

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 924756 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924756**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D281/10

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.04.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.10.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.04.1991 PCT/EP1991/000742**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.04.1990 IT 20160/90

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Istituto Luso Farmaco D'Italia S.p.A., Via Carnia, 26 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Salimbeni, Aldo, Italia, ITALIA, (IT)

2 • Caliarì, Saturnino, Italia, ITALIA, (IT)

3 • Fici, Francesco, Italia, ITALIA, (IT)

4 • Manghisi, Elso, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1,5-Benzotiazepinonin johdannaiset, niiden valmistukset ja farmaseuttinen käyttö

1,5-Benzotiazepinonderivat, deras framställning och farmaceutiska användning

1,5-Bentsotiatsepinonin johdannaiset, niiden valmistukset ja farmaseuttinen käyttö

5 1,5-Benzotiazepinonderivat, deras framställning och farmaceutiska användning

10 Esillä oleva keksintö koskee diltiatsemianalogeja, menetelmää niiden valmistamiseksi ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät niitä.

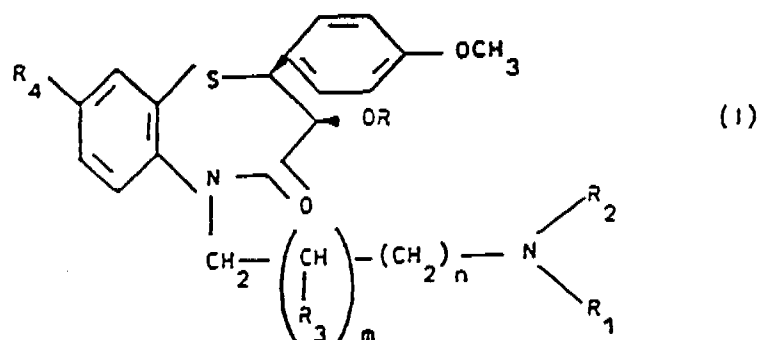
Diltiatsemi, joka on esitetty US-patentissa 3562257, on 1,5-bentsotiatsepinonin johdannainen, jota kalsiumia vastustavien ominaisuuksiensa ansiosta käytetään erilaisten verisuonitautien, kuten kohonneen verenpaineen ja iskeemisissä sydäntautien hoidossa. Diltiatsemin vaiheille ihmisten elimistössä on tunnusomaista lyhyt puoliintumisaika, jolloin lääkettä on annosteltava joka 4.-6. tunti, johon potilaan on suostuttava, mikä voi johtaa ongelmiin ja josta on seurauksena hyvin epävakait plasman konsentraatiot.

20 On nyt yllättäen havaittu, että yleisen kaavan I mukaiset 1,5-bentsotiatsepinonin johdannaiset, joille on tunnusomaista emäksinen tyyppi ainakin haarautuneessa tai sykliisessä alkyyliryhmässä ja/tai alkyyliketjun substituointi, pidempi vaikutusaika verrattuna diltiatsemiin samalla kun niillä on samanlaiset tai paremmat kalsiuminvastaiset ominaisuudet.

25

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on seuraava kaava:

30



jossa R on vety tai R_5CO -ryhmä, jossa R_5 on C_1-C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli, R_1 ja R_2 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ovat C_1-C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli tai C_3-C_7 -sykloalkyyli; R_3 on C_1-C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli; R_4 on vety, kloori, metoksi; n on 1 tai 2; m on 0 tai 1 sillä edellytyksellä, että kun m on 0, ainakin yksi ryhmistä R_1 ja R_2 on haarautunut alkyyliryhmä tai sykloalkyyli-ryhmä.

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden diastereoisomeerejä, enantiomeerejä tai niiden seoksia.

10

Asemissa 2 ja 3 olevat ryhmät ovat cis -asemissa ja niiden konfigurointi on 2S,3S.

Mainittu US-patentti 3562257 esittää kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa m on 0 ja R_1 ja R_2 ovat samanlaisia ja ovat alempi alkyyliryhmiä. Kaikki esimerkit viittaavat yhdisteisiin, jossa R_1 ja R_2 ovat metyyli.

