se separan usando una columna quiral en las condiciones que se describen a continuación,

Columna: CHIRALPAK AD-H (fabricada por Daicel Corporation)

Tamaño: 0,46 cm I. D. x 25 cm l.

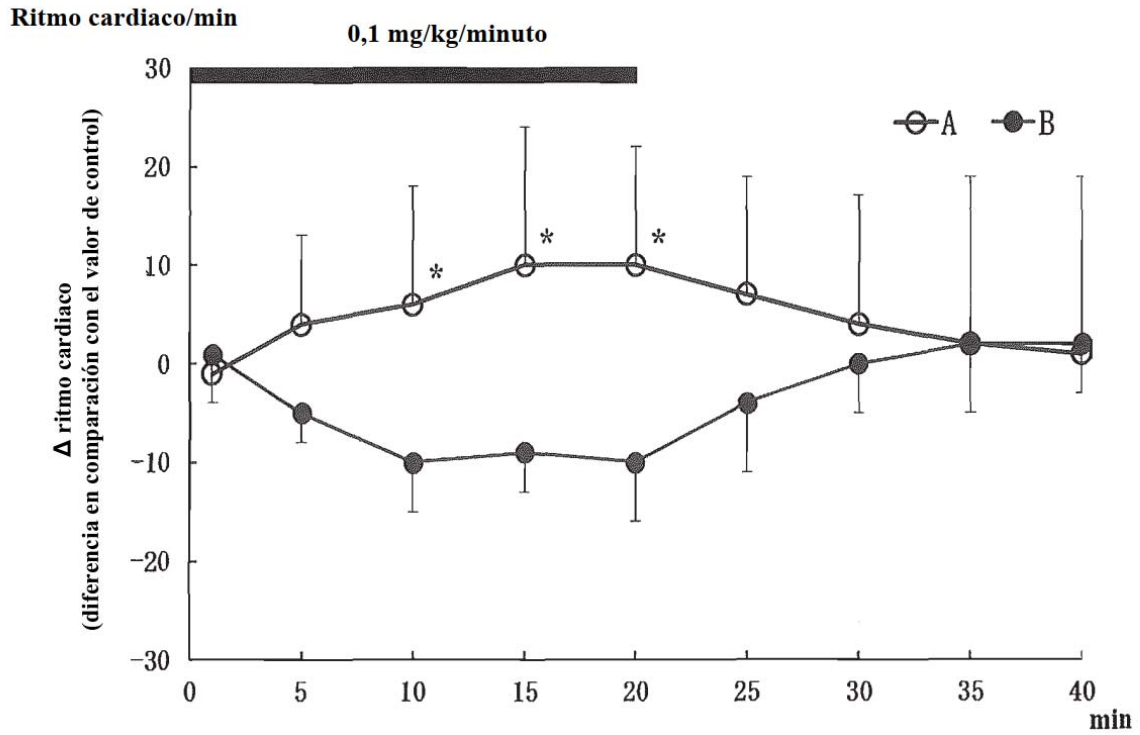
15

Fase móvil: MeOH/MeCN/DEA = 90/10/0,1 (v/v)

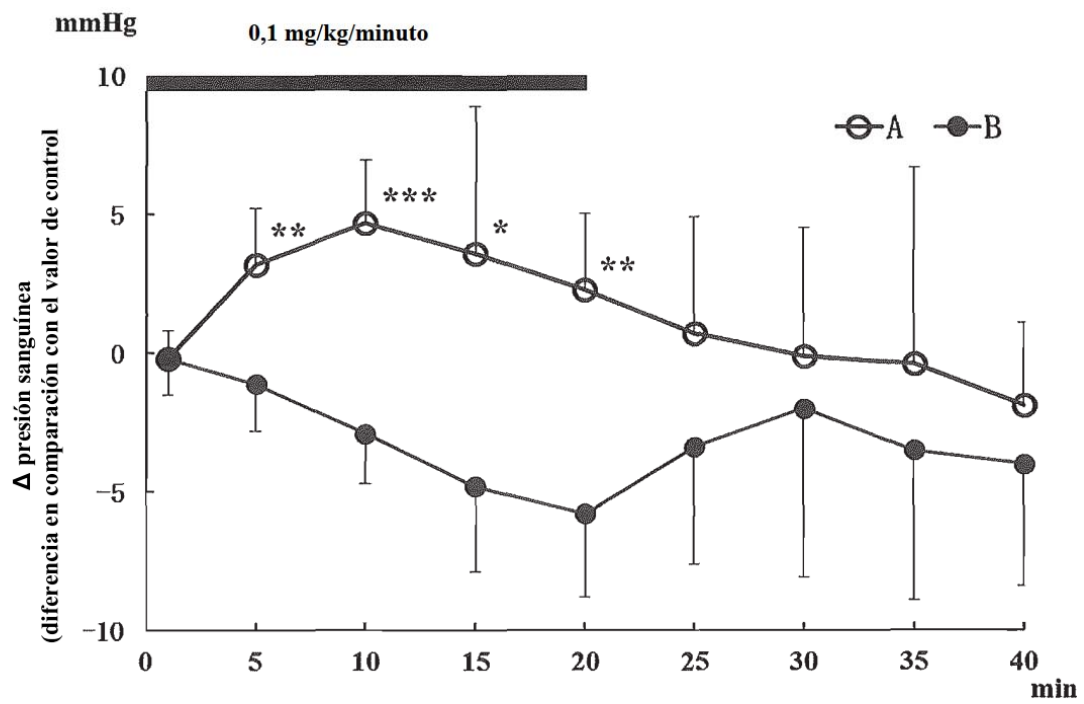
Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 40 °C.

