

375203

P.- 43.575

Case Nº E 1666 (I)

375203



Memoria descriptiva

SOLICITUD DE PATENTE	
DE INVENCION	
CLASIFICACION	C-07 A-61
SUBCLASIFICACION	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TANABE SEIYAKU CO., LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 21, Doshomachi 3-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

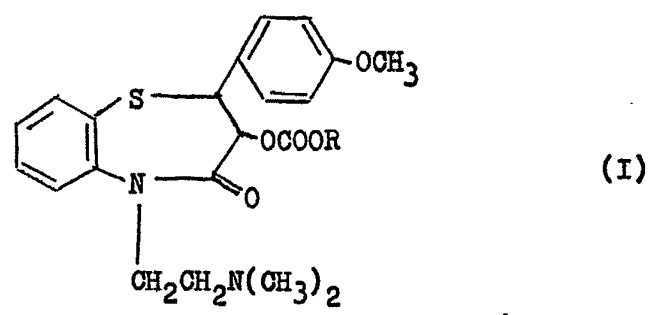
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE BEN
ZOTIAZEPINA" (Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a un nuevo derivado -
 de benzotiazepina y a la preparación del mismo. Más par-
 ticularmente, se refiere a una 2-(4-metoxifenil)-3-alcoxi
 carboniloxi inferior-5-(beta-dimetilaminoetil)-2,3-dihi-
 dro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, y a una sal de adición -
 de ácido de la misma farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos son representados por la fórmula
 siguiente:

10



15

en la que R representa un radical de alcoholo inferior.

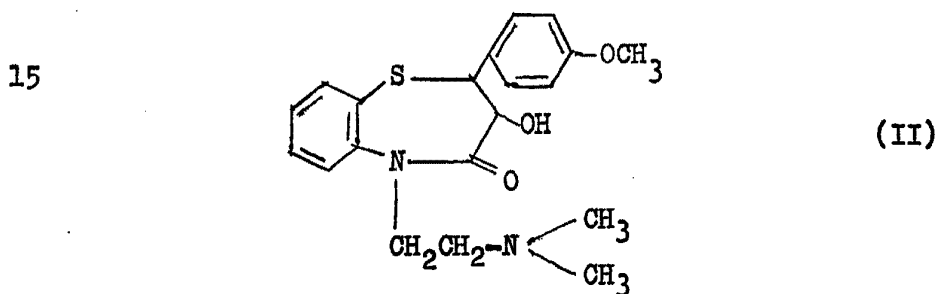
Se ha comprobado ahora que el derivado (I) de -
 benzotiazepina y sus sales de adición de ácido farmacéuti-
 camente aceptables son útiles como sustancias vasodilata-
 doras de las coronarias. El compuesto (I), por ejemplo, -
 es efectivo para mejorar los síntomas de afecciones coro-
 narias agudas o crónicas, tales como la insuficiencia co-
 ronaria, la angina de pecho o el infarto cardíaco, a una
 dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg. de una
 sola vez por vía intravenosa, o a una dosis diaria de - -
 aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg. por vía oral,
 para un hombre adulto. A esta dosis puede ser evitado de
 modo efectivo el paroxismo de la angina de pecho.

375203



5 El derivado (I) de la benzotiazepina tiene también una toxicidad notablemente baja. Por ejemplo, la toxicidad agua (= LD₅₀) del bromhidrato de 2-(4-metoxifenil)-3-etoxicarboniloxi-5-(beta-dimetil-aminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, administrado por vía intravenosa a ratones, es de 55 mg/kg.

10 Según la presente invención, el nuevo derivado (I) de benzotiazepina puede ser preparado haciendo reaccionar 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-5-(beta-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, es decir el compuesto representado por la fórmula



20 con un haloformiato de alcohol inferior representado por la fórmula



25 en la que X representa un átomo de halógeno y R tiene el mismo significado definido anteriormente.

30 El compuesto (II) de partida es fácilmente obtenible, por ejemplo condensando 2-aminotiofenol con 2,3-epoxi-3-(4-metoxifenil)-propionato de etilo, para dar 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, y haciendo reaccionar la sal de metal alcalino en la posición N- de dicho producto con cloruro de -

475202



beta-dimetilaminoetilo.

