



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3564/84

(22) Indleveringsdag: 20 jul 1984

(41) Alm. tilgængelig: 23 jan 1985

(44) Fremlagt: 12 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 jul 1983 IT 22185/83

(51) Int.Cl.5

C 07 D 417/12
A 61 K 31/55
/(C 07 D 417/12,
C 07 D 213:55,
C 07 D 281:10)

(71) Ansøger: *SCHIAPPARELLI FARMACEUTICI S.P.A.; Corso Belgio 86; 10153 Turin, IT

(72) Opfinder: Stefano *Majors; IT, Diego G. *Brochetti; IT, Giuseppe *Piacenza; IT, Amedeo *Manfredi; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 1,5-Benzothiazepin, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutisk præparat indeholdende en sådan forbindelse

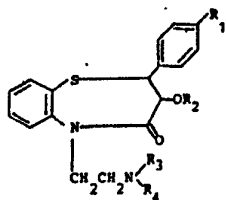
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chem. Pharm. Bull., vol. 19, (1971), pp. 595-602

(57) Sammendrag:

3564-84

1,5-benzothiazepiner med formlen



I

hvor R_1 betegner alkyl, alkoxy eller halogen, R_2 betegner substitueret benzoyl, eventuelt substitueret phenylcarbonyl, R_3 -CO, hvor R_3 er en eventuelt substitueret gruppe afledt fra en heterocyklisk ring, og R_3 og R_4 betegner alkyl, og salte deraf af farmaceutisk acceptable syrer udviser kardiovaskulær anvendelighed. De kan derfor anvendes i farmaceutiske præparater.

1,5-Benzothiazepinringen repræsenterer en heterocyclisk gruppe, der er velkendt i teknikken. 1,5-Benzothiazepin-4-on-derivater med en dobbeltbinding mellem stilling 2 og 3 og substitueret i 3-stillingen med alkyl, alkoxy, halogen eller trifluormethyl er beskrevet i US patentskrift nr. 3 895 006 og nr. 3 983 106. Disse forbindelser siges at have antidepressiv virkning. Andre 1,5-benzothiazepin-4-on-derivater er kendte fra US patentskrift nr. 3 646 008, hvori 3-alkoxycarbonyloxy-1,5-benzothiazepin-4-on-forbindelser er omhandlet, og US patentskrift nr. 3 562 257, hvori substituenterne i stilling 3 i 1,5-benzothiazepinkernen er lavere alifatisk acyloxy med 1-4 carbonatomer. 3-Acyloxy-1,5-benzothiazepin-4-oner, hvori 3-acyloxygruppen er forskellig fra lavere alifatisk acyl, såvel som 3-phenyl- eller 3-(substitueret phenyl)-carbamoyloxy-1,5-benzothiazepin-4-oner er imidlertid hidtil ukendte.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,5-benzothiazepiner med den i krav 1 angivne almene formel I, hvori R_1 betegner alkoxy med 1-4 carbonatomer, R_2 betegner gruppen R_5 -CO, hvori R_5 er en pyridylgruppe, og R_3 og R_4 betegner uafhængigt af hinanden alkyl med 1-4 carbonatomer.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har kardiovaskulær anvendelighed.

Opfindelsen angår endvidere de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen I, som f.eks. hydrochloridet, hydrobromidet, hydroiodidet, sulfatet, phosphatet, perchloratet, nitratet, acetatet, tartratet, citratet, succinatet, maleatet, methansulfonatet, benzensulfonatet, 4-methylsulfonatet, napsylatet og dermed analoge. Opfindelsen angår også anvendelsen af forbindelserne med formlen (I) eller salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer til fremstilling af et lægemid-

del til behandling af cardiovaskulære lidelser.

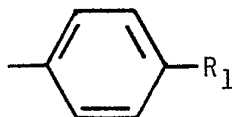
Opfindelsen angår endvidere farmaceutiske præparater, der er nyttige til anvendelse ved behandling af cardiovasku-
 5 lare lidelser, hvilke præparater som aktiv bestanddel indeholder en passende mængde af en forbindelse med form-
 len I eller et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel syre og en eller flere konventionelle excipienser.

