

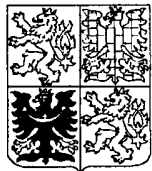
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 2556**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.01.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.01.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9800428**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**  
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/00021**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/35135**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 281/10**

**A 61 K 31/554**

**A 61 P 3/06**

(71) Přihlašovatel:  
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:  
Handlon Anthony Louis, Research Triangle Park, NC,  
US;

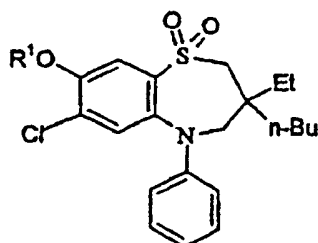
(74) Zástupce:  
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Hypolipidemické benzothiazepinové sloučeniny**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových hypolipidemických sloučenin obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> je H nebo methyl a jejich solí, solvátů nebo fyziologicky funkčních derivátů, postupů a nových meziproductů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití v lékařství, zejména v profylaxi a léčbě hyperlipidemických stavů a spojených stavů, jako je ateroskleróza.



(I)

CZ 2000 - 2556 A3

## Hypolipidemické benzothiazepinové sloučeniny

### Oblast techniky

Vynález se týká nových hypolipidemických sloučenin, postupů a nových meziproduktů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití v lékařství, zejména v profylaxi a léčbě hyperlipidemických stavů a spojených stavů, jako je ateroskleróza.

### Dosavadní stav techniky

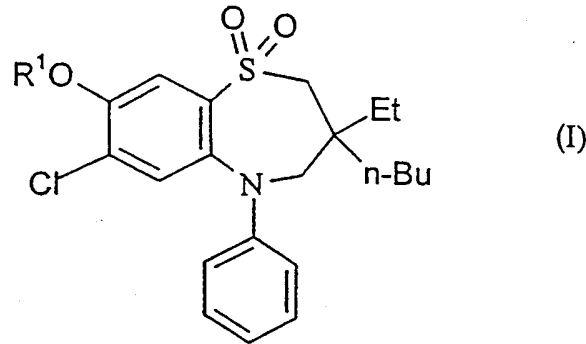
Hyperlipidemické stavy jsou často spojeny se zvýšenou plazmovou koncentrací cholesterolu lipoproteinu s nízkou hustotou, LDL. Tyto koncentrace je možno snížit snížením vstřebávání žlučových kyselin ze střeva. Jedním ze způsobů, kterým je toho možno dosáhnout je inhibice aktivního příjmu žlučové kyseliny v koncové části tenkého střeva. Tato inhibice podporuje přeměnu cholesterolu na žlučovou kyselinu v játrech, v důsledku toho vzniká zvýšená potřeba po cholesterolu a tím stoupá odstraňování LDL-cholesterolu z krevní plazmy nebo séra.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu snižují koncentraci LDL cholesterolu v plazmě nebo krevním séru a proto jsou zejména užitečné jako hypolipidemická činidla. Snížením koncentrace cholesterolu a jeho esterů v plazmě zpomalují sloučeniny podle vynálezu tvorbu sklerotického poškození a tím snižují výskyt příznaků, spojených s koronárním srdečním onemocněním. Výskyt srdečních příhod totiž závisí na zvýšené koncentraci cholesterolu a jeho esterů v plazmě nebo séru.

Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/GB/0300328 popisuje 1,4-benzothiazepinové sloučeniny které mají hypolipidemickou účinnost. Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/GB/95/02700 (publikovaná jako WO/9616051) popisuje 1,5-benzothiazepinové sloučeniny, které mají rovněž hypolipidemickou účinnost. Byla objevena skupina substituovaných 1,5-benzothiazepinových sloučenin, které mají překvapující hypolipidemickou účinnost vůči sloučeninám popsaným ve stavu techniky.

## Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I



kde

R<sup>1</sup> je H nebo methyl; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Výhodně je R<sup>1</sup> vodík.

Vhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou vybrány ze skupiny, která zahrnuje:

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid;

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid; a

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid; nebo jejich sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou pro lékařské použití zvláště vhodné proto, že jsou vzhledem k rodičovským, tedy zásaditým sloučeninám lépe rozpustné ve vodě.

Takové soli musí mít farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodné farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují soli, odvozené z anorganických kyselin, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, metafosforečná, dusičná, sulfonová a sírová, a z organických kyselin, jako octová, benzensulfonová, benzoová, citronová,

ethansulfonová, fumarová, glukonová, glykolová, isothionová, mléčná, laktobionová, maleinová, jablečná, methansulfonová, jantarová, p-toluensulfonová, vinná a trifluoroctová. Pro lékařské použití je zvláště výhodný chlorid. Vhodné farmaceuticky přijatelné zásadité soli zahrnují amonné soli, soli alkalických kovů, jako soli sodné a draselné, a soli prvků alkalických zemin, jako soli hořečnaté a vápenaté.

Soli s anionem, který není farmaceuticky přijatelný, jsou předmětem vynálezu jako užitečné meziproducty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí a/nebo pro použití v neléčebných aplikacích, například in vitro.

Jakýkoliv odkaz na „sloučeniny obecného vzorce I“, „sloučeniny podle předkládaného vynálezu“, „sloučeniny podle vynálezu“ atd. se týká sloučenin obecného vzorce I, jak jsou popsány shora nebo jejich solí, solvátů nebo fyziologicky funkčních derivátů.

Termín „fyziologicky funkční derivát“ se zde vztahuje k jakémukoliv fyziologicky přijatelnému derivátu sloučeniny podle předkládaného vynálezu, například esteru, který po podání savci, jako je člověk, je schopen poskytnout (přímo nebo nepřímo) takovou sloučeninu nebo její aktivní metabolit. Takové deriváty jsou odborníkovi známé a odkazy jsou uvedeny v Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5. vydání, díl 1: Principles And Practice, uváděné zde jako odkaz.

Fyziologicky funkční deriváty, které jsou schopné poskytnout (přímo nebo nepřímo) po podání savci jako je člověk sloučeninu podle vynálezu nebo její aktivní metabolit jsou obecně nazývány jako proléčiva. Proléčiva mohou nebo nemusí být samy o sobě aktivní. Vhodná proléčiva podle předkládaného vynálezu jsou tvořena v pozici R<sup>1</sup> za vzniku C<sub>1-6</sub> esterové nebo C<sub>1-6</sub> alkoxylové skupiny.

Aktivní metabolity jsou ty metabolity, které mohou být generovány in vivo metabolismem sloučenin podle předkládaného vynálezu a zahrnují například glukuronidy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou rovněž existovat v různých polymorfních formách, například jako amorfni a krystalické amorfni formy. Všechny

polymorfní formy sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou v rámci vynálezu a jsou jeho dalším aspektem.