15

Muita diltiatsemin analogeja on esitetty julkaisuissa GB 2143532, EP 256888 ja WO 8912633.

Keksintö koskee myös yhdisteiden I suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten happojen kanssa, kuten kloorivety-, bromivety-, typpi-, rikki-, fosforihappo ja vastaavat, kuten myös farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten happojen kanssa, kuten etikka-, propioni-, maleiini-, fumaari-, omena-, oksaali-, viini-, typpi-, metaanisulfonihappo ja vastaavat.

25

Erityisen edullisia yhdisteitä I ovat ne, joissa:

- m on 0, n on 1, yksi ryhmistä R_1 tai R_2 on isopropyyli, t-butyli, syklopropyyli, sykloheksyyli ja toinen metyyli tai isopropyli;

30

- m on 1, n on 1, R_3 on metyyli ja R_1 ja R_2 on määritelty kuten edellä;

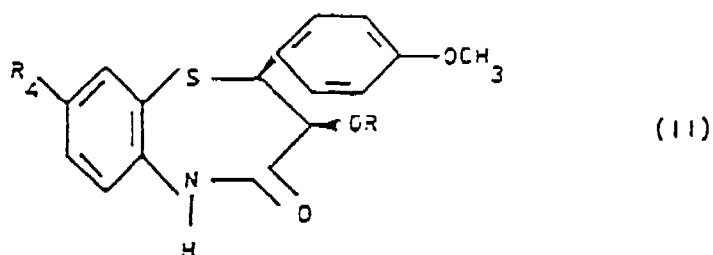
- m on 1, n on 1, R_3 on vety ja R_1 ja R_2 on määritelty kuten edellä.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_4 on vety ja R on asetyyli.

- 5 Esimerkkejä C_3 - C_7 -sykloalkyylijäännöksistä ovat syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli.

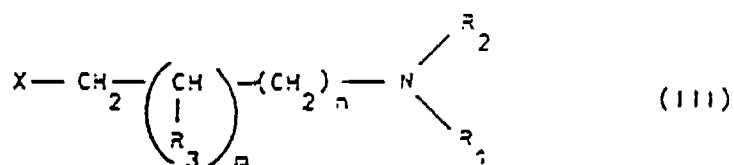
Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R on vety tai R_5CO -ryhmä, jossa R_5 on määritelty kuten edellä, valmistetaan antamalla kaavan II mukaisen bentsotiatse-

10 pinonin johdannaisen



15

reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



20

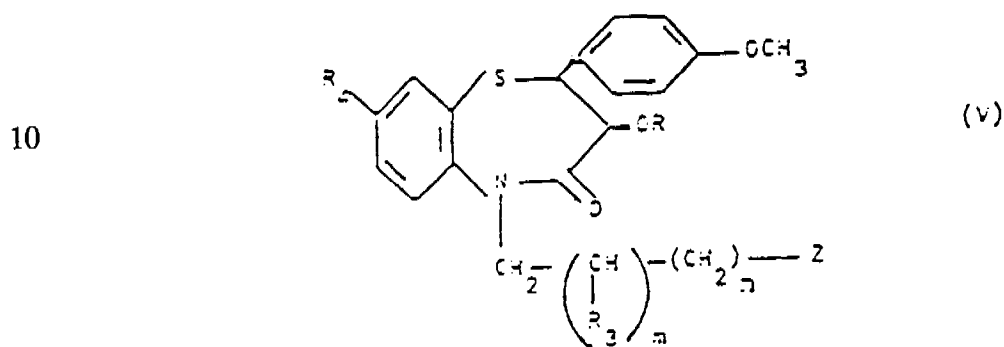
- 25 jossa m, n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 on määritelty kuten edellä ja X on halogeeni.

Näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on H, voidaan muuntaa yhdisteiksi I, joissa R on R_5CO antamalla kaavan IV mukaisten yhdisteiden reagoida niiden kanssa tai niiden reaktiivisten johdannaisten kanssa

30

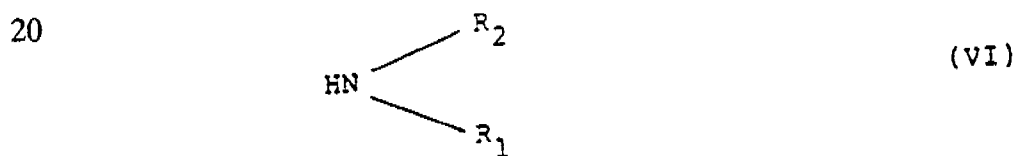
jossa ryhmällä R_5 on edellä määritellyt merkitykset.

Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on R_5CO -ryhmä, jossa R_5 on määritelty kuten edellä, voidaan valmistaa antamalla kaavan V mukaisen yhdisteen



15

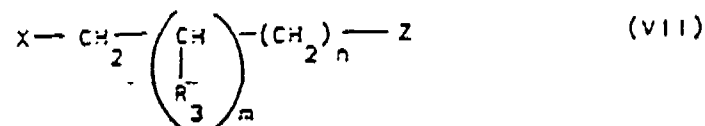
reagoida kaavan VI mukaisen amiinin kanssa



25 jossa m, n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 on määritelty kuten edellä ja Z on kloori-, bromi- tai tosylioksi-ryhmä.

Kaavan V mukaiset välituotteet voidaan valmistaa vastaavista kaavan II mukaisista yhdisteistä antamalla niiden reagoida kaavan VII mukaisten yhdisteiden kanssa

30



5

jossa X on kloori, bromi ja ryhmillä m, n, Z ja R_3 on edellä määritellyt merkitykset.

- 10 Kaavan II mukaisten yhdisteiden kondensaatio kaavan III mukaisella yhdisteellä (valinnaisesti on muodostettu sen suola) suoritetaan tavallisesti liuottimessa alkaalisen aineen läsnäollessa, kuten KOH, NaOH, K_2CO_3 , NaH.

Esimerkkejä kaavan III suoloista ovat kloorivety, bromivety ja vastaavat.

- 15 Liuottimet voidaan valita seuraavista: alifaattiset ketonit (asetoni, metyylietyyliketoni jne), etyyliasetaatti, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, asetnitrili, tetrahydrofuraani ja dioksaani.

- 20 Reaktio suoritetaan lämpötilassa 0-100 °C, edullisesti 20-70 °C. Kaavan I mukaisen yhdisteen kondensaatio, jossa R on vety kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa tai sen aktiivisen johdannaisen kanssa, voidaan siksi suorittaa liuottimessa happaman akseptorin läsnäollessa tai poissaollessa. Yhdisteiden IV aktiivinen johdannainen voi olla anhydridi (esim. etikkahapon, propionihapon) tai kloridi (asetyylikloridi, propionyylikloridi tai vastaava). Pyridiiniä, trietyyliamiinia, N-metyylimorfoliinia ja vastaavia voidaan käyttää happamina akseptoreina, kun taas
25 sopivia liuottimia ovat etikkahappo, kloroformi, metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani. Reaktion lämpötila on alueella 20-140 °C.

- 30 Reaktio kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi voidaan suorittaa apolaarisessa tai polaarissa liuottimessa, joka esimerkiksi on metanoli, etanoli, dioksaani, asetnitrili, tetrahydrofuraani N,N-dimetyyliformamidi, metyleenikloridi, dimetyylisulfoksidi.

Reaktion lämpötila on alueella 0-150 °C liuottimen kiehumispisteen mukaan.

5 Orgaanisen tai epäorgaanisen hapon HX neutraloimiseksi, joka vapautuu reaktiosta, on joko mahdollista käyttää emäksen VI ylimäärää tai epäorgaanista emästä, kuten kalium- tai natriumkarbonaattia.

Kun edellä olevat reaktiot antavat diastereoisomeerien seoksia, nämä voidaan erottaa tavallisilla menetelmillä (fraktiokiteytys, kromatografia).

10 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on edulliset kalsiumia vastustavat ominaisuudet.

Näitä ominaisuuksia tutkittiin in vitro siirtämällä 3H-diltiatsemin sidospaikastaan sydänkudoksessa [H. Glossmann et al.:in menetelmän mukaisesti, FEBS 160, 226
15 (1983)] tai yhtäjaksoisen supistuksen inhiboimisella, joka saatiin aikaan kanin eristettyyn eteiseen [menetelmän mukaan, jonka on kuvannut M. Spedding, Arch. Pharmacol. 318, 234 (1982)].