Se prefiere llevar a cabo la reacción de la in-
vención en presencia de una base (por ejemplo piridina, -
trietilamina, dimetilanilina). La reacción es efectuada
normalmente a temperatura ambiente, o a una temperatura -
5 elevada, durante un período de tiempo suficiente.

El derivado (I) de benzotiazepina así obtenido
puede ser convertido en sus sales de adición de ácidos por
tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico (por ejem-
10 plo ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido -
tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido aspártico,
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, --
ácido nítrico, ácido perclórico, etc) en un disolvente --
adecuado (por ejemplo agua, metanol, etanol, etc.).

Para su utilización médica, el derivado (I) de
15 benzotiazepina, y su sal de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptable, pueden ser empleados en forma de prepara-
ciones farmacéuticas, que las contienen en mezcla con un
excipiente farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado -
para aplicaciones por vía enteral o parenteral. Es parti-
20 cularmente ventajosa la administración oral en forma s^óli-
da, tal como tabletas, cápsulas, polvos, o en forma líqui-
da como suspensiones, disoluciones, emulsiones o jarabes.

En el caso de transformar los compuestos (I) en
25 medicamentos sólidos, pueden emplearse excipientes conven-
cionales (por ejemplo citrato de sodio, lactosa, celulosa
microcristalina, almidón, etc.), agentes lubricantes (por
ejemplo ácido salicílico anhidro, aceite de ricino hidro-

30

375203



5 genado, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, -
talco, etc.) y agentes aglutinantes (por ejemplo pasta de
almidón, glucosa, goma de acacia, gelatina, manita, trisi-
licato de magnesio, talco, etc.). en el caso de adminis-
trarlos en formas líquidas, pueden emplearse excipientes
licuados convencionales.

En el ejemplo siguiente se muestran de modo ilus-
trativo realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de la presente invención.

10

Ejemplo.

15 Una mezcla de 1,5 g. de 2-(4-metoxifenil)-3-hi-
droxi-5-(beta-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotia-
zepin-4(5H)-ona, 0,97 g. de cloroformiato de etilo y 6 --
ml. de piridina, se deja reposar durante una noche a tem-
peratura ambiente. La mezcla de reacción se añade agua
con hielo.

20 Los cristales precipitados son recogidos por --
filtración, con lo que se obtienen 1,49 g. de 2-(4-metoxi-
fenil)-3-etoxicarboniloxi-5-(beta-dimetilaminoetil)-2,3-
dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona. Rendimiento: 83,2%.

25 Los cristales resultantes son recristalizados --
a partir de éter, para producir cristales que funden a --
131-132° C. Bromhidrato: P. de f.: 153-154° C.

30

Análisis calculado para $C_{23}H_{29}O_5N_2SBr$:

375203

2 ABR 1969

C, 52,47; H, 5,66; N, 5,33

Encontrado: C, 52,65; H, 5,60; N, 5,35

Esta solicitud que corresponde a la presentada - en Japón, el 25 de enero de 1.969, bajo el número 5493/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

- REIVINDICACIONES -

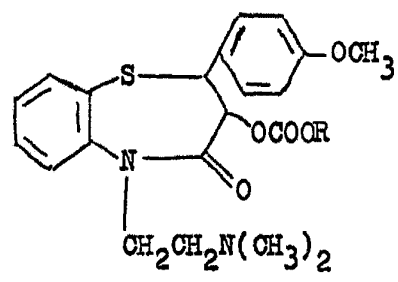
15

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Un procedimiento para preparar un derivado de benzotiazepina de la fórmula

25



30

375203

2 ABR



5 en la que R representa un radical de alcoholo inferior, -
que comprende hacer reaccionar 2-(4-metoxifenil)-2-hidro-
xi-5-(beta-dimetilaminoetil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin
-4(5H)-ona con una haloformiato de alcoholo inferior re-
presentado por la fórmula

X.COOR

10 en la que X representa un átomo de halógeno y R tiene el
mismo significado definido anteriormente, en presencia de
una base.

2.- Un procedimiento para preparar derivados
de benzotiazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de siete hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 2 ABR. 1970

P.A.

Alberto de Lizasoain
Por medio de *[Signature]*

375203