



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

390 880 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2627/87

(51) Int.Cl.⁵ : A61K 31/55

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1990

(45) Ausgabetag: 10. 7.1990

(56) Entgegenhaltungen:

CH-PS 661867 EP-A1-0170361 GB-PS 2135192 US-PS 4567175
F. KRÜCK ET AL., THERAPIE-HANDBUCH, 2. AUFLAGE,
URBAN & SCHWARZENBERG, MÜNCHEN-WIEN-BALTIMORE 1987,
SEITEN 294-298

(73) Patentinhaber:

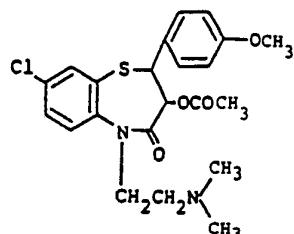
TANABE SEIYAKU CO., LTD.
OSAKA (JP).

(72) Erfinder:

IWASAKI HITOSHI
TOKYO-TO (JP).
KITAMURA KAZUYUKI
SAITAMA-KEN (JP).
OHTANI AKIO
SAITAMA-KEN (JP).

(54) PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG EINER 8-CHLOROBENZOTIAZEPINVERBINDUNG

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-/2-(dimethylamino) ethyl/-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben zur Herstellung eines prophylaktischen oder heilenden Mittels bei Arteriosklerose.



B

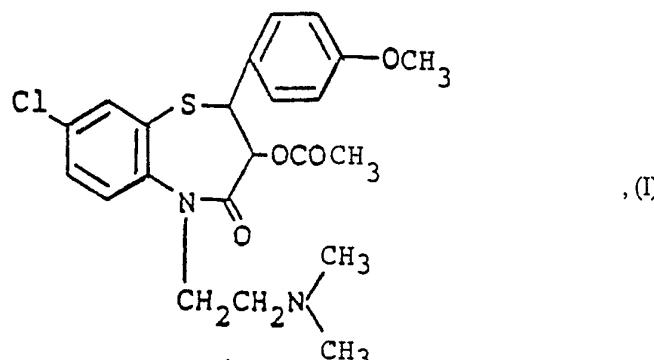
390 880

AT

Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on der Formel

5

10



15

20

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben zur Herstellung eines prophylaktischen oder heilenden Mittels bei Arteriosklerose.

Aus der US-PS 4 567 175 ist bekannt, daß 2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on eine hypotensive Wirkung, eine cerebralgefäßweiternde Aktivität, eine koronar-gefäßweiternde Aktivität sowie eine die Plättchenaggregation inhibierende Aktivität besitzt.

Aus dem Stand der Technik ist jedoch nicht bekannt, daß diese Verbindung eine Anti-Arteriosklerose-Aktivität aufweist. Diese Aktivität kann auch nicht erwartet werden, da z. B. Mittel zur Behandlung von Angina pectoris nicht notwendigerweise auch zur Behandlung von Arteriosklerose geeignet sind.

Die GB-PS 2 135 192 beschreibt eine prophylaktische und heilende Wirkung auf Arteriosklerose für die Verbindung 2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on. Diese Verbindung unterscheidet sich von den erfindungsgemäß verwendeten durch das Fehlen des Chlorsubstituenten in 8-Stellung. Die Anwesenheit dieses Substituenten scheint aber für die gewünschten pharmakologischen Eigenschaften wesentlich zu sein, da die Verbindung der Formel (I) im Vergleich zu der in der GB-PS 2 135 192 beschriebenen eine viel stärkere prophylaktische und heilende Wirkung bei der Behandlung von Arteriosklerose besitzt. Es hat sich gezeigt, daß der Wirkstoff der Formel (I) z. B. im Hinblick auf die Prostacyclinproduktion fördernde Aktivität viermal so wirksam ist wie der Wirkstoff gemäß der GB-PS 2 135 192.

Arteriosklerose ist ein pathologischer Zustand, den man in drei Gruppen aufteilt, nämlich Atherosklerosis, Mönkeberg's Sklerosis (Medialsklerosis) und Arteriosklerose. Atherosklerose kennzeichnet sich durch eine Lipidabscheidung und Plaque-Ausbildung an den Intima von z. B. Koronararterien, Basilararterien, renalen Arterien, der Thoraaorta oder Abdominalaorta. Mönkeberg's Sklerosis wird häufig in mittelgroßen Arterien der Extremitäten beobachtet, z. B. bei der Femoralarterie, und ist durch eine Verkalkung des Arterienmaterials charakterisiert. Arteriosklerose ist eine sklerotische Veränderung, die man in den Arteriolen von beispielsweise der Niere, der Nebennierendrüse, der Milz, den Ovarien oder dem Pankreas feststellt.