10 Som anvendt heri betegner udtrykket "alkyl med 1-4 carbonatomer" lineære eller forgrenede alkylgrupper som methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl eller tert.-butyl, medens "alkoxy med 1-4 carbonato-
 15 mer" betegner methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec.-butoxy, isobutoxy og tert.-butoxy, og "halogenatom" refererer til chlor, brom, fluor og iod. Når R_5 i gruppen R_5 -CO er 3-pyridyl, kaldes gruppen R_5 -CO også nicotinoyl.

20 En foretrukken gruppe forbindelser er sådanne med formlen I, hvori R_1 er alkoxy med 1-4 carbonatomer, R_2 er gruppen R_5 -CO, hvori R_5 er 3-pyridyl, og R_3 og R_4 betegner uafhængigt af hinanden alkyl med 1-4 carbonatomer, og salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer.

25

Forbindelserne med formlen I har to asymmetriske centre, nemlig svarende til de to carbonatomer, der bærer substituenterne

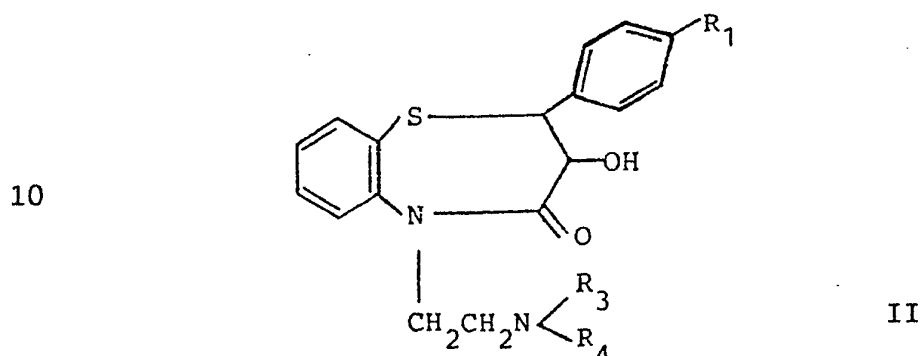


30

og henholdsvis OR_2 . Følgelig kan de forekomme som enantiomere og diastereoisomere former, og den foreliggende opfindelse omfatter både de enkelte opspaltede isomere og
 35 blandinger deraf i forskellige indbyrdes forhold. Desuden kan hver af disse enantiomere og diastereomere former eksistere som en af de mulige geometriske konfigurationer

cis og trans, som ligeledes er omfattet af den foreliggende opfindelse.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved at om-
 5 sætte et stof med formlen



15 hvori R_1 , R_3 og R_4 har den i det foregående angivne betydning, eller en af de eventuelle enantiomere eller diastereoisomere former, i en af de mulige geometriske konfigurationer cis eller trans, med et egnet middel, der er i stand til at indføre substituenten R_2 .

20 En almindelig metode til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen omfatter således f.eks. omsætning af en molær mængde af stoffet med formlen II i det foregående eller et salt deraf med ca. 1 til ca. 4, foretrukket ca. 1 til ca. 3 mol, af et acyleringsmiddel valgt blandt
 25 R_5 -CO-hal, hvori R_5 er som defineret i det foregående, og hal betegner et halogenatom, foretrukket chlor, og R_5 -CO-X, hvori R_5 er som defineret i det foregående, og X kan være gruppen R_5 -CO-O eller den rest, der er typisk for et blandet anhydrid.
 30

Reaktionen udføres i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, tetrahydrofuran, dioxan eller dermed analoge opløsningsmidler, og når en
 35 forbindelse med formlen R_5 -CO-hal anvendes som acyleringsmiddel også i nærværelse af en organisk base som triethylamin for at blokere den surhed, der dannes under

reaktionen.

Reaktionen udføres ved en temperatur varierende fra omtrent stuetemperatur til ca. 60 °C. I almindelighed er et
5 temperaturinterval beliggende mellem ca. stuetemperatur og ca. 50 °C tilstrækkeligt til opnåelse af de bedste resultater. Et tidsinterval på ca. 5 til ca. 30 timer kræves for at bringe reaktionen til fuldendelse. Slutprodukterne udvindes fra reaktionsmediet ved hjælp af konventionelle procedurer og kan om ønsket overføres i de tilsvarende syreadditionssalte ved omsætning med den forud bestemte farmaceutisk acceptable syre.
10

Fremstillingen af forbindelserne med formlen II er beskrevet i US patentskrift nr. 3 562 257. Forbindelserne med formlen II i form af de isomere (+)-2,3-cis-forbindelser, der er nyttige til fremstilling af nogle af de optisk aktive forbindelser ifølge opfindelsen, blev fremstillet ved at underkaste forbindelsen cis-(+)-3-acetoxyl-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5)-on, som den frie base eller hydrochloridet deraf, mild alkalisk hydrolyse under hydroalkoholiske betingelser. Det er et stof, der er kendt fra litteraturen, se f.eks. Arzn. Forsch., 21 (9), 1338,
20
25 1971.

