



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets<sup>4</sup> : C07D 281/10, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 87/ 06934 (43) Date de publication internationale: 19 novembre 1987 (19.11.87)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH87/00053 (22) Date de dépôt international: 8 mai 1987 (08.05.87) (31) Numéro de la demande prioritaire: 1895/86-0 (32) Date de priorité: 9 mai 1986 (09.05.86) (33) Pays de priorité: CH (71)(72) Déposant et inventeur: BAUDET, Pierre [CH/CH]; 15, chemin de Passoret, CH-1234 Genève (CH). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p>		<p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: NITRIC ESTERS OF BENZOTHIAZEPINONES (54) Titre: ESTERS NITRIQUES DE BENZOTHIAZEPINONES (57) Abstract Nitric esters of benzothiazepines useful in cardiovascular therapy, and their synthesis methods. (57) Abrégé Esters nitriques de benzothiazépines utiles en thérapie cardiovasculaire et leurs procédés de synthèse.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

- 1 -

## Esters nitriques de benzothiazepinones.

Les esters nitriques de l'invention possèdent des propriétés vasodilatrices coronariennes utiles pour le traitement de l'angor de différents types, soulagement de la douleur et amélioration de l'irrigation sanguine du tissu cardiaque ischémié.

Les dérivés oxy-acyles des benzothiazépines actuellement utilisés comme vasodilatateurs, comme le diltiazem, s'hydrolysent relativement aisément dans le tractus digestif et par métabolisation hépatique, si bien que la biodisponibilité, par ex. du 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxy-acétyl-5(2-diméthylamino-éthyl)-2,3 dihydro-1,5 benzothiazépine-4(5H)-one n'est que de 10% environ.

La propriété basique de cette benzothiazépine bien que relativement faible, n'autorise toutefois pas une bonne pénétration intra-épidermique tel que de nouvelles préparations galéniques l'autoriseraient.

Les dérivés oxy-nitro de l'invention tel que: le 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxy-nitro-5(2-diméthylamino-éthyl) 2,3 dihydro-1,5 benzothiazépine-4(5H)-one possèdent une grande stabilité dans les milieux biologiques et une bonne diffusion à travers l'épiderme par laquelle ils atteignent la circulation sanguine de façon prolongée. Ils peuvent être utilisés par les techniques d'administration trans-épidermiques.

Exemple :

1.- Cis(+)-3-(4-méthoxyphényl)-3-oxy-nitro-5(2-diméthylamino-éthyl)-2,3 dihydro-1,5 benzothiazépine-4(5H)-one.

Au mélange de 2,74 g, d'anhydride acétique et de 1,77 g. de  $\text{NO}_2\text{H}$  à 100%, refroidi à  $-5 - 0^\circ$  (préparé par addition gouttes à gouttes de l'acide nitrique dans l'anhydride acétique refroidi à  $-5^\circ$ ) on ajoute en plusieurs

- 2 -

portions 3,72 g. de 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxv-5(2-diméthylamino-éthyl)-2,3 dihydro-1,5 benzothiazénine-4(5H)-one.

Après 60 minutes, on retire le milieu de réaction du mélange glace-sel et la réaction se poursuit sous agitation magnétique jusqu'à ce que le milieu devienne homogène.

La solution dans 50 ml de chlorure de méthylène du milieu est extraite 2 fois par 100 ml de  $\text{CO}_2\text{HNa}$  à 5% puis 2 fois par 100 ml d'eau.

Le résidu d'évaporation de la solution organique est repris par de l'acétate d'éthyle. Cette solution est extraite 2 fois par 150 ml d'eau.

La solution organique est séchée sur du sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le résidu amorphe est cristallisé dans de l'eau, F. 76-77°, recrist. dans l'éther à -18°, F. 86-87°, recristallisation dans EtOH à -18°, F. 86-87°.