In den vergangenen Jahren wurden fortgeschrittene Untersuchungen über diese Arteriosklerosen durchgeführt und man nimmt an, daß ein nicht-limitierter Wachstum von medialen Glattmuskelzellen in den Intima der Blutgefäße und eine abnormale Akkumulation von Cholesterin innerhalb der Zellen die Ursache für solche Arteriosklerose ist, und daß die Beziehung zwischen diesen Ursachen und Prostacyclin (PGI₂) jetzt von Interesse ist. Wird beispielsweise ein Kaninchen mit einer cholesterinreichen Diät ernährt, dann ist bekannt, daß die Prostacyclinproduzierungsgröße der Arterien erniedrigt wird und gleichzeitig bei dem Kaninchen eine Arteriosklerose fortschreitet.

Es ist auch bekannt, daß die Prostacyclobildungsfähigkeit an den arteriosklerotischen Lesionsstellen auf ein Niveau, das die Hälfte oder niedriger ist als bei den normalen Stellen, erniedrigt wird (Gendai Iryo in Modern Medical Treatment), 12, 909 (1980)).

Andererseits wird von Hajjar et al. berichtet, daß die Zugabe von Prostacyclin zu einem Kultursystem von medialen Glattmuskelzellen aus Kaninchenaorta ACEH-(saure Cholesterylesterhydrolase) Aktivität der Zellen erhöht, wodurch die Ablagerung von Cholesterin innerhalb der Zellen inhibiert wird (Journal of Clinical

Investigation, 70, 479 (1982)). Es wurde auch berichtet, daß bei medialen Glattmuskelzellen aus arteriosklerotischen Lesionen durch die Zugabe von Prostacyclin in ein Kultursystem der Cholesteringehalt in den Zellen erniedrigt wird (Lancet, 2, 521 (1983)).

Die Verbindung der Formel (I) verstrtt merklich die Prostacyclinbildungsfigkeit von medialen Glattmuskelzellen von Blutgefen und hat auch eine ausgezeichnete Anti-Arteriosklerose-Aktivität.

Wenn beispielsweise (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on zu kultivierten Aorta Glattmuskelzellen von Ratten zur Untersuchung der Prostacyclinbildungsfigkeit dieser Zellen gegeben wird, dann weist die obige Verbindung eine ausgezeichnete Aktivität zur Verstrttung der Prostacyclinbildungsfigkeit auf. Bei der Untersuchung der Wirkung von (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on bei experimenteller Atherosklerose bei Kaninchen und Mönkeberg's Sklerose bei Ratten zeigte die obige Verbindung eine hervorragende Verbesserungsaktivitt bei beiden Typen der Arteriosklerose. Infolgedessen kann die Verbindung der Formel (I) für die Prophylaxe oder Behandlung von verschiedenen Arteriosklerosen, wie Atherosklerose, Mönkeberg's Sklerosis (Medialsklerosis) und Arteriosklerose verwendet werden. Sie kann für ihre pharmazeutische Anwendung entweder als freie Base oder als ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon vorliegen. Beispiele für solche pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze sind anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Perchlorat, Sulfat oder Phosphat oder organische Säureadditionssalze, wie Oxalat, Maleat, Fumarat, Succinat, Methansulfonat oder 2-(4-Hydroxybenzoyl)benzoat.

Die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon kann sowohl oral als auch parenteral zusammen mit für die orale oder parenterale Verabreichung geeigneten Excipienten verabreicht werden. Die Arzneimittel können zu geeigneten Zubereitungen unter Verwendung von pharmazeutischen Trägern, wie sie üblicherweise bei einer oralen oder parenteralen Verabreichung angewendet werden, formuliert werden. Solche pharmazeutischen Träger schließen beispielsweise Bindemittel ein (Sirup, Gummiarabikum), Gelatine, Sorbit, Tragacanthharz, Polyvinylpyrrolidon, etc.), Excipienten (Laktose, Saccharose, Maisstärke, Kaliumphosphat, Sorbit, Glycerin, etc.), Gleitmittel (Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglykol, Siliziumoxid, etc.), Zerfallsmittel (Kartoffelstärke, etc.) und Befeuchtungsmittel (Natriumlaurylsulfat). Die Zubereitungen können in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Kapseln oder als Granulat vorliegen.

Bei parenteraler Verabreichung kann das Arzneimittel in Form einer injizierbaren oder infusierbaren Lösung vorliegen unter Verwendung von destilliertem Wasser für Injektionszwecke, einer physiologischen Kochsalzlösung, einer wrigen Glukoselösung, etc., oder auch in Form einer Suspension, Dispersion oder als Emulsion, die man unter Verwendung von Glyzerin, Propylenglykol, einfaches Sirup, Ethanol, Fettolien, Ethylenglykol oder Sorbit herstellt.