Som anført i det foregående har forbindelserne med formlen I kardiovaskulær anvendelighed. Mere specifikt har de en høj grad af calciumantagonistvirkning og udviser en
30 mærkbar coronardilataterende virkning. De er derfor nyttige ved behandlingen af hjertelidelser, såsom myocardial iskæmi og angina pectoris, og i almindelighed alle de cardiale patologiske tilstande, der tilskrives som coronar insufficiens. Det har overraskende vist sig, at disse
35 favorable coronardilataterende egenskaber ikke er koblet med nogen depressant virkning i hjertemusklen, således at forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes uden væ-

sentlig risiko for at forårsage uønskede og ofte fatale bivirkninger i de behandlede patienter.

Disse biologiske egenskaber blev undersøgt ved hjælp af forsøg in vitro og in vivo, og resultaterne deraf er anført i det følgende. I disse eksperimenter blev forbindelsen ifølge eksempel 1 valgt som repræsentativ for den klasse stoffer, der er omfattet af formel I, medens en strukturelt beslægtet forbindelse, nemlig cis-(+)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid, en calciumantagonist og coronardilatator, der er kendt fra litteraturen (se artiklen i Arzn. Forsch., hvortil der henvises i det foregående) blev anvendt som sammenligningsstof. Den vil herefter blive benævnt forbindelse A.

In vitro forsøgene blev udført på isolerede marsvinehjerter, overgydt med kumulative administrationer af de forbindelser, der skal afprøves, i alt væsentligt efter den velkendte Langendorff's teknik (O. Langendorff, Pfluegers, Arch., 61, 291, 1895). Forbindelserne blev administreret i doser på 0,05, 0,5 og 5 µg/isoleret hjerte, suspenderet i 0,5 ml af perfusionsvæsken, og virkningerne af hver administrering blev fulgt i 20 minutter før indgift af den næste dosis.

Virkningerne af følgende parametre blev iagttaget:

DP = udviklet tryk (Developed Pressure)
CPP = coronarperfusionstryk (Coronary Perfusion Pressure)
HR = hjertehastighed (Heart Rate)

De opnåede resultater er rapporteret i følgende tabel og er udtrykt som %-variationer i forhold til de basale værdier, dvs. de værdier, der blev iagttaget ved administrering af perfusionsvæsken alene. Hver værdi er middeltallet af seks bestemmelse.

TABEL 1

Parameter	Forbindelse	Dosis ($\mu\text{g}/\%$ isoleret hjerte)		
		0,05 μg	0,5 μg	5 μg
		%-variation	%-variation	%-variation
DP	Eksempel 1 Forbindelse A	- 15 - 28	- 19 - 30	- 25 - 40
CPP	Eksempel 1 Forbindelse A	- 7 - 5	- 10 - 6	- 14 - 6,5
HR	Eksempel 1 Forbindelse A	- 2,5 - 2	- 3,5 - 3,5	- 5 - 18

De ovennævnte data er først en indikation af de fremragende coronardilataterende egenskaber for forbindelsen ifølge eksempel 1, som viser en væsentligt højere reduktion af CPP i forhold til forbindelse A. Desuden er manglen på cardiodepressiv virkning allerede indlysende ved betragtning af disse præliminære forsøg in vitro, idet den fremgår af reduktionen af DP, dvs. en parameter, der står i forhold til den kontraktile kraft for hjertemusklen, og ved HR, der er meget mindre markant for forbindelsen ifølge opfindelsen end for referencestoffet. Reduktionen af HR udviklet af forbindelsen ifølge eksempel 1 synes faktisk at være negligerbar.