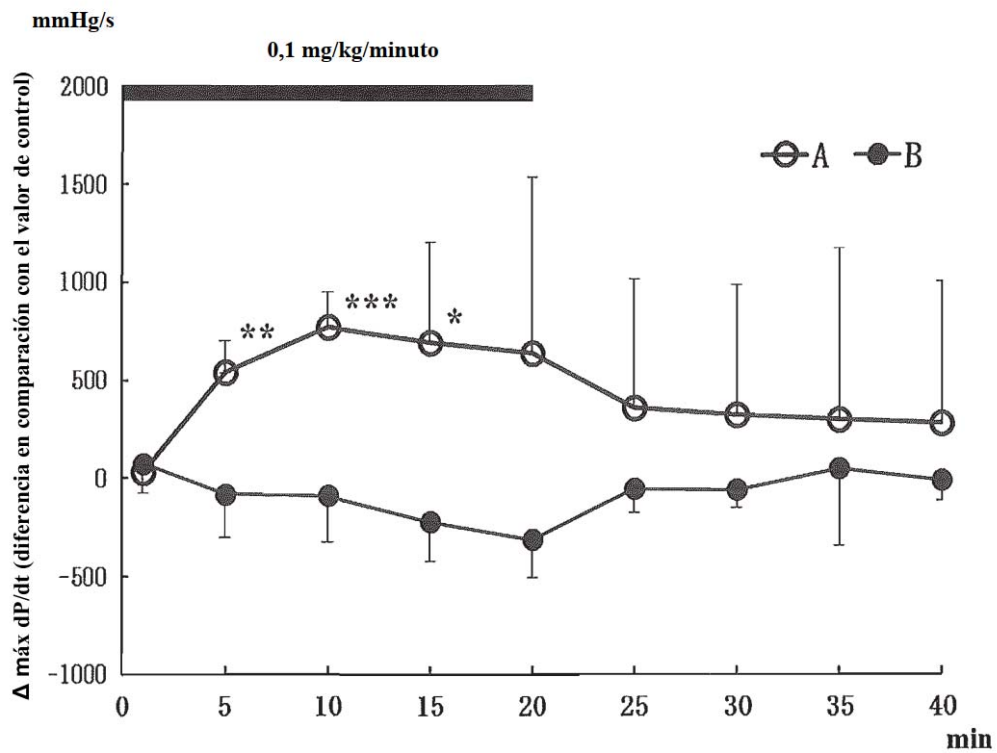
[Fig. 1]



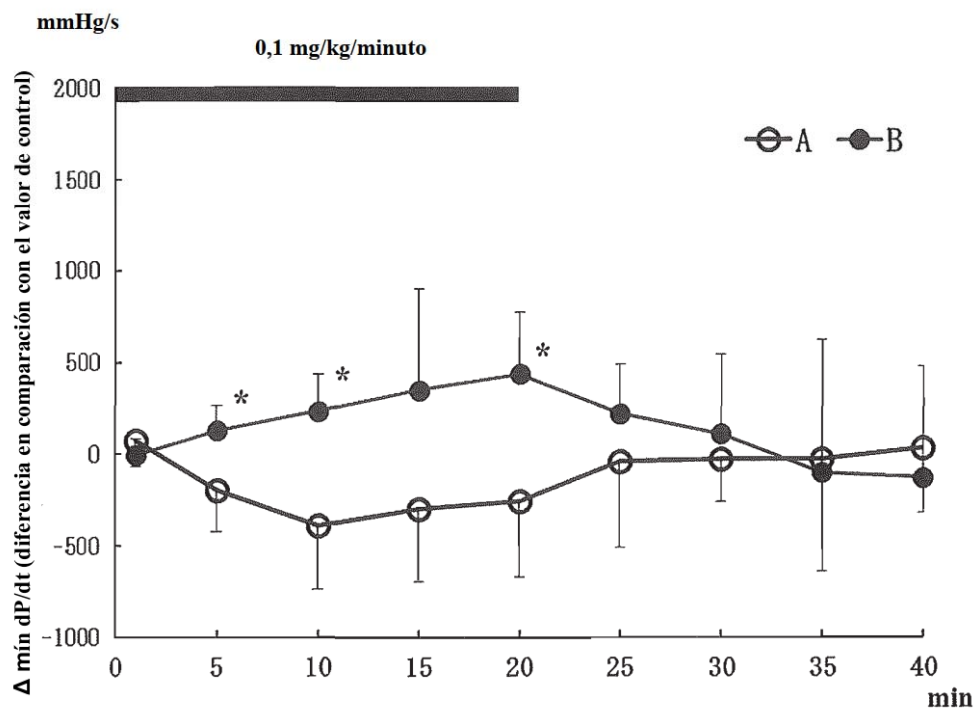
[Fig. 2]