Useiden keksinnön mukaisten yhdisteiden $p\text{IC}_{50}$ ja $p\text{A}_2$ -arvot ovat korkeam-
20 pia kuin 7. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä osoittautui olevan in vivo huomattavat ja pitkään kestävät kurkkutaudin vastaiset vaikutukset, kuten osoitti rottaan vasopressiinillä indusoitu angiina [menetelmän mukaan, jonka on kuvannut M. Leitold, H. Laufen, *Arzneim. Forsch.* 33, 1117 (1983)]. Useiden yhdisteiden DE_{50} -arvot ovat verrattavissa diltiatsemin arvoon, mutta kesto aika on pitempi.
25 Farmakokineettisissä tutkimuksissa, jotka suoritettiin tietoisessa tilassa olevalla rotalla, johon oli pistetty kanyyli, useat yhdisteet osoittavat korkeampaa kuin diltiatsemin aiheuttavia eliminointia suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Yhdisteellä I on myös edullinen ja pitkään kestävä kohonnutta verenpainetta vastainen vaikutus sellaisen rotan (SHR) testissä, jolla oli spontaanisti kohonnut
30 verenpaine.

Esimerkkinä esitetään yhdisteiden *cis*(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-3-[2-(N-

isopropyli-N-metyyliaminoetyyli]-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-
 oni (yhdiste A) (esimerkki 1) ja cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-dimetyy-
 yliaminopropyli)-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)oni (yhdiste B)
 (diastereoisomeeri B, esimerkki 3) biologiset ominaisuudet diltiatsemiin verrattu-
 5 na.

		reseptorinen sidonta (pIC50)	kanin eristetty eteinen (pA2)	kurkku- tulehdus vasopres- siinitesti rotan (iv) ED50 kesto (mg/kg) (min)	lääke- aineen vaiheet rotassa (50 mg/kg/suu) t 1/2 (min)
10	Yhdiste A	7,19	7,30	0,49 78	92
15	Yhdiste B	7,52	7,20	0,54 72	71
	Diltiatsemi	7,10	7,35	0,45 54	57

Yhdisteitä I tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää
 farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka sopivat suun kautta annettavaan
 20 tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen annosteluun.

Tavallisia täyteaineita, kuten tärkkelystä, laktoosia, glukoosia, arabikumia, stea-
 riinihappoa jne. voidaan käyttää. Farmaseuttiset koostumukset voivat olla
 kiinteässä muodossa, kuten ovat tabletit, pillerit, kapselit tai puikot tai nestemu-
 25 dossa, kuten ovat liuokset, suspensiot tai emulsiot.

Lisäksi, jos annostellaan ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, farmaseuttiset
 valmisteet voivat olla steriilien liuosten muodossa.

30 Yhdisteet I tavallisesti annostellaan yksikköannoksina alueella 1-100 mg potilail-
 le, joilla on verisuonitauteja, kuten sydämen rytmihäiriö, kohonnut verenpaine,
 iskeeminen sydänsairaus.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lisää.

Sulamispisteet eivät ole oikeita, yhdisteiden tunnistaminen ja niiden puhtaus on arvioitu alkuaineanalyysillä (C,H,N) ja IR, UV, NMR ja massaspektrometrialla.

ESIMERKKI 1

5

Cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-(2-N-isopropyli-N-metyyliaminoetyyli)-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onin bromivety

(a) Seos, joka sisälsi cis(+)-2,3-dihydro-3-hydroksi-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onia (3,3 g), N-isopropyli-N-metyyliaminoetyylikloridin kloorivetyä (1,5 g) ja K_2CO_3 (1,5 g) suspensoitiin 30 ml:aan metyylietyyliketonia ja sen annettiin olla palautuksessa 12 tuntia. Jäännös käsiteltiin etyylietterillä ja laimennettiin HCl:llä (1:1). Orgaaninen faasi erotettiin. Hapan vesifaasi alkalisoi-
 10 tiin 10 %:lla NaOH:lla ja uutettiin useita kertoja etyylietterillä. Orgaaniset
 15 faasit yhdistettiin ja haihdutettiin kuivaksi. Öljyistä jäännöstä (3,1 g) käytettiin suoraan sen jälkeiseen reaktioon.