Sloučeniny obecného vzorce I existují ve formách, kde centrální uhlíkový atom - C(Et)(n-Bu)- je chirální. Předkládaný vynález ve svém rámci zahrnuje každý možný optický izomer v podstatě volný, tj. je doprovázen méně než 5 % jakéhokoliv jiného optického izomeru (izomerů) a směsí jednoho nebo více optických izomerů v jakýchkoliv poměrech, včetně racemických směsí. (S)-izomer je výhodný.

Podle dalších aspektů vynálezu se rovněž poskytují:

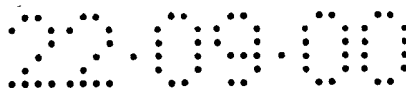
(a) sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty pro použití jako terapeutické prostředky, zvláště při prevenci a léčení klinických stavů, pro které je indikován inhibitor absorpce žlučové kyseliny, například hyperlipemického stavu, jako je ateroskleróza;

(b) farmaceutické prostředky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solváty nebo fyziologicky funkční deriváty, alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič a popřípadě jeden nebo více jiných fyziologicky účinných prostředků;

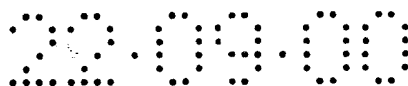
(c) použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu pro výrobu prostředku pro prevenci a léčení klinických stavů, pro které je indikován inhibitor absorpce žlučové kyseliny, například hyperlipidemického stavu, jako je ateroskleróza;

(d) způsob inhibice absorpce žlučové kyseliny ze střeva savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání účinného množství inhibitoru absorpce žlučové kyseliny sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu savci;

(e) způsob snížení koncentrací LDL a VLDL cholesterolu v krevní plazmě nebo séru u savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání savci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I snižující koncentraci cholesterolu nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu;



- (f) způsob snížení koncentrací cholesterolu a esterů cholesterolu v krevní plazmě nebo séru u savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání savci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I snižující koncentraci cholesterolu nebo esterů cholesterolu nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu;
- (g) způsob zvýšení fekálního vylučování žlučové kyseliny u savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání savci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I zvyšující fekální vylučování žlučové kyseliny vzorce nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu;
- (h) způsob prevence nebo léčení klinického stavu u savce, jako je člověk, pro které je indikován inhibitor absorpce žlučových kyselin, například hyperlipidemického stavu, jako je ateroskleróza, který zahrnuje podávání savci terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu;
- (i) způsob snížení výskytu příhod, vztahujících se ke koronárnímu srdečnímu onemocnění, u savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, snižující výskyt příhod, vztahujících se ke koronárnímu srdečnímu onemocnění nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu;
- (j) způsob snížení koncentrace cholesterolu v krevní plazmě nebo séru u savce, jako je člověk, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I snižující koncentraci cholesterolu;
- (k) způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I (včetně solí, solvátů nebo fyziologicky funkčních derivátů, jak je zde definováno); a
- (l) nové chemické meziproducty v přípravě sloučenin obecného vzorce I.

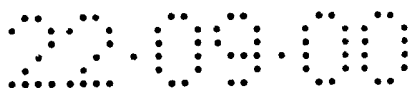


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat ve spojení s ostatními fyziologicky aktivními činidly, včetně hypolipidemických činidel, jako jsou maskovací činidla žlučových kyselin, deriváty kyseliny fibrové nebo inhibitory HMG-CoA reduktázy (konkurenční inhibitory reduktázy 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzymu A), například statiny, jako je pravastatin, lovastatin, fluvastatin nebo simvastatin.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, které se vyžaduje pro dosažení požadovaného biologického účinku, bude samozřejmě záviset na řadě faktorů, například na konkrétní zvolené sloučenině, zamýšleném použití, způsobu podávání a klinickém stavu příjemce. Obecně je denní dávka v rozmezí od 0,001 mg do 100 mg (typicky od 0,01 mg do 50 mg) na den a kilogram tělesné hmotnosti, například 0,01 - 10 mg/kg/den. Orální dávková jednotka formulace, jako jsou tablety nebo kapsle může obsahovat například od 0,1 mg do 100 mg/kg, výhodně 0,1 do 5 mg. V případě farmaceuticky přijatelné soli jsou hmotnosti indikované shora vztaženy na hmotnost benzothiazepinového iontu odvozeného od soli.

Pro prevenci nebo léčení výše uvedených stavů mohou být sloučeniny obecného vzorce I být použity jako sloučeniny samy o sobě, ale s výhodou jsou přítomny s přijatelným nosičem ve formě farmaceutického prostředku. Nosič musí být samozřejmě přijatelný ve smyslu kompatibility s jinými složkami prostředku a nesmí být škodlivý pro příjemce. Nosič může být pevný, kapalný nebo obojí, a s výhodou je použit se sloučeninou jako prostředek, obsahující jednotkovou dávku, například tableta, která může obsahovat od 0,05 do 95 % hmotnostních aktivní sloučeniny. Mohou být také přítomny jiné farmakologicky aktivní sloučeniny včetně jiných sloučenin obecného vzorce I. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být připraveny některým ze známých farmaceutických postupů, které se v podstatě zakládají na míšení složek.

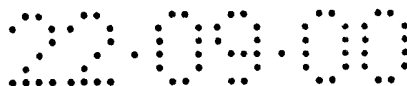
Jestliže se sloučenina obecného vzorce I použije v kombinaci s jedním nebo více fyziologicky aktivními činidly jak jsou popsány shora, množství těchto dalších fyziologicky aktivních činidel k dosažení požadovaného fyziologického účinku bude také závislé na řadě faktorů. Specifická dávka a dávkový režim budou snadno určeny odborníkem. Obecně použitá dávka bude dávka schválená pro použití pro lidi.



Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu zahrnují prostředky, vhodné pro orální, rektální, místní, bukové (například sublingvální) a parenterální (například subkutánní, intramuskulární, intradermální nebo intravenózní) podávání, ačkoliv nejvhodnější způsob v každém daném případě bude záviset na povaze a vážnosti léčeného stavu a na povaze konkrétní sloučeniny obecného vzorce I, která se použije. V rámci vynálezu jsou také enterosolventní prostředky a enterosolventní prostředky s řízeným uvolňováním. Vhodné povlaky pro enterosolventní prostředky zahrnují ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a aniontové polymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové. Vhodné enterosolventní prostředky a enterosolventní prostředky s řízeným uvolňováním zahrnují tablety a kapsle.