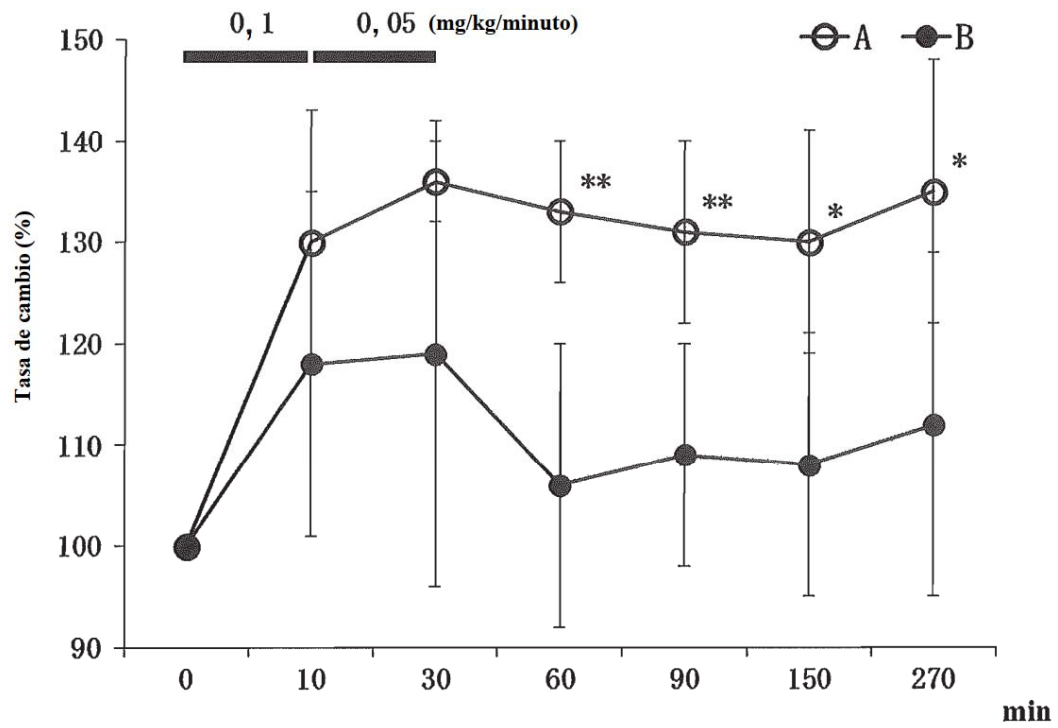
[Fig. 3]



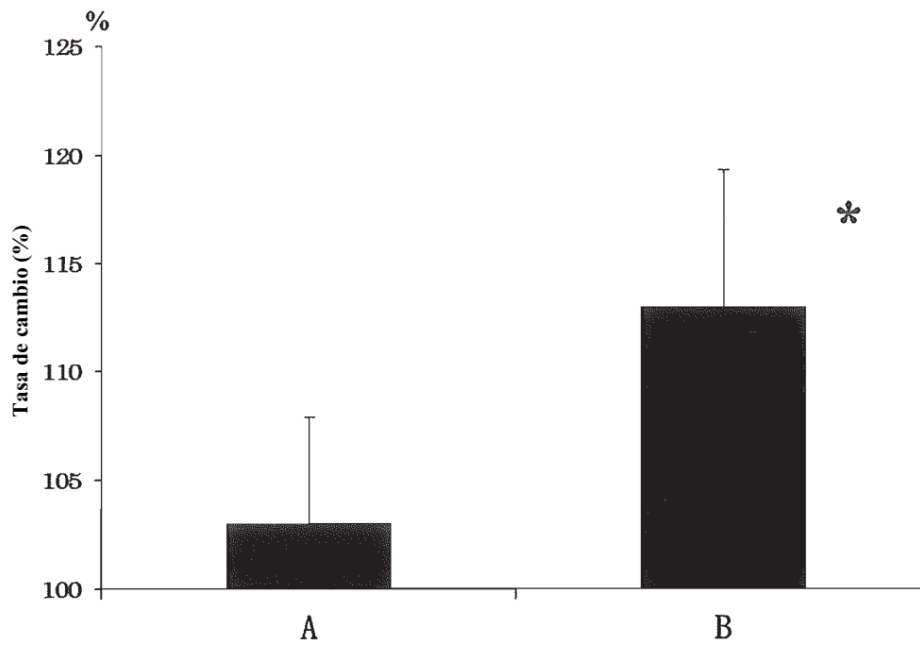
[Fig. 4]