Disse in vitro resultater blev bekræftet ved in vivo forsøg udført på anæstetiseret hund med åben brystkasse. I disse forsøg blev to grupper med otte bastardhunde i hver, med en vægt på 14 til 25 kg, anæstetiseret med natriumthiopental og kirurgisk åbnet efter den kendte laboratorieteknik, der anvendes til registrering af de hæmodynamiske parametre for en forbindelse, der skal afprøves.

Forbindelsen ifølge eksempel 1 blev opløst i vandig 0,01 N saltsyre indeholdende 0,9 vægt-% NaCl, og pH blev indstillet til ca. 6 ved hjælp af 1 N NaOH. Opløsningsmidlets ineffektivitet blev afprøvet på hver hund. Forbindelse A blev opløst i saltvand. Stofferne blev administreret intravenøst i løbet af 1 minut i doser på 0,25, 0,5 og 0,75 mg/kg. Virkningerne af hver administrering blev vist i 20 minutter før en påfølgende administrering blev indgivet. En gruppe dyr modtog forbindelsen ifølge eksempel 1, medens den anden gruppe blev administreret med referencestoffet. Virkningerne på følgende gruppe parametre blev registreret:

- 1) Coronar strømmning (CF, Coronary Flow) og coronar resistens (CR, Coronary Resistances),
- 2) venstre ventrikulære tryk (LVP, Left Ventricular Pressure) og dp/dt_{max} , dvs. variationen i trykket i venstre ventrikel som funktion af tiden,
- 3) hjertehastigheden (HR), PR og QRS, hvor P, Q, R og S er konventionelle bogstaver tillagt de forskellige spidser, der vises i et standardelektrocardiogram, se A. Katz, Physiology of the Heart, Reven Press, New York, 1977, side 264. PR betegner tidsintervallet (i sekunder), der kræves af den elektriske impuls, som udløser de mekaniske kontraktioner, der stammer fra SA-knuden (Synus Atrial knude) for at nå den højre ventrikel og er således et mål for den atrioventrikulære (AV) ledningsevne, hvorimod QRS vedrører ledningsevnen for samme impuls i højre ventrikel.

Både de under 2) og under 3) anførte parametre vedrører den myocardiale funktionalitet, hvorimod parametrene under 1) er et direkte mål for de coronardilataterende egenskaber for de afprøvede forbindelser.

De opnåede resultater er rapporteret i følgende tabeller og udtrykt som %-variationer i forhold til basalværdier-

ne, dvs. de værdier, der blev iagttaget ved begyndelsen af forsøget. Som anført i det foregående er hver værdi middeltal mellem otte bestemmelser.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL 2 (gruppe 1)

Parameter	Forbindelse	Dosis (mg/kg i.v.)		
		0,25	0,50	0,75
		%-variation	%-variation	%-variation
CF	Eksempel 1 Forbindelse A	+ 23 + 21	+ 39 + 30	+ 40 + 29
CR	Eksempel 1 Forbindelse A	- 27 - 29	- 36 - 44	- 32 - 48

TABEL 3 (gruppe 2)

Parameter	Forbindelse	Dosis (mg/kg i.v.)		
		0,25	0,50	0,75
		%-variation	%-variation	%-variation
LVP	Eksempel 1 Forbindelse A	- 4 - 10	- 4 - 13	- 2 - 16
dP/dt _{max}	Eksempel 1 Forbindelse A	- 2 - 14	- 6 - 18	- 9 - 28

TABEL 4 (gruppe 3)

Parameter	Forbindelse	Dosis (mg/kg i.v.)		
		0,25	0,50	0,75
		%-variation	%-variation	%-variation
HR	Eksempel 1 Forbindelse A	+ 2 - 7,5	- 2 - 29	- 6 - 42
PR	Eksempel 1 Forbindelse A	+ 1,5 + 22	+ 2,6 + 67	+ 5,1 + 84
QRS	Eksempel 1 Forbindelse A	- 0,8 + 8	- 3,9 + 16	- 2,5 + 14