Farmaceutické prostředky, vhodné pro orální podávání, mohou být přítomny v oddělených jednotkách, jako jsou kapsle, tobolky, pastilky nebo tablety, vždy obsahující předem určené množství sloučeniny obecného vzorce I; jako prášek nebo granule; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Jak je uvedeno, takové prostředky je možno připravit jakýmkoliv vhodným farmakologickým postupem, který zahrnuje krok smísení aktivní sloučeniny s nosičem (který může obsahovat jednu nebo více vedlejších složek). Obecně se prostředky připravují homogenním a dokonalým smísením aktivní sloučeniny s kapalinou nebo jemným pevným nosičem nebo oběma, a potom, je-li potřeba, tvarováním produktu. Například tableta může být připravena lisováním nebo tvářením práškové nebo granulované sloučeniny, popřípadě s jednou nebo více dalšími složkami. Lisované tablety mohou být připraveny lisováním sloučeniny ve volně sypkém stavu, jako je prášek nebo granule, ve vhodném stroji, popřípadě smísené spolu s pojivem, mazadlem, inertní zředovací a/nebo povrchově aktivní/dispergující látkou (látkami). Tvářené tablety mohou být připraveny tvářením práškových sloučenin, navlhčených inertním kapalným ředidlem, ve vhodném stroji. Tablety s řízeným uvolňováním se připraví podobným způsobem a za přidání například hydroxypropylmethylcelulózy.

Tablety s enterosolventním povlakem je možno připravit povlékáním tablet enterickým polymerem, jako je acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát



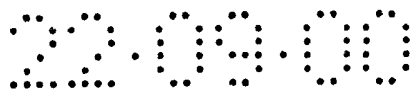
hydroxypropylmethylcelulózy nebo aniontové polymery kyseliny methakrylové a jejího methylesteru (Eudragit L). Kromě Eudragitu L by měly tyto polymery obsahovat ještě 10 % hmotnostních (vztaženo na množství použitého polymeru) změkčovadla, aby nedocházelo k praskání membrány při podávání nebo v průběhu skladování. Vhodným změkčovadlem je například diethylftalát, tributylcitrát a triacetin.

Tablety s enterosolventním povlakem s řízeným uvolňováním je možno připravit povlákáním tablet enterickým polymerem, jako je acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy nebo aniontové polymery kyseliny methakrylové a jejího methylesteru (Eudragit L). Kromě Eudragitu L by měly tyto polymery obsahovat ještě 10 % hmotnostních (vztaženo na množství použitého polymeru) změkčovadla, aby nedocházelo k praskání membrány při podávání nebo v průběhu skladování. Vhodným změkčovadlem je například diethylftalát, tributylcitrát a triacetin.

Kapsle se mohou připravit smícháním sloučeniny obecného vzorce I například se stearátem hořečnatým, předem želatinovaným škrobem, sodnou solí glykolátu škrobu a/nebo stearátem hořečnatým a naplněním výsledné směsi do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

Kapsle s řízeným uvolňováním látky se mohou připravit smísením sloučeniny obecného vzorce I například s mikrokrytalickou celulózou a/nebo laktózou, směs se potom vytlačí za použití extrudéru a potom se extrudát sferonizuje a suší. Sušené pelety se opatří povlakem pro řízené uvolňování, například z ethylcelulózy a pak se plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

Kapsle s enterickým povlakem se mohou připravit smísením sloučeniny obecného vzorce I například s mikrokrytalickou celulózou a/nebo laktózou, směs se potom vytlačí za použití extruderu a potom se extrudát sferonizuje a suší. Sušené pelety se opatří enterosolventní membránou, například z acetátftalátu celulózy s obsahem změkčovadla, například diethylftalátu a pak se plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.



Farmaceutické prostředky, vhodné pro bukální (sublingvální) podávání zahrnují pastilky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I v ochuceném základu, obvykle sacharóze nebo tragantu, a pastilky, obsahující sloučeninu v inertním základu, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akácie.

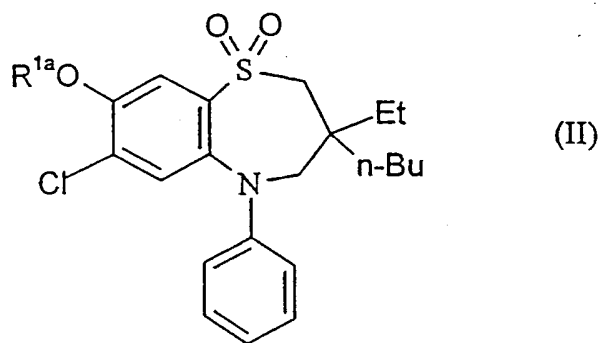
Farmaceutické prostředky, vhodné pro parenterální podávání, obsahují běžně sterilní vodné prostředky se sloučeninou obecného vzorce I, s výhodou isotonické s krví příjemce. Tyto prostředky se s výhodou podávají intravenózně, ačkoliv podávání může být také uskutečněno subkutánní, intramuskulární nebo intradermální injekcí. Takové prostředky mohou být pohodlně připraveny smísením sloučeniny s vodou a úpravou na sterilní roztok, izotonický s krví. Prostředky pro injekce podle vynálezu budou obecně obsahovat od 0,1 do 5 % hmotnostních aktivní sloučeniny.

Farmaceutické prostředky, vhodné pro rektální podávání, jsou obvykle ve formě čípků, obsahujících jednotkovou dávku. Mohou být připraveny přimísením sloučeniny obecného vzorce I s jedním nebo více běžnými pevnými nosiči, například kakaovým máslem, a potom vytvarováním výsledné směsi.

Rovněž je možné transdermální podání. Farmaceutické prostředky, vhodné pro transdermální podávání, mohou být provedeny jako jednotlivé náplasti, přizpůsobené k udržení po delší dobu ve styku s epidermis příjemce. Takové náplasti s výhodou obsahují aktivní sloučeninu ve vodném roztoku, popřípadě pufrovaném, rozpuštěné nebo dispergované v lepivém prostředku nebo dispergované v polymeru. Vhodná koncentrace aktivní sloučeniny je přibližně 1 až 35 %, s výhodou přibližně 3 až 15 %. Zvláštním příkladem je možnost úpravy vstřebávání účinné látky z náplasti působením elektrického proudu nebo iontoforézou, například podle publikace *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

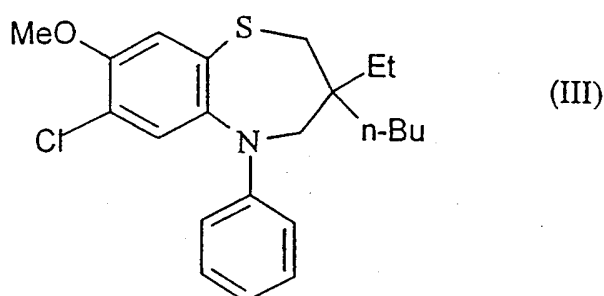
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit konvenčními způsoby známými odborníkům nebo analogickými postupy, jejichž princip je popsán v literatuře.