[Fig. 5]

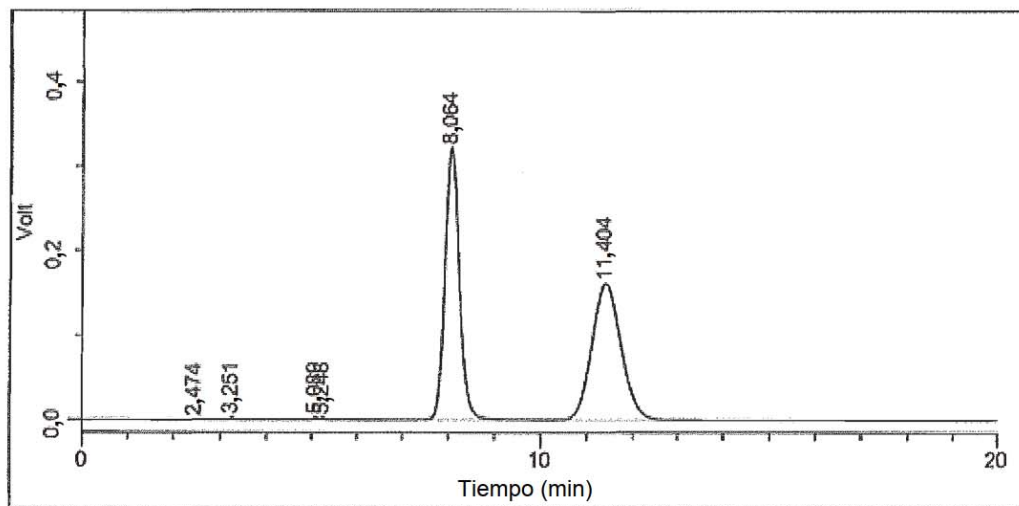


[Fig. 6]



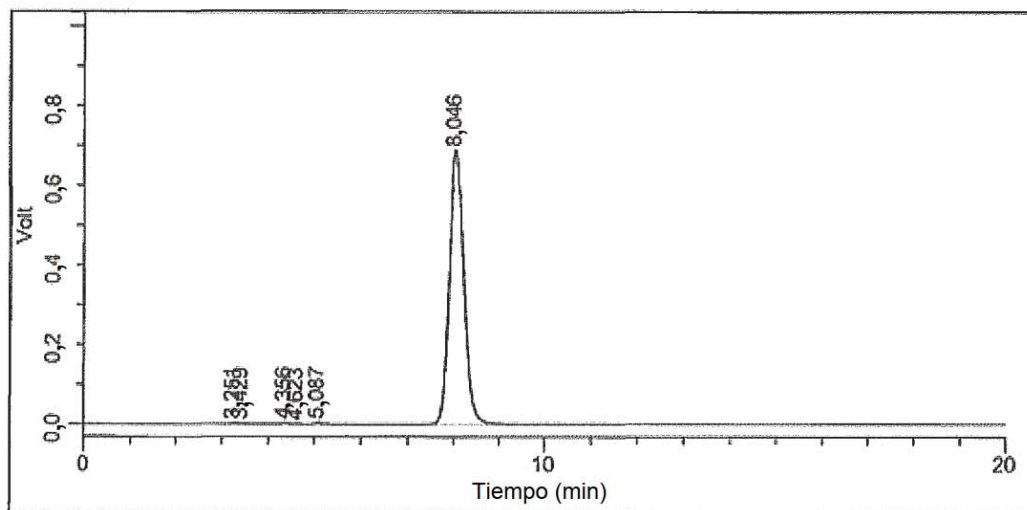
[Fig. 7]

Cromatograma OP-RM-1



[Fig. 8]

Cromatograma OP-1st-1



[Fig. 9]

Cromatograma OP-2nd-1