Det vil ses fra tabel 2, at forbindelsen ifølge eksempel 1 udviser fremragende coronardilataterende egenskaber, både i henseende til forøgelse af den coronare blodstrøm og nedsættelse af den coronare modstand. Disse fordelagtige virkninger på den coronare cirkulation er endvidere ikke koblet med nogen depressiv virkning på hjertemusklen, idet de parametre, der vedrører kontraktiliteten og slagfrekvensen (tabel 3 og 4) kun i ringe grad er påvirket af forbindelsen ifølge opfindelsen. Denne virknings-specificitet mod den coronare cirkulation og resistens udvist af stoffet er af betragtelig terapeutisk værdi, da f.eks. i visse situationer som myocardial iskæmi et yderligere fald i den ventrikulære funktion kan have en fatal udgang. Desuden er manglen på påvirkning af PR- og QRS-ledningstiderne (tabel 4) et klart tegn på, at forbindelsen ifølge eksempel 1, i modsætning til referencestoffet, praktisk taget ingen skadelig virkning har på den atrio-ventrikulære ledning, når den administreres i de effektive coronardilataterende doser. Dette betyder, at en sådan forbindelse i princippet kan indgives sikkert til hjertepatienter, der lider af forstyrrelser i den atrio-ventrikulære ledning, hvorimod andre stoffer, der ikke udviser en sådan specifik virkning på coronarniveau, må håndteres med yderste forsigtighed.

I almindelighed kan det konkluderes, at forbindelserne ifølge opfindelsen repræsenterer stærkt nyttige lægemidler til behandling af angina pectoris og myocardial iskæmi i de tilfælde, hvor den cardiale kontraktilitet og elektrofysiologi allerede er undertrykt, såsom myocardial infarkt, cardial dekomensation, synus bradycardia og atrio-ventrikulær blokering.

Anvendelsen af forbindelserne ifølge opfindelsen som cardiovascular midler og især som coronardilataterende midler gælder alle de industrielt anvendelige handlinger og aspekter ved denne anvendelse, herunder deres anvendelse

i farmaceutiske præparater. Som anført i det foregående angår opfindelsen også farmaceutiske præparater indeholdende de aktive forbindelser.

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan derfor administreres ad forskellig vej, f.eks. oralt, inhalatorisk, intravenøst eller intramuskulært og, foretrukket, oralt. For at illustrere den orale administrering formuleres forbindelserne som tabletter, dispergerbare pulvere, kapsler, 10 sukkerovertrukne tabletter, granuler, sirupper, eliksirer, opløsninger eller aerosoler. Præparaterne til oral anvendelse fremstilles på i og for sig kendt måde og kan indeholde et eller flere konventionelle adjuvanter, som f.eks. sødestoffer, smagsstoffer, farvestoffer, overtræksmidler og konserveringsmidler, til opnåelse af et 15 pænt udseende og tiltalende præparat. Tabletter kan indeholde den aktive bestanddel blandet med de konventionelle farmaceutisk acceptable excipienser, f.eks. inerte fortyndingsmidler, såsom calciumcarbonat, natriumcarbonat, lactose og talkum, granulerings- og sønderdelingsmidler, 20 såsom f.eks. stivelse, algininsyre og natriumcarboxymethylcellulose, bindemidler, f.eks. stivelse, gelatine, gummi arabicum og polyvinylpyrrolidon, og smøremidler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre og talkum.

25 Også sirupper, eliksirer og opløsninger fremstilles på i og for sig kendt måde. Sammen med den aktive bestanddel kan de indeholde suspenderingsmidler, som f.eks. methylcellulose, hydroxyethylcellulose, tragacant og natriumalginat, befugtningsmidler, f.eks. lecithin, polyoxyethylenstearater og polyoxyethylensorbitanmonooleat, og de 30 sædvanlige konserverende, sødende og pufrende midler. Dosis af aktiv bestanddel nyttig ved behandlingen af lidelser, som beror på coronar insufficiens, kan variere inden 35 for vide områder, afhængigt af bestanddelens natur. I almindelighed opnås gode coronardilataterende virkninger ved administrering af forbindelserne ifølge opfindelsen i

daglige doser varierende fra ca. 2 til ca. 5 mg/kg legemsvægt.

5 De farmaceutiske dosisformer indeholder almindeligvis fra ca. 50 til ca. 150 mg aktiv bestanddel i blanding med en eller flere sædvanlige faste eller væskeformige farmaceutiske bærere og er egnede til enkelte daglige administreringer eller flere daglige administreringer.