(b) Vaiheessa (a) saatu tuote liuotettiin 31 ml:aan etikkahapon anhydridiä ja annettiin seistä 12 tuntia. Etikkahapon anhydridi tislattiin pois vakuumissa.
 20 Jäännös liuotettiin 32 ml:aan etyylietteriä ja käsiteltiin 6N HBr -liuoksella isopropylialkoholissa happaman pH:n saamiseksi. Jäännös erotettiin suodatta-
 malla ja kiteytettiin asetonietyylietteristä. Saatiin 2,4 g valkoista kiinteätä ainetta; s.p. 137-140 °C.

25 Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä olevalla menetelmällä.

- cis(+)-3-asetyylioksi-5-(2-N-etyyli-N-metyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onioksalaatin monohydraatti; s.p. 105-108 °C (etyyliasettaatti);

30

- cis(+)-3-asetyylioksi-5-(2-N-t-butyli-N-metyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onin oksalaatti; s.p. 86-89 °C (isopro-

pyylialkoholietyylieetteri);

- cis(+) -3-asetyylioksi-5-(2-N-syklopropyyli-N-metyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni;

5

-cis(+) -3-asetyylioksi-5-(2-N-sykloheksyyli-N-metyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni;

10

-cis(+) -3-asetyylioksi-5-(2-di-isopropyyli-N-metyyliaminoetyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onin oksalaatti; s.p. 86-89 °C (isopropylialkoholietyylieetteri).

ESIMERKKI 2

15 **Cis(+) -3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-(2-metyyli-3-dimetyyliaminopropyyli)-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onin oksalaatti (diastereoisomeeri A)**

(a) cis(+) -3-asetyylioksi-5-(3-kloori-2-metyylipropyyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni.

20

5 g cis(+) -3-asetyylioksi-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onia liuotettiin 30 ml:aan dimetyyliformamidia, jäähdytettiin lämpötilaan -7 °C. 1,4 g 88 % KOH ja 10 minuutin jälkeen 3,8 g 1-bromi-3-kloori-2-metyyli-propaania lisättiin hitaasti. Lämpötilan annettiin sitten nousta lämpötilaksi 0 °C ja seosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten 250 ml:aan 0,6 N NH_4Cl -liuokseen ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Kerätyt orgaaniset faasit pestiin H_2O :lla, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin alennetussa paineessa. 6 g paksua oranssin väristä öljyä saatiin ja liuotettiin kuumaan isopropylialkoholiin. Kiteinen kiinteä aine saostui jäähdyttämällä, s.p. 100-103 °C.

30

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä olevalla menetelmällä:

-cis(+)-3-asetyylioksi-5-(3-kloori-2-etyylipropyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni;

5 -cis(+)-3-asetyylioksi-5-(3-kloori-2-isopropyli)-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni.

(b) 5 g kloorijohdannaista, joka saatiin kuten vaiheessa (a), liuotettiin 30 ml:aan dimetyyliformamidia; 10 g dimetyyliamiinia ja 0,05 g KI lisättiin liuokseen. Liuos kuumennettiin sitten lämpötilaan 80 °C 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan H₂O ja erottunut kiinteä aine uutettiin etyylieetterillä. Orgaaninen faasi haihdutettiin kuivaksi ja jäännöksen annettiin reagoida 35 ml:n etikkahapon anhydridin kanssa huoneen lämmössä. 48 tunnin jälkeen ylimäärä etikkahapon anhydridiä poistettiin ja jäännös käsiteltiin etyylieetterillä. Valkoinen kiinteä aine erotettiin ja muodostettiin sen suola oksaalihapolla isopropyylialkoholissa. 3,5 g tuotetta, joka puhdistettiin isopropyylialkoholilla kiteytyksellä saatiin; s.p. 177-179 °C. $[\alpha]_D^{20} = 148$ (H₂O).