Například sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  je H se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce II



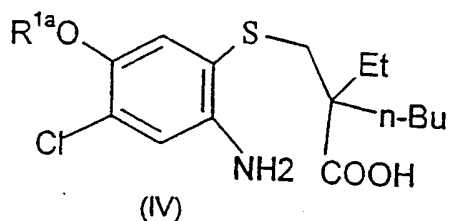
kde  $R^{1a}$  je alkylová část (například  $C_{1-4}$  alkyl, výhodně methyl), dealkylací vhodným činidlem, jako je bromid boritý, ve vhodném organickém rozpouštědle, například methylenchloridu.

Podle druhého postupu (B), se může sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^1$  je methyl, nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát, připravit ze sloučeniny obecného vzorce III

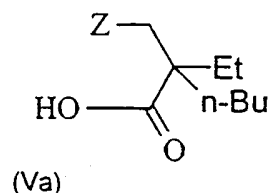
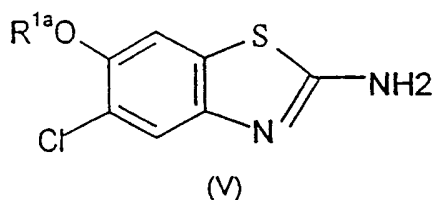


oxidací síry například směsí oxidu osmičelého a N-methylmorfolin-N-oxidu.

Sloučeniny obecného vzorce II nebo III se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce IV, kde  $R^{1a}$  má význam uvedený shora, způsoby známými ve stavu techniky, zejména těmi, které jsou popsány ve WO96/16051.

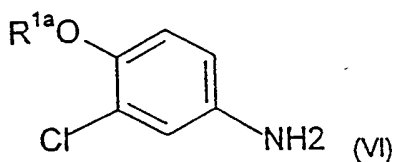


Sloučeniny obecného vzorce IV se mohou připravit způsoby popsány ve WO96/16051 nebo reakcí sloučenin obecného vzorce V se sloučeninami obecného vzorce Va



kde Z je vhodná odštěpující se skupina, například halo, nejprve reakcí sloučeniny obecného vzorce V s bází, například s vodným hydroxidem draselným při zvýšené teplotě, například 100 °C, ochlazením a potom přidáním sloučeniny obecného vzorce Va.

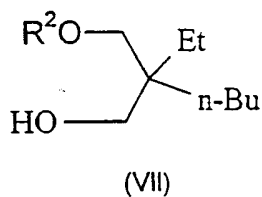
Sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce VI

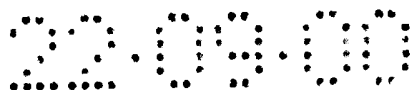


reakcí s thiokyanátem amonným a bromem ve vhodném rozpouštědle jako je kyselina octová.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit způsoby, které jsou dobře známé odborníkům.

Sloučeniny obecného vzorce Va se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce VII





kde  $R^2$  je vhodná skupina chránící hydroxyskupinu, například terc.butylidimethylsilyl, oxidací sloučeniny obecného vzorce VII například s jodistanem sodným a chloridem ruthenitým ve vhodném rozpouštědle, jako je chlorid uhličitý/acetonitril/voda.

Následuje oxidace,  $R^2$  chránící hydroxyskupinu se odstraní a známým způsobem se převede na vhodnou odštěpující se skupinu Z známým způsobem, například s HBr.

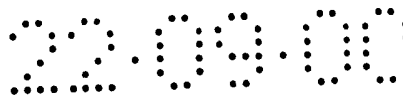
Sloučeniny obecného vzorce VII se mohou připravit z odpovídajících diolů způsoby které jsou dobře známé nebo dostupné odborníkovi. Dioly jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit způsoby, které jsou známé nebo dostupné odborníkovi.

Sloučeniny obecného vzorce I, v podstatě prosté jiných optických izomerů je možno připravit chirální syntézou, například při použití příslušných chirálních výchozích látek, například chirální sloučeniny obecného vzorce Va nebo rozdělením produktů, získaných achirální syntézou, například pomocí chirální HPLC, enzymatickým dělením nebo klasickým rozdělením při použití chirálních kyselin.

Případnou přeměnu sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě obsahující bázičkový substituent na odpovídající adiční sůl s kyselinou je možno uskutečnit reakcí s roztokem příslušné kyseliny, například s některou kyselinou uvedenou shora. Případnou přeměnu sloučeniny obecného vzorce I s obsahem substituentu kyselé povahy na odpovídající sůl s bází je možno uskutečnit reakcí s roztokem příslušné báze, například hydroxidu sodného. Případnou přeměnu na fyziologicky funkční derivát, například ester je možno uskutečnit postupy známými z literatury.

Mimoto je možno převést deriváty obecného vzorce I na jiné deriváty obecného vzorce I běžnými postupy, například metylací hydroxylové skupiny.

Obecně je možno uvést, že v následujících příkladech je protonové magnetické rezonanční spektrum vždy zaznamenáno při 300 MHz. Hmotová spektra byla zaznamenávána za atmosférického tlaku za podmínek chemické ionizace, APCI, nebo na zařízení LCMS nebo byla provedena Oneida Research Services, Inc. za podmínek chemické ionizace CI při použití methanu jako reakčního plynu. Elementární analýza byla prováděna společností Atlantic Microlab, Inc. Všechny reakce byly prováděny pod dusíkem. Pro uskutečnění chromatografie na tenké



vrstvě TLC byly použity plotny Whatman MK6F ze silikagelu 60, skvrny byly zviditelněny UV světlem. Chromatografie na sloupci byla uskutečněna za použití EM Science silikagelu 60 s průměrem částic 230 až 400 mesh. Pokud není uvedeno jinak, byla použita reakční činidla Aldrich Chemical Co. bez dalšího čištění. Dále byla použita bezvodá rozpouštědla Aldrich Chemical Co.