Die Dosis der Verbindung der Formel (I) oder eines Sureadditionssalzes davon, die den aktiven Bestandteil der vorliegenden Erfindung darstellt, hängt von dem Alter und der Körpermasse des Patienten und von der Art und der Schwere der Erkrankung ab, aber sie liegt im allgemeinen bei etwa 0,05 bis 60 mg/kg/Tag und vorzugsweise etwa 0,05 bis 10 mg/kg/Tag, wobei insbesondere 0,5 bis 10 mg/kg/Tag bei einer oralen Verabreichung und etwa 0,05 bis 2 mg/kg/Tag bei einer parenteralen Verabreichung bevorzugt sind.

Die Verbindung der Formel (I), die den aktiven Bestandteil der Erfindung darstellt, kann beispielsweise nach der Methode gemäss der US-PS 4 567 175 hergestellt werden.

Die Erfindung wird ausfrlich unter Bezugnahme auf die folgenden Versuchsbeispiele und Beispiele beschrieben.

45 Versuchsbeispiel 1

Prostacyclinbildungsvorstrttende Aktivität bei Glattmuskelzellen der Aorta.

Nachdem man weiche Muskelzellen von Rattenaorta (nachfolgend mit SMC bezeichnet) in einer Kulturschale unter Verwendung eines Wachstumsmediums bis zum Zusammenfließen hat wachsen lassen, wurde das Wachstumsmedium entfernt und eine Vorinkubierung durch Zugabe eines Mediums für ein Assay bei 37 °C wärend 15 Minuten durchgefürt. Dann wurde das Medium entfernt und ein Medium für ein Assay, enthaltend eine Testverbindung, wurde neu hinzugegeben und anschliend erfolgte die Kultivierung bei 37 °C in 5 % CO₂ - 95 % Luft wärend 24 Stunden.

Nach Beendigung der Kultivierung wurde die Prostacyclinbildungsverstrkungsaktivitt der Testverbindung untersucht, indem man den stabilen Prostacyclinmetaboliten (6-KetoPGF₁alpha), der in der überstehenden Fligkeit vorlag, mittels einer Radioimmunoassay untersuchte. Als Testverbindung wurde (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-Maleat verwendet. (Anmerkung) Die jeweilig in dem obigen Versuch verwendeten Medien hatten die folgenden Zusammensetzungen:

Wachstumsmedium für die Proliferation: Eagle's Minimum Essential Medium + 10 % fötales Kalbserum

Medium für die Untersuchung: Eagle's Minimum Essential Medium + 10 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N-2-ethansulfinsure (pH 7,4).

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle 1 gezeigt. Es wurde festgestellt, daß die Prostacyclinbildungsfähigkeit um das 1,8-fache bei dem Fall, bei dem die Testverbindung zugegeben worden war, im Vergleich zu dem Fall, bei dem kein Zugabe erfolgt war, verstärkt war.

5

Tabelle 1

	Konzentration der zugegebenen Test- verbindung	Menge an gebildetem 6-KetoPGF ₁ alpha (pg/24h/l x 10 ⁶ -Zellen)
	keine Zugabe	129 ± 20
	1 x 10 ⁻⁵ M	226 ± 32

15

Versuchsbeispiel 2

Wirkung auf Atherosklerose

Kaninchen (männlich, Masse: etwa 2,4 kg, eine Gruppe: 10 Kaninchen) wurden mit einer lipidreichen Diät (hergestellt durch Zugabe von Cholesterin (0,5 %) und Sojabohnenöl (3 %) zu einer normalen Diät) 12 Wochen lang ernährt.

Um die Wirkung der Testverbindung der unter diesen Versuchsbedingungen in der Aorta verursachten Arteriosklerose festzustellen, wurde eine wäßrige Lösung der Testverbindung (30 mg/kg) den Tieren mit einer Magensonde einmal täglich zu einer bestimmten Zeit gleichzeitig mit einer Einleitung mit der Ernährung einer lipidreichen Diät verabreicht. 12 Wochen nach der Einleitung des Versuchs wurden die Kaninchen unter Anästhesie getötet (Ether und Pentobarbital wurden in Kombination verwendet) und der Teil der Atheroma in der Intima des aortalen Bogens und der Thoraacorta (Atheromabildungsverhältnis) wurde untersucht.

Als Testverbindung wurde (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-Maleat verwendet.

30

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt, aus der man deutlich erkennen kann, daß bei der Gruppe, welche die Testverbindung erhielt, das Atheromabildungsverhältnis niedriger ist im Vergleich zu der Verbindung, die die Testverbindung nicht erhielt.