20 Seuraavat yhdisteet saatiin edellä olevalla menetelmällä:

- cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-[2-metyyli-3-(N-syklopropyyli-N-metyyliamino)propyyli]-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni;

25 - cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-[2-metyyli-3-(N-sykloheksyyli-N-metyyliamino)propyyli]-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni;

- cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-[2-metyyli-3-(N-dimetyyliamino)propyyli]-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni.

ESIMERKKI 3

Cis(+) -3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-(2-metyyli-3-dimetyyliaminopropyli)-2-(4-metoksifenyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onin oksalaatti (diastereoisomeeri B)

5

5 g cis(+) -2,3-dihydro-3-hydroksi)-2-(4-metoksifenyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-onia, 2,9 g 2-metyyli-3-dimetyyliaminopropylikloridin kloorivetyä, 5,7 g K_2CO_3 :ta, 1,4 ml H_2O :ta annettiin reagoida 75 ml:ssa asetonia esimerkin 1 (a) mukaisen menetelmän mukaisesti, sitten annettiin reagoida 70 ml:n etikkahapon anhydridin kanssa, [katso esimerkki 1 (b)]. Raakatuote käsiteltiin etyylieetterillä ja näin saatu kiinteä aine suodatettiin pois ja liuos haihdutettiin kuivaksi. Tämä menetelmä toistettiin. 4,3 g jäännöstä liuotettiin isopropyylialkoholiin ja käsiteltiin 1,2 g:n oksaalihapon kanssa. Saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin asetoni-etyylieetteristä; s.p. 84-89 °C; $[\alpha]_D^{20} = +119,3 (H_2O)$.

15

Seuraavat yhdisteet saatiin edellä olevalla menetelmällä:

20

- cis(+) -3-asetyylioksi-7-kloori-2,3-dihydro-5-(2-metyyli-3-dimetyyliaminopropyli)-2-(4-metoksifenyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni (yhdisteestä cis(+) -2,3-dihydro-7-kloori-3-hydroksi-2-(4-metoksifenyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni).

ESIMERKKI 4

25

Cis(+) -2,3-dihydro-5-(2-N-isopropyli-N-metyyliaminoetyli)-3-(2,2-dimetyylipropanoylioksi)-2-(4-metoksifenyli)-1,5-bentsotiatsepin-4(5H)-oni ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat

30

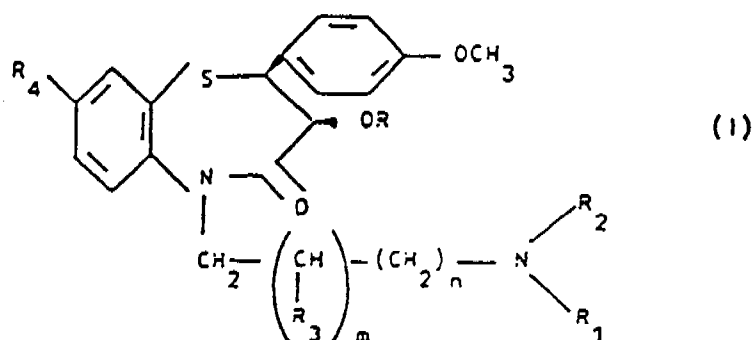
Raaka-aine [saatu kuten on esitetty esimerkissä 1 (a)], liuotettiin 15 ml:aan vedetöntä pyridiiniä ja käsiteltiin 0,23 g:n pivaloyylikloridilla. 24 tunnin jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Orgaaniset faasit kerättiin ja haihdutettiin kuivaksi. 0,9 g jäännöstä muutettiin vastaavaksi maleiinihapon suolaksi; s.p. 128-130 °C (asetoni-isopropyylieetteri).