Následující příklady jsou uvedeny pro osvětlení podstaty vynálezu, v žádném případě však neomezují rozsah vynálezu.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

Příprava (3S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxidu a (3S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxidu

(±)-2-((Terc.butyl dimethylsilyl)oxy)methylethylhexanol (1)

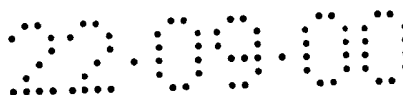
Ke kaši 60% NaH (21,2 g) v 800 ml THF se přidá ve 3 dávkách 2-n-butyl-2-ethyl-1,3-propandiol (85,0 g) a směs se míchá 1 hodinu. Směs se ochladí na 0 °C. K výsledné gumě se přidá 1 M roztok terc.butyl dimethylsilylchloridu v THF (530 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, přičemž se teplota nechá dosáhnout teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu (400 ml) a ether (300 ml). Etherová vrstva se promyje hydrogenuhlíčanovým roztokem a solankou a koncentruje se. Sloupcovou chromatografií (5% ethylacetát/petrolether) se získá 1 jako bezbarvý olej (142,6 g).

MS Da/e = 275 (MH<sup>+</sup>).

Vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 65,63; H, 12,48. Nalezeno: C, 65,87; H, 12,47.

(±)-2-(Brommethyl)-2-ethylhexanová kyselina (2)

K roztoku 1 (142,6 g) v 300 ml CCl<sub>4</sub>, 300 ml CH<sub>3</sub>CN a 450 ml H<sub>2</sub>O se při 0 °C přidá NaIO<sub>4</sub> (283 g) a RuCl<sub>3</sub> (2,0 g) a směs se míchá 20 hodin, přičemž se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se filtruje přes Celit a filtrát se



koncentruje na rotační odpařovače. Zbytek se přenese do dělicí nálevky a rozdělí se mezi  $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Vodná fáze se extrahuje třikrát s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a suší se a koncentruje. Zbytek se přenese do 48%  $\text{HBr}$  (500 ml) a zahřívá se při zpětném toku 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se přenese do dělicí nálevky, extrahuje se třikrát ethyletherem, promyje se jednou solankou, suší se nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentruje. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním produktu směsí 20 % ethylacetát/petrolether a získá se 2 (111 g).

MS Da/e = 157 (M – Br), 237, 239 (M + 1).

Vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$ ; C, 45,59; H, 7,23; Br, 33,70. Nalezeno: C, 46,27; H, 7,17; Br, 32,94.

#### 2-Amino-5-chlor-6-methoxybenzothiazol (4)

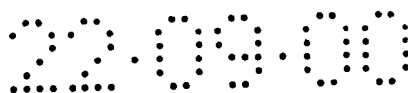
K roztoku 3-chlor-p-anisidinu (3, 58,4 g) v kyselině octové (400 ml) se přidá thiokyanát amonný a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí na  $15^\circ$  v ledové lázni. K ochlazené reakční směsi se přidá roztok bromu (17,2 ml) v kyselině octové (200 ml) během 10 minut. Po 10 minutách míchání se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se míchá 3,5 hodin, reakční směs se filtruje a pevná látka se zachytí na filtračním papíru. Pevná látka se převede do nádoby a přidá se 200 ml vody. Suspenze se intenzivně míchá a přidá se 30 ml vodného  $\text{NaOH}$ . Směs se filtruje a produkt se zachytí na filtračním papíru. Prášek se vakuově suší v sušárně při  $120^\circ\text{C}$  a získá se 4 (51,0 g).

MS Da/e = 215 (M + 1).

Vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{SOCl}$ : C, 44,72; H, 3,29; N, 13,05; S, 14,93. Nalezeno: C, 44,63; H, 3,30; N, 12,96; S, 14,83.

#### (±)-2-(((2-Amino-4-chlor-5-methoxyfenyl)thio)methyl)-2-hexanová kyselina (5)

K suspenzi 4 (20,0 g) v  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) se přidá  $\text{KOH}$  (100 g). Kaše se zahřívá při zpětném toku 7 hodin a nechá se ochladit na teplotu místnosti. K tmavému roztoku se přidá v jedné dávce 2 (33,2 g). Reakční směs se míchá 18 hodin a pH se upraví pomocí  $\text{HCl}$  na hodnotu 4. Směs se převede do dělicí nálevky a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organická vrstva se suší a koncentruje. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním produktu směsí 10% ethylacetátu/petrolether a získá se 5 (30,1 g).



MS Da/e = 368 (M + Na).

(±)-2,3-Dihydro-3-ethyl-3-butyl-5H-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-4-on (6)

K suspenzi 5 (72,0 g) v tetradekanu (900 ml) se přidá toluensulfonová kyselina (3,2 g). Směs se zahřívá při zpětném toku 15 minut a v Dean-Starkově zachycovači se sebere 4 ml vody. Roztok se ochladí a převede se 1 l Erlenmeyerovy nádoby a nechá se stát 18 hodin při 4 °C. Tetradekan se dekantuje a získané pevné látky se rekrystalizují ze směsi methanol/voda. Matečné louhy a tetradekanový roztok se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu a zbývající produkt se eluuje směsí 20% ethylacetát/petrolether. Materiál z chromatografie se spojí s rekrystalizovaným materiálem a získá se 6 (52,6 g).

MS Da/e = 350 (M + Na).

Vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NSO<sub>2</sub>Cl: C, 58,61; H, 6,76; N, 4,27; S, 9,78. nalezeno: C, 58,70; H, 6,82; N, 4,23; S, 9,82.

(3R)-2,3-Dihydro-3-ethyl-3-butyl-5H-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-4-on (7)

Racemická 6 (50 g) se rozštěpí na CIRALPAK AD<sup>TM</sup> 10 x 50 cm koloně eluováním 100% methanolem při 25 °C. Prvně se eluuje isomer *s*, isomer *r* se eluuje jako druhý. Po poklesu koncentrace druhého píku se izoluje 7 (23,28 g, 99 % ee).

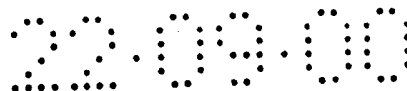
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,85 – 1,45 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,86 (m, 6H).

(3R)-2,3-Dihydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-4-on (8)

K roztoku 7 (10,0 g) v jodbenzenu (75 ml) se přidá jodid měďný (0,30 g) a uhličitan draselný (4,23 g). Směs se zahřívá při zpětném toku 5,5 hodiny a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Reakční směs se převede přímo do silikagelové kolony. Jodbenzen se eluuje petroletherem a produkt se eluuje 15% směsí ethylacetát/petrolether a získá se 8 (10,9 g).

MS Da/e = 404 (M + 1), 426 (M + Na).

Vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NSO<sub>2</sub>Cl: C, 65,41; H, 6,49; N, 3,47; S, 7,94. Nalezeno: C, 65,15; H, 6,59; N, 3,34; S, 7,72.