<u>ccm silice G-60 F<sub>254</sub></u>	<u>Rf</u>	<u>Solvants</u>
	0,85	n-butanol-H <sub>2</sub> O/ac. acétique (5,1 2,5 vol.)
	0,70	acétate d'éthyle
	0,50	acétate d'éthyle/n-hentane (3,1 vol.)
	0,18	acétate d'éthyle/n-hentane (1,1 vol.)

a) IR (nujol) 1670 (F), 1640 (F), 1610 (m), 1560 (f), 1525 (F),  
1400 (f), 1280 (F), 1180 (F), 1090 (m), 1040 (m),  
1020 (F), 850 (F), 765 (F), 727 (f) cm<sup>-1</sup>

intensité : F = forte

f = faible

m = moyenne

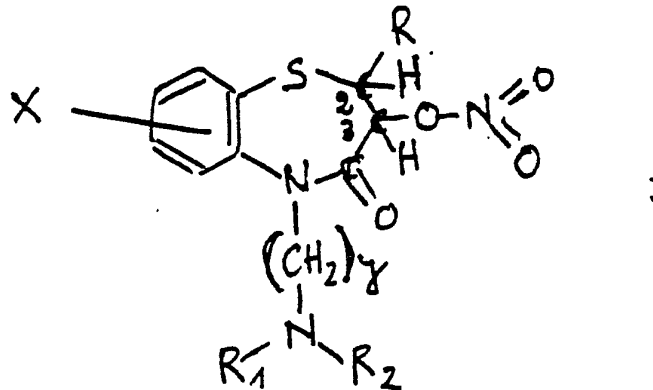
b)

$$\left[ \alpha \right]_D^{20} = + 153,2 \quad (C = 1\% \text{ acétate éthyle})$$

- 3 -

Revendications

1.- Esters nitriques thérapeutiquement actifs de formule I



dans laquelle, R représente un reste phényl non substitué ou substitué par un groupe alkyl de 1 à 3 atomes ou par plusieurs groupes alkyl inférieurs ou par un groupement alkoxy ou par plusieurs groupes alkoxy ou par un atome halogène ou plusieurs atomes d'halogène;  
 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont des groupes alkyl inférieurs,  
 Y est un groupe alkylène de 2 à 3 atomes de carbones,  
 X est un atome hydrogène ou un atome halogène.

La configuration des carbones 2 et 3 peut être 2S,3R 2R,3S 2S,3S ou 2R,3R ou les racémates.

La propriété bien nue faiblement basique de ces composés permet la formation de sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

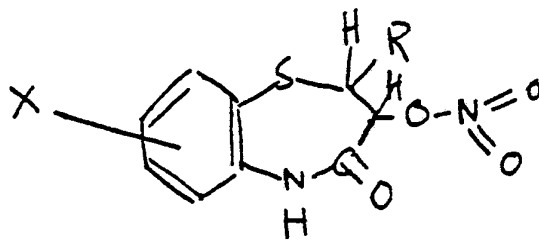
Les actions thérapeutiques des dérivés de benzothiazépines de la formule I sont particulièrement notables dans le domaine de la vasodilatation coronarienne ou en qualité d'anti-dépressant, ceci particulièrement pour les dérivés suivants :

- a) 2-(4-méthylphényl)-3 oxy nitro-5(2-diméthylamino-éthyl)-2,3 dihydro-1,5 benzothiazépine-4(5H)-one,

- 4 -

- b) 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxynitro-5-(2-diméthylamino-éthyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one.
- c) 2-(4-chlorophényl)-3-oxynitro-5-(2-diméthylamino-éthyl)-7-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one,
- d) 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxynitro-5-(2-diméthylamino-éthyl)-7-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one,
- d) 2-(4-méthoxyphényl)-3-oxynitro-5-(3-diméthylamino-propyl)-7-chloro-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one.

2.- Esters nitriques thérapeutiquement actifs de la formule II ou intermédiaire de synthèse des composés de la formule I,



II

dans laquelle R et X ont la même signification que dans la formule I.

3.- Procédé de préparation des esters nitriques de benzothiazépine de la formule I,

caractérisé par la réaction du produit provenant du mélange de l'anhydride acétique et de l'acide nitrique à 100 % ou à 96 %, préparé extemporanément, avec un alcool correspondant des benzothiazépine de la formule I. Le rapport molaire des réactifs peut être de 1/1 ou 2/1 ou supérieur. La température de réaction est initialement comprise entre  $-5^{\circ}$  et  $0^{\circ}$ , puis à la température ambiante jusqu'à ce que le milieu soit homogène. La solution dans le chlorure de méthylène du milieu de réaction est extraite par une solution aqueuse de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , puis lavée à l'eau. Le résidu d'évaporation est

dissout dans de l'acétate d'éthyle, cette solution est extraite par de l'eau séchée et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu cristallise dans de l'eau comme base de l'ester nitrique d'une benzothiazépine de la formule I.