Patenttivaatimukset

1. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden diastereoisomeerit tai enantiomeerit tai seokset

5

10



- 15 jossa R on vety tai R_5CO -ryhmä, jossa R_5 on C_1 - C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli, R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat C_1 - C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli tai C_3 - C_7 -sykloalkyyli; R_3 on C_1 - C_4 lineaarinen tai haarautunut alkyyli; R_4 on vety, kloori, metoksi; n on 1 tai 2; m on 0 tai 1 sillä edellytyksellä, että kun m on 0, ainakin jompi kumpi ryhmistä R_1 ja R_2
- 20 on haarautunut alkyyli-ryhmä tai sykloalkyyli-ryhmä.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-(2-N-isopropyyli-N-metyyliaminoetyyli)-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4-(5H)-oni ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

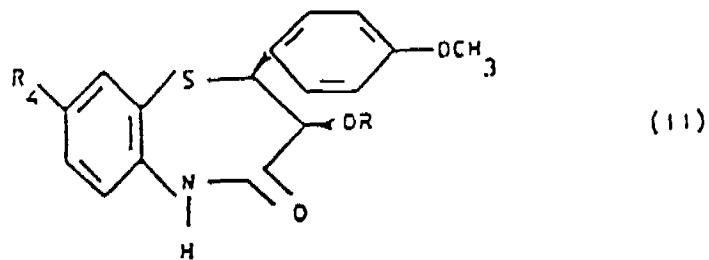
30

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on cis(+)-3-asetyylioksi-2,3-dihydro-5-(2-metyyli-3-dimetyyliaminopropyyli)-2-(4-metoksifenyyli)-1,5-bentsotiatsepin-4-(5H)-oni ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

4. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tun-

n e t t u siitä, että menetelmässä annetaan kaavan II mukaisen bentsotiatsepino-
nin johdannaisen

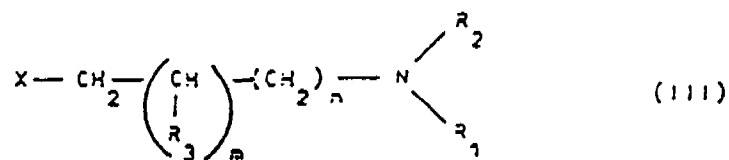
5



10

reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

15

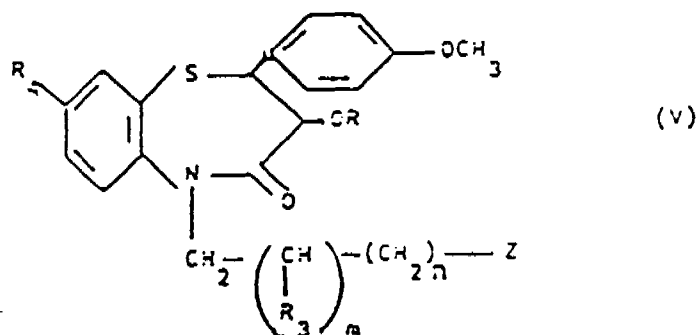


20

jossa m, n, R₁, R₂, R₃, R₄ on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 1 ja X on
halogeeni, lämpötilassa 0-100 °C.

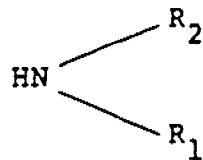
5. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n -
25 n e t t u siitä, että reaktiossa annetaan kaavan V mukainen yhdiste

30



reagoida kaavan VI mukaisen amiinin kanssa

5



(VI)

jossa m, n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 1 ja Z on kloori-, bromi- tai tosylioksiryhmä.

10

6. Farmaseuttiset koostumukset, jotka käsittävät aktiivisena aineena tehokkaan määrän jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukaista yhdistettä yhdessä sopivan farmaseuttisen täyteaineen kanssa.

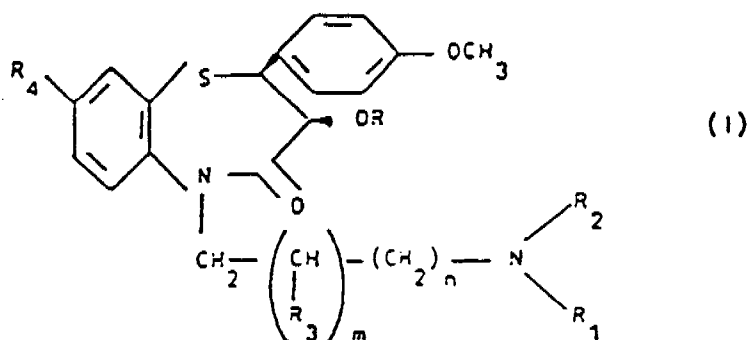
15 7. Patenttivaatimuksen 1-3 mukaisen yhdisteen käyttö lääkkeen valmistukseen, jota käytetään sydänverisuonitauteihin.