10 De efterfølgende eksempler forklarer opfindelsen nærmere.

A) Fremstilling af udgangsforbindelsen cis-(+)-2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on

15

30 g (0,0665 mol) cis-(+)-3-acetoxy-2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid blev sat til en opløsning af 7,5 g (0,1337 mol) kaliumhydroxid i 450 ml ethanol. Den resulterende blanding blev holdt ved stuetemperatur i 90 minutter, hvorpå opløsningsmidlet blev afdampet i vakuum, resten blev optaget i vand og derefter ekstraheret med CHCl_3 . Den organiske fase blev vasket med vand til fjernelse af overskud af alkali og derpå tørret over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet under vakuum opnåedes 24,26 g af en glasagtig pasta, som blev fast ved henstand natten over ved stuetemperatur. Den blev endelig formalet og anvendt som sådan i de efterfølgende reaktioner.

20

25

30

Smp.: 86-87 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +142,2^\circ$ (c = 1% i CH_3OH).

35

EKSEMPEL 1

Cis-(+)-2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-nicotinoyloxy-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on

5

7 g (0,0188 mol) af den under A) fremstillede forbindelse blev opløst i 80 ml vandfri benzen, og den resulterende opløsning blev tilsat 8 ml (0,0574 mol) triethylamin og 5 g (0,0281 mol) nicotinoylchlorid suspenderet i 20 ml vandfri benzen. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 24 timer på et oliebad ved 55-60 °C under omrøring, hvorpå den efter afkøling blev vasket to gange med vand og den organiske fase tørret over natriumsulfat. Det organiske opløsningsmiddel blev fjernet i vakuum indtil dannelse af et bundfald, hvorpå det opnåede faste stof efter fuldstændig udfældning blev udvundet ved filtrering, vasket med vandfri diethylether og tørret natten over ved 70 °C. Udbytte: 7,18 g.

10

15

20

Smp.: 159,5-161 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 57^\circ$ (c = 1% i CH₃OH).

EKSEMPEL 2

En sukkerovertrukket tablet blev fremstillet med:

25

forbindelsen ifølge eksempel 1	60 mg
natriumcarboxymethylcellulose	5 mg
magnesiumstearat	5 mg
gelatine	5 mg
saccharose	10 mg

30

gummi arabicum, lactose, talkum, titandioxid, aluminium lac efter konventionelle procedurer.

35

EKSEMPEL 3

En kapsel blev fremstillet med:

5	forbindelsen ifølge eksempel 1	80 mg
	talkum	10 mg
	lactose	10 mg
	natriumcarboxymethylcellulose	10 mg
	stivelse til	150 mg
10		

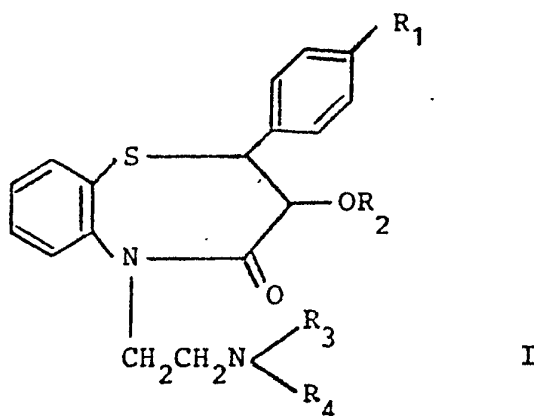
EKSEMPEL 4

En tablet blev fremstillet med:

15	forbindelsen ifølge eksempel 1	60 mg
	levilit	15 mg
	stivelse	15 mg
	magnesiumstearat	8 mg
	lactose	15 mg
20	polyethylenglycol	6 mg
25		
30		
35		

P a t e n t k r a v :

1. 1,5-benzothiazepin, k e n d e t e g n e t ved, at den
 5 har den almene formel



hvor:

R_1 betegner alkoxy med 1-4 carbonatomer, R_2 betegner
 20 gruppen $R_5\text{-CO}$, hvori R_5 er en pyridylgruppe, og R_3 og R_4
 betegner uafhængigt af hinanden alkylgrupper med 1-4 car-
 bonatomer,

eller et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel syre.