(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid (9)

K 1 H roztoku lithialuminiumhydridu v ethyletheru (91,5 ml) se přidá po kapkách při 0 °C 7,2 M roztok kyseliny sírové v THF (6,4 ml) a směs se míchá při 0 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi se při 0 °C přidá 8 (10,9 g) v THF (75 ml). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 3,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se opět ochladí na 0 °C a po kapkách se přidá 30% (objem/objem) roztok HO v THF. Potom se přidá 1 N roztok NaOH (15 ml). Reakční směs se filtruje přes fritovou nálevku k odstranění oxidů hliníku. Filtrát se přenesse do dělicí nálevky a rozdělí se mezi vodu a ethylether. Vodná vrstva se extrahuje třikrát etherem. Organická fáze se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje se. Vzniklý olej se přenesse do THF (175 ml). K THF roztoku se přidá terc.butanol (60 ml), N-methylmorpholin-N-oxid (10,7 g) oxid osmičelý (2,5 % hmotn. v terc.butanolu, 7,6 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se přenesse do dělicí nálevky a rozdělí se mezi solanku a ethylacetát. Vodná vrstva se extrahuje třikrát s ethylacetátem. Organická vrstva se suší, koncentruje a zbytek se aplikuje do silikagelové kolony. Produkt se eluuje směsí 10% ethylacetátu/petrolether a získá se 9 (10,92 g).  
teplota tání 147,5 °C.

MS Da/e = 422 (M + 1), 444 (M + Na).

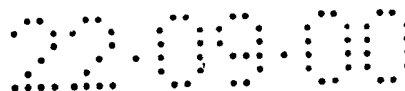
Vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NSO}_3\text{Cl}$ : C, 62,62; H, 6,69; N, 3,32; S, 7,60. Nalezeno: C, 62,53; H, 6,62; N, 3,32; S, 7,53.

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid (příklad 1)

K roztoku 9 (10,92 g) v methylenchloridu (150 ml) se při 0 °C přidá 1 M roztok bromidu boritého v methylenchloridu (36,3 ml). Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin a poté se ochladí zpět na 0 °C a po kapkách se přidá voda (100 ml). Směs se přenesse do dělicí nálevky a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Organické extrakty se suší, koncentrují se a zbytek se aplikuje na silikagelovou kolonu. Produkt se eluuje směsí 30% ethylacetátu/petrolether a získá se sloučenina příkladu 1 (10,12 g).

Teplota tání 179,6 až 180,2 °C.

MS Da/e = 406 (M – 1, negativní iontový mód).



Vypočteno pro  $C_{12}H_{26}NSO_3Cl$ : C, 61,83; H, 6,42; N, 3,43; S, 7,86. Nalezeno: C, 61,76; H, 6,47; N, 3,37; S, 7,76.

## Biologická zkouška

### Inhibice zpětné absorpce žlučových kyselin *in vivo*

Samci potkanů druhu Sprague-Dawley (CD; Charles River); o hmotnosti 220,0 - 260,0 g, byli umístěni v samostatných klíčkách, a byli krmeni normální potravou. Potkanům byly aplikovány testované sloučeniny (1 ml/100 g tělesné hmotnosti) ve formě suspenze v 0,5%ní methylcelulóze orální žaludeční sondou v 9,0 hodin dopoledne, a v 15,30 hod. odpoledne, po dobu 2 dnů. Kontrolní skupině potkanů byla aplikována jen 0,5%ní methylcelulóza. Druhý den, 2,0 hodiny po aplikaci ranní dávky, bylo potkanům orálně podáno stopové množství (1,30 nmol) 23,25-  $^{75}Se$  tauromonocholátu ( $^{75}SeHCAT$ ) v 1 ml fyziologického roztoku. Syntetický analog žlučové kyseliny, t. j.  $^{75}SeHCAT$ , emitující gamma záření a absorbovaný absorpčním systémem žlučových kyselin, podobným jako u kyseliny taurochlorové je klinicky používán pro kontrolu absorpce žlučových kyselin střevním traktem. Výkaly byly shromažďovány v průběhu 24 hodin po aplikaci  $^{75}SeHCAT$ . Obsah  $^{75}SeHCAT$  ve výkalech byl stanoven pomocí čítače gamma-částic (série Packard Auto-Gamma 5000). Procenta inhibice zpětné absorpce žlučových kyselin se počítají podle následujícího vzorce:

% inhibice =

$$1 \text{ mínus } \frac{\text{celkový obsah } ^{75}SeHCAT - \text{vyloučený obsah } ^{75}SeHCAT \text{ ve vzorku}}{\text{celkový obsah } ^{75}SeHCAT - \text{vyloučený obsah } ^{75}SeHCAT \text{ v kontrole}} \times 100$$

Procenta inhibice zpětné absorpce žlučových kyselin u potkanů za použití  $^{75}SeHCAT$  byla použita ke stanovení  $ED_{30}$  (dávka požadovaná k 30% inhibici absorpce žlučových kyselin).

2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid (příklad 1 předkládaného vynálezu) a odpovídající bromsloučenina, 2,3,4,5-tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid (příklad A, jak je popsáno v PCT/GB/02700) byly testovány bezprostředně ve dvou sériích experimentů se 6 potkany v každé sadě (n = celkem 12).

	ED <sup>30</sup> (mg/kg)
Příklad 1	0,048
Příklad A	0,17

#### (II) Snižování procentuálního obsahu cholesterolu u potkanů

Hypercholesterolemie byla indukována u potkanů Sprague-Dawley (CD, Charles River, hmotnost 200 až 300 g) podáním potravy obohacené cholesterolem a kyselinou cholovou. Potrava byla připravena od Wayne Laboratory Lab Blocks rozmělněním do potravy a mechanickým smícháním s práškovým cholesterolem a kyselinou chlolvou na finální koncentraci (hmotnostně) 1 % respektive 0,5 %. Před podáním potravy byla pod anestézií halothanem odebrána krev pomocí kardiální punkce ke stanovení základní linie úrovně lipidů. Získané sérum bylo použito ke stanovení celkového cholesterolu (TC), lipoproteinového cholesterolu vysoké hustoty (HDL-C) a dextranem srážitelného lipoproteinového cholesterolu (VLDL+LDL). Potkani byli rozděleni do skupin, tak aby každá skupina měla podobné základní úrovně lipidů v séru. Pět dnů po počátečním vzorkování na sériové lipidy byly potkani krmeni potravou obohacenou cholesterolem a kyselinou cholovou dle libosti a začalo podávání testované sloučeniny. Sloučenina byla podávána výživnou žaludeční sondou jako suspenze v 0,5% methylcelulóze (1 ml/100 g tělesné hmotnosti) dvakrát denně v 9,00 dopoledne a 3,00 odpoledne po 3 dny a v 9,00 dopoledne čtvrtý den. Kontrolní zvířata dostávala pouze 0,5% celulózu. Potkanům byla odebrána krev 4 hodiny po poslední dávce ke stanovení obsahu lipidů v séru. Všechny odběry byly provedeny po 4 hodinovém půstu. Koncentrace TC v séru byly stanoveny enzymaticky za použití činidel získaných od Seragen Diagnostics (2). HDL-C sérum bylo určeno po selektivním srážení VLDL a LDL s dextransulfátem a síranem hořečnatým, činidla získanými od Seragen (3). HDL-C byl určen v supernatantu. Cholesterol VLDL + LDL byl stanoven jako rozdíl mezi celkovým