Diese Wirkung, bei der Gruppe, die die Testverbindung erhielt, lässt vermuten, daß die atheromatösen Veränderungen, nämlich die Ablagerung von Cholesterin an den Wänden des Blutgefäßes, eine Atheromabildung, die mit einer Erhöhung in verbundenen Gewebefiltern der Intima zusammengeht, und eine nachfolgende Ulcusbildung durch Aufbrechen der Atheroma durch die prostacyclinbildungsverstärkende Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindung inhibiert wird.

40

Tabelle 2

	Atheromabildungsrate (%)	
	Gruppe, welche keine Testverbindung enthielt	51,2 ± 5,6
	Gruppe, welche die Testverbindung enthielt	38,4 ± 5,8

50

Versuchsbeispiel 3

(Wirkung bei Mönkeberg's Sklerosis)

Spontan-hypertensive Ratten (männlich, Alter 12 Wochen, eine Gruppe: 14-15 Ratten) erhielten eine lipidreiche Diät (hergestellt durch Zugabe von Cholesterin (3 %), hydriertem Baumwollsamenöl (7 %), Cholsäure (0,5 %) und Thiouracil (0,3 %) zu einer normalen Diät) während 7 Tagen und weiterhin wurde während der vier Tage Vitamin D₂ (8 mg/kg) den Tieren mit einer Magensonde in Form einer Lösung in Olivenöl (2 ml/kg) einmal zu einer bestimmten Zeit an jedem Tag verabreicht. Um die Wirkung der Testverbindung auf Mönkeberg's Sklerosis bei der Aorta, wie sie unter diesen Versuchsbedingungen induziert wird, zu untersuchen, wurde eine wäßrige Lösung der Testverbindung den Tieren mit einer Magensonde 1 Stunde und 7 Stunden nach der Verabreichung von Vitamin D₂ während 4 Tagen verabreicht, und weiterhin wurde die Verabreichung der

Testverbindung allein zweimal täglich während der nächsten drei Tage fortgesetzt.

Am 7. Tag nach der Einleitung des Versuches wurden die Ratten unter einer Etheranästhesie getötet und die Läsionen wurden untersucht.

Als Testverbindung wurde (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-Maleat verwendet.

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt, aus denen deutlich hervorgeht, daß das Auftreten von Läsionen bei der mit der Testverbindung behandelten Gruppe erniedrigt ist.

10

Tabelle 3

	Dosis der Testverbindung	
	0	30 mg x 2/kg/Tag
Läsionen	0	30 mg x 2/kg/Tag
subdurale Blutung	11/14	8/15
periaortische Blutung	7/14	3/15
subkutane Blutung	7/14	3/15

20

(Bei den Zahlenwerten in der Tabelle bedeuten die Nenner die Zahl der bei dem Versuch verwendeten Ratten und die Zähler die Zahl der Ratten, bei denen Läsionen festgestellt wurden)

25

Beispiel 1

(Tablette)

(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-Maleat	45,0 g
Maisstärke	20,1 g
Laktose	82,4 g
Polyvinylpyrrolidon	3,0 g
kristalline Cellulose	38,0 g
Magnesiumstearat	1,5 g
insgesamt	190,0 g

35

Das Arzneimittel, Laktose und Maisstärke wurden mit einer alkoholischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon vermischt und dann verknnetet und einer Naßgranulierung unterworfen. Nach dem Trocknen erhielt man ein Granulat.

40

Anschließend wurde Magnesiumstearat und kristalline Cellulose zu dem Granulat gegeben und die Mischung wurde zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser und mit einer Masse von 190 mg verpreßt.

50

Beispiel 2

(Injektion)

45

(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-Maleat (10 g) wurden in 2 l destilliertem Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wurde durch ein Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm filtriert und in Ampullen unter sterilen Bedingungen von jeweils 2 ml eingefüllt und die Ampullen wurden versiegelt und dann als Ampullen für Injektionszwecke verwendet.

55

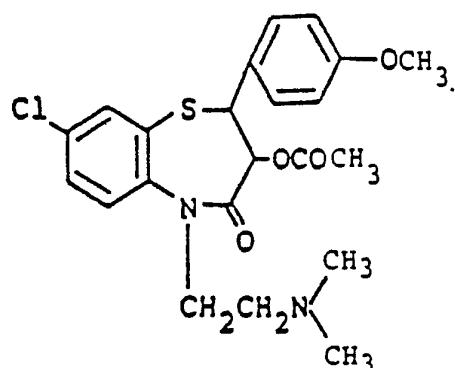
60

PATENTANSPRUCH

5

10 Verwendung von (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-
benzothiazepin-4(5H)-on der Formel

15



, (I)

20

25

30

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben zur Herstellung eines prophylaktischen oder heilenden
Mittels bei Arteriosklerose.