25

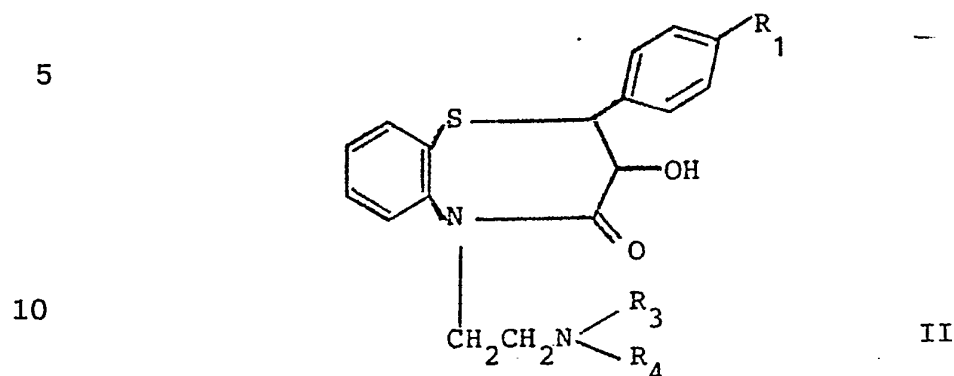
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
 at den er 2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-
 methoxyphenyl)-3-nicotinoyloxy-1,5-benzothiazepin-4(5H)-
 on eller et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel sy-
 30 re.

30

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
 at den er cis-(+)-2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-
 2-(4-methoxyphenyl)-3-nicotinoyloxy-1,5-benzothiazepin-
 35 4(5H)-on eller et salt deraf med en farmaceutisk accepta-
 bel syre.

35

4. Fremgangsmåde til fremstilling af 1,5-benzothiazepiner ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en molær mængde af en forbindelse med formlen



eller et salt deraf med ca. 1 til ca. 4 molære portioner af et acyleringsmiddel valgt blandt R_5 -CO-hal, hvori R_5 er som defineret i det foregående, og hal står for et halogenatom, og R_5 -CO-X, hvori R_5 er som defineret i det foregående, og hal står for et halogenatom, og R_5 -CO-X, hvori R_5 er som defineret i det foregående, og X kan være gruppen R_5 -CO-O eller den rest, der er typisk for et blandet anhydrid, i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel og, når der anvendes en forbindelse R_5 -CO-hal, også i nærværelse af en organisk base, ved en temperatur varierende fra omtrent stuetemperatur til ca. 60 °C, i et tidsrum varierende fra ca. 5 til ca. 30 timer, og eventuelt overfører en opnået fri base i et tilsvarende salt af en farmaceutisk acceptabel syre på i og for sig kendt måde.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at acyleringsmidlet er nicotinoylchlorid, opløsningsmidlet er benzen, og den organiske base er triethylamin.

6. Anvendelse af 1,5-benzothiazepiner ifølge krav 1 til fremstilling af et middel til behandling af cardiovaskulære sygdomme.

7. Anvendelse ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved,
at 1,5-benzothiazepinen er 2,3-dihydro-5-[2-(dimethyl-
amino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-nicotinoyloxy-1,5-
benzothiazepin-4(5H)-on eller et salt deraf med en farma-
5 ceutisk acceptabel syre.

8. Anvendelse ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved,
at 1,5-benzothiazepinen er cis-(+)-2,3-dihydro-5-[2-(di-
methylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-nicotinoyloxy-
10 1,5-benzothiazepin-4(5H)-on eller et salt deraf med en
farmaceutisk acceptabel syre.

9. Farmaceutisk præparat, der er nyttigt ved behandlingen
af coronarlidelser, k e n d e t e g n e t ved, at det
15 indeholder ca. 50 til ca. 150 mg af en 1,5-benzothiazepin
ifølge krav 1 som aktiv bestanddel i blanding med en fast
eller væskeformig farmaceutisk bærer.

10. Farmaceutisk præparat ifølge krav 9, k e n d e t e g-
n e t ved, at i den aktive bestanddel er 2,3-dihydro-5-
[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-nicotino-
yloxy-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on eller et salt deraf med
en farmaceutisk acceptabel syre.

11. Farmaceutisk præparat ifølge krav 9, k e n d e t e g-
n e t ved, at den aktive bestanddel er cis-(+)-2,3-di-
hydro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-nicotinoyloxy-1,5-
benzothiazepin-4(5H)-on eller et salt deraf med en farma-
25 ceutisk acceptabel syre.

12. 1,5-Benzothiazepin til anvendelse som farmaceutikum,
k e n d e t e g n e t ved, at den er en 1,5-benzothiaze-
pin ifølge krav 1.
30