obsahem a HDL-C. Pro příklad 1 a příklad A definované shora byly získány následující výsledky.

	Dávka (mg/kg)		
	0,3	0,1	0,03
Příklad 1	81 %	56 %	48 %
Příklad A	53 %	17 %	14 %

Výsledky jednoznačně demonstrují neočekávané vlastnosti sloučenin podle vynálezu na snižování cholesterolu.

#### Příklady farmaceutických prostředků

V následujících příkladech může být aktivní sloučeninou jakákoliv sloučenina vzorce I a/nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

#### (I) Složení tablet

Následující prostředky A a B mohou být připraveny mokrou granulací složek (a) až (c) a (a) až (d) s roztokem povidonu, následovanou přidavkem stearátu hořečnatého a lisováním.

#### Prostředek A

	<u>mg/tabletu</u>	<u>mg/tabletu</u>
(a) Aktivní složka	250	250
(b) Laktóza B.P.	210	26
(c) Glykolát sodného škrobu	20	12
(d) Povidon B.P.	15	9
(e) Stearát hořečnatý	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

## Prostředek B

	<u>mg/tabletu</u>	<u>mg/tabletu</u>
(a) Aktivní složka	250	250
(b) Laktóza 150	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Glykolát sodného škrobu	20	12
(e) Povidon B.P.	15	9
(f) Stearát hořečnatý	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

## Prostředek C

	<u>mg/tabletu</u>
Aktivní složka	100
Laktóza	200
Škrob	50
Povidon	5
Stearát hořečnatý	<u>4</u>
	359

Následující prostředky D a E mohou být připraveny přímým lisováním smísených složek. Laktóza, použitá v prostředku E je typu určeného pro přímé lisování.

## Prostředek D

	<u>mg/tabletu</u>
Aktivní složka	250
Stearát hořečnatý	4
Předželatinizovaný škrob NF15	<u>146</u>
	400

## Prostředek E

	<u>mg/tabletu</u>
Aktivní složka	250
Stearát hořečnatý	5
Laktóza	145
Avicel	<u>100</u>
	500

## Prostředek F (prostředek s řízeným uvolňováním)

	<u>mg/tabletu</u>
(a) Aktivní složka	500
(b) Hydroxypropylmethylcelulóza (Methocel K4M Premium)	112
(c) Laktóza B.P.	53
(d) Povidon B.P.C.	28
(e) Stearát hořečnatý	<u>7</u>
	700

Prostředky mohou být připraveny mokrou granulací složek (a) až (c) s roztokem povidonu, následovanou přidavkem stearátu hořečnatého a lisováním.

## Prostředek G (enterosolventní tableta)

Enterosolventní tablety prostředku C je možno připravit povlákáním tablet vhodným enterickým polymerem, jako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy nebo aniontové polymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové (Eudragit L) v množství 25 mg / tabletu. Mimo Eudragitu L by tyto polymery měly také zahrnovat 10 % (hmotnostních na množství použitého polymeru) plastifikátoru, aby se zabránilo praskání povlaku během podávání nebo skladování. Vhodné plastifikátory zahrnují diethylftalát, tributylcitrát a triacetin.

## Prostředek H (enterosolventní tableta s řízeným uvolňováním)

Enterosolventní tablety prostředku F je možno připravit povlákáním tablet vhodným enterickým polymerem, jako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmethycelulózy nebo aniontové polymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové (Eudragit L) v množství 50 mg / tabletu. Mimo Eudragitu L by tyto polymery měly také zahrnovat 10 % (hmotnostních na množství použitého polymeru) plastifikátoru, aby se zabránilo praskání povlaku během podávání nebo skladování. Vhodné plastifikátory zahrnují diethylftalát, tributylcitrát a triacetin.

## (II) Prostředky v kapslích

### Prostředek A

Kapsle mohou být připraveny mísením složek výše uvedeného prostředku D a plněním dvoudílných tvrdých želatinových kapslí výslednou směsí. Prostředek B (infra) může být připraven podobným způsobem.

### Prostředek B

	<u>mg/kapsli</u>
(a) Aktivní složka	250
(b) Laktóza B.P.	143
(c) Glykolát sodného škrapu	25
(d) Stearát hořečnatý	<u>2</u>
	420

### Prostředek C

	<u>mg/kapsli</u>
(a) Aktivní složka	250
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
	600

Kapsle mohou být připraveny tavením Macrogolu 4000 BP, dispergováním aktivní složky v tavenině a naplněním dvoudílných tvrdých želatinových kapslí výslednou směsí.



#### Prostředek D

	<u>mg/kapsli</u>
Aktivní složka	250
Lecitin	100
Podzemnicový olej	<u>100</u>
	450

Kapsle je možno připravit dispergováním aktivní složky v lecithinu a podzemnicovém oleji a naplněním měkkých, elastických želatinových kapslí touto disperzí.

#### Prostředek E (kapsle s řízeným uvolňováním)

	<u>mg/kapsli</u>
(a) Aktivní složka	250
(b) Mikrokrystalická celulóza	125
(c) Laktóza BP	125
(d) Ethylcelulóza	<u>13</u>
	513

Prostředek v kapslích s řízeným uvolňováním může být připraven extrudováním smísených složek (a) až (c) s použitím extrudéru, potom zakulacením a sušením extrudátu. Usušené kuličky se potahují povlakem, který řídí uvolňování (d) a plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

#### Prostředek F (enterosolventní kapsle)

	<u>mg/kapsli</u>
(a) Aktivní složka	250
(b) Mikrokrystalická celulóza	125
(c) Laktóza BP	125
(d) Acetát ftalát celulózy	50
(e) Diethylftalát	<u>5</u>
	555

Prostředek v enterosolventních kapslích může být připraven extrudováním smísených složek (a) až (c) s použitím extrudéru, potom zakulacením a sušením extrudátu. Usušené kuličky se potahují enterickým povlakem (d) s obsahem změkčovadla (e) a plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

### Prostředek G (enterosolventní kapsle s řízeným uvolňováním)

Enterosolventní kapsle prostředku E mohou být připraveny potahováním kuliček s řízeným uvolňováním enterickými polymery, jako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy nebo aniontové polymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové (Eudragit L) v množství 50 mg / kapsli. Mimo Eudragitu L by tyto polymery měly také zahrnovat 10 % (hmotnostních na množství použitého polymeru) plastifikátoru, aby se zabránilo praskání povlaku během podávání nebo skladování. Vhodné plastifikátory zahrnují diethylftalát, tributylcitrát a triacetin.