Patentkrav

1. Föreningar med den allmänna formeln I och deras diastereoisomerer och enantiomerer eller blandningar

5

10



15

där R är väte eller en R_5CO grupp där R_5 är en C_1-C_4 lineär eller förgrenad alkyl, R_1 och R_2 som är likadana eller olika är C_1-C_4 lineär eller förgrenad alkyl eller en C_3-C_7 -cykloalkyl; R_3 är en C_1-C_4 lineär eller förgrenad alkyl; R_4 är väte, klor, metoxi; n är 1 eller 2; m är 0 eller 1 med den förutsättningen att då m är 0 är åtminstone någon av grupperna R_1 och R_2 en förgrenad alkylgrupp eller en cykloalkylgrupp.

20

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är cis(+)-3-acetyloxi-2,3-dihydro-5-(2-N-isopropyl-N-metylaminopropyl)-2-(4-metoxifenyl)-1,5-benzotiazepin-4-(5H)-on och deras farmaceutiskt acceptabla salter.

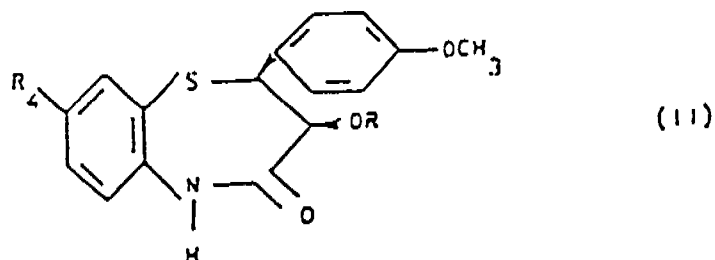
25

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är cis(+)-3-acetyloxi-2,3-dihydro-5-(2-metyl-3-dimetylaminopropyl)-2-(4-metoxifenyl)-1,5-benzotiazepin-4-(5H)-on och deras farmaceutiskt acceptabla salter.

30

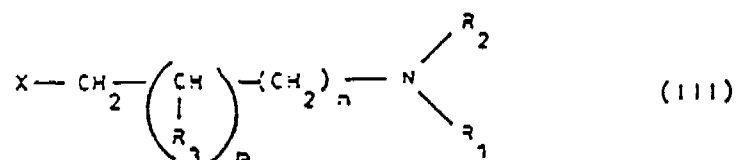
4. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att vid förfarandet låter man ett benzotiazepinon derivat med formeln II

5



reagera med en förening med formeln III

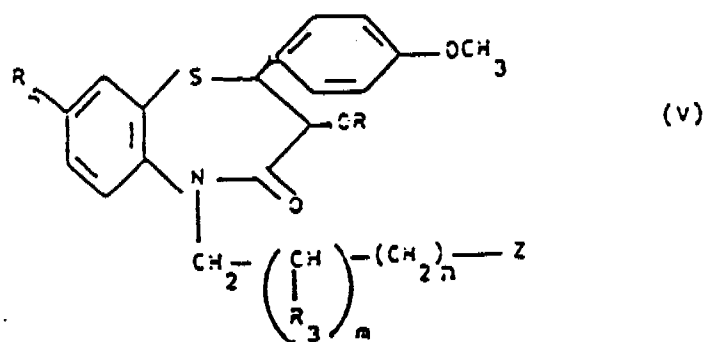
10



15 där m, n, R₁, R₂, R₃, R₄ är definierade som i patentkrav 1 och X är halogen, vid en temperatur på 0-100 °C.

5. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en förening med formeln V

20



25

reagera med en amin med formeln VI

30



där m , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 är definierade som i patentkrav 1 och Z är klor, brom eller en tosyloxigrupp.

5 6. Farmaceutiska sammansättningar som innefattar som en aktiv ingrediens en effektiv mängd av en förening enligt patentkraven 1-3 tillsammans med ett lämpligt farmaceutiskt fyllnadsämne.

7. Användning av en förening enligt patentkraven 1-3 för framställning av ett läkemedel för att användas vid blodkärslsjukdomar.