Les esters nitriques des composés de la formule I peuvent si cela est nécessaire être purifiés par absorption sur silice G 60 230 à 400 mesh, puis élués par de l'acétate d'éthyle.

- 4.- Procédé de préparation des ester nitriques de benzothiazépinines de la formule II, caractérisé par la réaction du produit réactionnel de l'anhydride acétique et de l'acide nitrique de 100 à 96 %, préparé extemporanément, avec l'alcool correspondant d'une benzothiazépine de la formule II.
- 5.- Propriété thérapeutique des benzothiazépinines de la formule I, caractérisée par une action vaso-dilatatrice, notamment coronarienne.
- 6.- Propriété thérapeutique des benzothiazépinines de la formules I, caractérisée par une action anti-dépressante.
- 7.- Propriété thérapeutique des benzothiazépinines de la formule I, caractérisée par une administration trans épidermique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 87/00053

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>4</sup> : C 07 D 281/10; A 61 K 31/55		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>4</sup>	C 07 D 281/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	FR, A, 2034493 (TANABE SEIYAKU) 11 December 1970 see the whole document	1-4
A	US, A, 4065488 (C.H. CHOU et al.) 27 December 1977 see the whole document	1-4
-----		
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
22 July 1987 (22.07.87)		29 September 1987 (29.09.87)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers .....\*), because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

\*) 5-7 See PCT Rule 39.1(i) Scientific and mathematical theories

2.  Claim numbers ....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claim numbers ....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/CH 87/00053 (SA 17026)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 11/09/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2034493	11/12/70	NL-A- 7000432	28/07/70
		DE-A, C 2003022	30/07/70
		GB-A- 1240982	28/07/71
		CH-A- 520706	31/03/72
		US-A- 3646008	29/02/72
		BE-A- 744855	01/07/70
		AT-A- 294841	15/11/71
US-A- 4065488	27/12/77	BE-A- 861112	23/05/78
		NL-A- 7711240	28/08/78
		FR-A, B 2381740	22/09/78
		DE-A- 2751934	31/08/78
		GB-A- 1540024	07/02/79
		JP-A- 53105493	13/09/78
		AU-A- 2947777	12/04/79
		AT-B- 355047	11/02/80
		AU-B- 512051	18/09/80
		CA-A- 1103262	16/06/81
		CH-A- 625244	15/09/81
		SE-A- 7711110	25/08/78

---

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/CH 87/00053

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB <sup>4</sup> : C 07 D 281/10; A 61 K 31/55		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>4</sup>	C 07 D 281/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>6</sup>	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
A	FR, A, 2034493 (TANABE SEIYAKU) 11 décembre 1970 voir le document en entier	1-4
A	US, A, 4065488 (C.H. CHOU et al.) 27 décembre 1977 voir le document en entier	1-4
-----		
<p><sup>6</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
22 juillet 1987	29 SEP 1987	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé L. ROSSI	

## SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE <sup>1</sup>

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications numéros...\*) se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:

\*) 5-7 Voir PCT Règle 39.1(i) Théories scientifiques et mathématiques.

2.  Les revendications numéros..... se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:

3.  Les revendications numéros..... sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION <sup>2</sup>

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2.  Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
3.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:
4.  Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/CH 87/00053 (SA 17026)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 11/09/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
FR-A- 2034493	11/12/70	NL-A- 7000432	28/07/70
		DE-A,C 2003022	30/07/70
		GB-A- 1240982	28/07/71
		CH-A- 520706	31/03/72
		US-A- 3646008	29/02/72
		BE-A- 744855	01/07/70
		AT-A- 294841	15/11/71
US-A- 4065488	27/12/77	BE-A- 861112	23/05/78
		NL-A- 7711240	28/08/78
		FR-A,B 2381740	22/09/78
		DE-A- 2751934	31/08/78
		GB-A- 1540024	07/02/79
		JP-A- 53105493	13/09/78
		AU-A- 2947777	12/04/79
		AT-B- 355047	11/02/80
		AU-B- 512051	18/09/80
		CA-A- 1103262	16/06/81
		CH-A- 625244	15/09/81
		SE-A- 7711110	25/08/78

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82