### (III) Prostředek pro intravenózní injekci

Aktivní složka	0,200 g
Sterilní, apyrogenní fosfátový pufr (pH 9,0) do	10 ml

Aktivní složka se rozpustí ve většině fosfátového pufru při 35 až 40 °C, doplní na potřebný objem a filtruje sterilním mikroporézním filtrem do sterilních 10 ml skleněných lahviček (typ 1), které se uzavřou sterilními uzávěry a krytkami.

### (IV) Prostředek pro intramuskulární injekci

Aktivní složka	0,20 g
Benzylalkohol	0,10 g
Glykofurol 75	1,45 g
Voda pro injekce	do 3,00 ml

Aktivní složka se rozpustí v glykofurolu. Potom se přidá a rozpustí benzylalkohol a doplní se voda na objem 3 ml. Směs se filtruje sterilním mikroporézním filtrem a uzavírá se do sterilních 3 ml skleněných lahviček (typ 1).

## (V) Sirup

Aktivní složka		0,25 g
Sorbitolový roztok		1,50 g
Glycerol		1,00 g
Benzoát sodný		0,005 g
Ochucovací látky		0,0125 ml
Čištěná voda	q.s.	do 5,0 ml

Benzoát sodný se rozpustí v části čištěné vody a přidá se roztok sorbitolu. Přidá se a rozpustí aktivní složka. Výsledný roztok se smíchá s glycerolem a doplní čištěnou vodou na požadovaný objem.

## (VI) Čípek

	<u>mg/čípek</u>
Aktivní složka	250
Hard Fat, BP (Witepsol H15- 1770 Dynamit NoBel)	<u>1770</u>
	2020

Jedna pětina tuku Witepsol H15 se roztaví v pánvi s parním pláštěm při maximálně 45 °C. Aktivní složka se proseje sítem 200  $\mu\text{m}$  a přidá se do roztaveného základu za míchání Silversonovým míchadlem s řezací hlavou, dokud není dosaženo hladké disperze. S udržováním teploty na 45 °C se za stálého míchání k suspenzi přidá zbylý tuk dokud není dosaženo homogenní směsi. Suspenze se potom protlačí nerezovým sítem 250  $\mu\text{m}$  a za stálého míchání nechá ochladit na 40 °C. Při teplotě 38 až 40 °C se podíly směsi o hmotnosti 2,02 g plní do vhodných plastických forem a čípky se nechají vychladit na teplotu místnosti.

## (VII) Pesar

	<u>mg/pesar</u>
Aktivní složka (63 $\mu\text{m}$ )	250
Bezvodá dextróza	380
Bramborový škrob	363
Stearát hořečnatý	<u>7</u>
	1000

Uvedené složky přímo smíchají a pesary se připraví lisováním výsledné směsi.

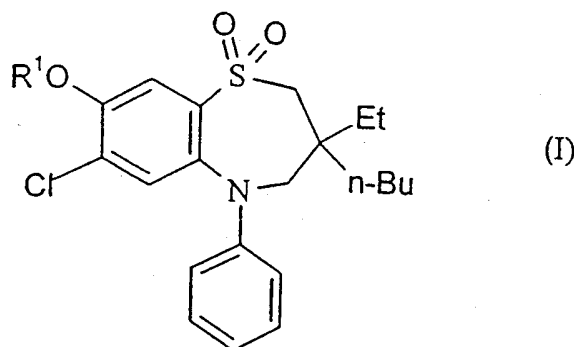
vili) Transdermální prostředek

Aktivní složka	200 mg
Alkohol USP	0,1 ml
Hydroxyethylcelulóza	

Aktivní složka a alkohol USP se gelují s hydroxyethylcelulózou a balí do transdermálního aplikátoru s povrchovou plochou 10 cm<sup>2</sup>.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

R<sup>1</sup> je H nebo methyl; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

2. Sloučenina obecného vzorce I vybraná ze skupiny, která zahrnuje:

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid;

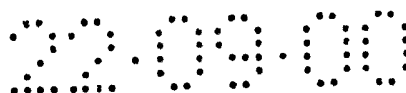
(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid; a

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-methoxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid; nebo jejich sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

3. (±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid nebo jeho sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

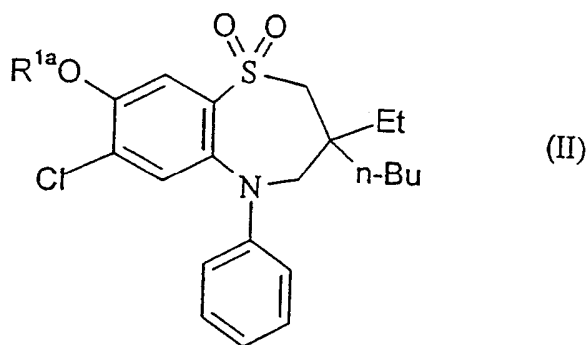
4. (3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlor-8-hydroxy-1,5-benzothiazepin-1,1-dioxid nebo jeho sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

5. Způsob léčení hyperlipidemických stavů u savce, vyznačující se tím, že se savci podá množství, které je účinné pro hypelipidemickou léčbu, sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu.



6. Způsob podle nároku 5, kde hyperlipidemický stav je ateroskleróza.
7. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro použití v lékařství.
8. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro použití pro profylaxi nebo léčbu hyperlipidemického stavu.
9. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro použití pro přípravu léčiva pro léčbu hyperlipidemického stavu.
10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát, alespoň jeden nosič a případně jedno nebo více fyziologicky aktivních činidel.
11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

(A) jestliže  $R^1$  je H, dealkylaci sloučeniny obecného vzorce II



kde  $R^{1a}$  je alkylová část; nebo

(B) jestliže  $R^1$  je methyl, oxidaci sloučeniny obecného vzorce III

