



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 07 D 281/10
C 07 D 417/04
C 07 D 513/04
A 61 K 31/55

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 101209
(22) Заявено на 07.02.97
(24) Начало на действие
на патента от: 09.08.95

Приоритетни данни

(31) 288527 (32) 10.08.94 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 29.08.97
(45) Отпечатано на 30.04.99
(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 29.01.99
(56) Информационни източници:
WO93/16055

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED
LONDON (GB)

(72) Изобретател(и):
Lawrence Edward Brieaddy, Raleigh, NC (US)

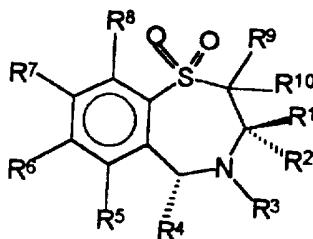
(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/GB95/01884, 09.08.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO96/05188, 22.02.96

(54) ХИПОЛИПИДЕМИЧНИ 1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИН-1,1-ДИОКСИДИ

(57) Изобретението се отнася до нови хиполипидемични бензотиазепиндиоксиди с формула



до метод и нови междинни продукти за получаването им, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им в медицината, по-специално при профилактиката и лечението на хиперлипидемични състояния, като атеросклероза.

17 претенции

(54) ХИПОЛИПИДЕМИЧНИ 1,4-БЕНЗО-ТИАЗЕПИН-1,1-ДИОКСИДИ**Област на техниката**

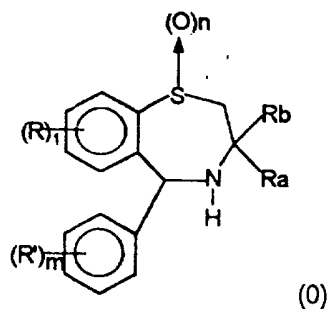
Изобретението се отнася до нови хиполипидемични 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди, до метод за получаването им, до нови междинни продукти, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им в медицината, по-специално при профилактиката и лечението на хиперлипидемични състояния, като атеросклероза.

Предшествващо състояние на техниката

Хиперлипидемичните състояния са често свързани с повишена плазмена концентрация на липопротеин холестерол с ниска плътност (LDL) и с липопротеин холестерол с много ниска плътност (VLDL). Тези концентрации могат да се намалят чрез намаляване на абсорбцията на жлъчни киселини от червата. Един метод, по който това може да се постигне, е да се инхибира системата за активно поглъщане на жлъчна киселина от илеума (крайната втора част на тънките черва). Това инхибиране стимулира превръщането на холестерол в жлъчна киселина от черния дроб и получаването в резултат на това повишено изискване за холестерол води до съответно увеличаване на степента на очистване на LDL и VLDL холестерол от кръвна плазма или серум.

Хиперлипидемично състояние е всяко състояние, при което общата холестеролна концентрация (LDL + VLDL) в плазмата или серума е по-голяма от 240 mg/dl (6.21 mmol/l) (J.Amer.Med.Assn. 256, 20, 2849 - 2858 (1986).

Във WO 93/16055 са описани полезни като хиполипидемични съединенията с формула



в която 1 означава цяло число от 0 до 4; m означава цяло число от 0 до 5; n означава цяло число от 0 до 2; R и R' са атоми или групи независимо един от друг, означаващи халоген, нитро, фенилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₆ алкил и -O(CH₂)_pSO₃R'', в която p е цяло число от 1 до 4 и R'' означава водород или C₁₋₆ алкил, където тези фенилалкокси, алкокси и алкилови групи могат в даден случай да бъдат заместени с един или повече халогенни атома; R^a означава

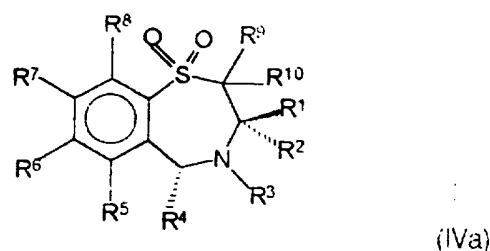
C₁₋₆ правоверижна, т.е. неразклонена алкилова група и R^b означава C₂₋₆ правоверижна, т.е. неразклонена алкилова група и техни соли, солвати и физиологично функционални производни.

Съгласно изобретението е открита и група съединения, които имат по-голяма хиполипидемична активност на живо от описаните във WO 93/16055.

Техническа същност на изобретението

Съгласно изобретението е намерен нов клас хетероцикленни съединения, които намаляват плазмените или серумни концентрации на LDL и VLDL холестерол и в резултат на това са особено ценни като хиполипидемични средства. Чрез намаляване на концентрациите на холестерол и холестерол естер в плазмата съединенията от настоящото изобретение забавят изграждането на атеросклеротични връзки и намаляват разпространението на коронарни сърдечни заболявания. Последните са определени като случаи на сърдечни заболявания, свързани с повишени концентрации на холестерол и холестеролов естер в плазмата или серума.

Съгласно изобретението са синтезирани нови 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди с формула



в която R^1 означава правовеижна C_{1-6} алкилова група; R^2 означава правовеижна C_{1-6} алкилова група; R^3 означава водород или група OR^{11} , в която R^{11} означава водород, в даден случай заместен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкилкарбонилна група, R^4 означава незаместен фенил; R^5 означава водород; R^6 и R^8 са независимо един от друг водород, C_{1-4} алкил, в даден случай заместен с флуор, C_{1-4} алкокси, халоген или хидроксилна група; R^7 означава OR^{15} , $S(O)_nR^{15}$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCH , CHO , OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, в която p означава цяло число от 1 до 4, n означава цяло число от 0 до 3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} са независимо един от друг водород, или в даден случай заместена C_{1-6} алкилова група; R^9 и R^{10} са еднакви или различни и всеки от тях е водород или C_{1-6} алкилова група и техни соли, солвати и физиологично функционални производни.

Предпочитани съединения с формула IVa са подбрани от следната група:

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-диол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-

хидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол 1,1-диоксид;

(+)-транс-2-((3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ил)метокси)етанол S,S-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-тиол 1,1-диоксид

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сулфонова киселина 1,1-диоксид

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-7,8-диетокси-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-8-етокси-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид хидрохлорид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-карбалдехид 1,1-диоксид;

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид.

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол-1,1-диоксид;

(RS)-3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-4-хидрокси-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-8-етокси-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3-)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-

хидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,7,8-триол
1,1-диоксид;

(3-)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-4,7,8-триметокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин 1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-5-фенил-
2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-1,4-бензоти-
азепин-4-ил ацетат S,S-диоксид;

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-
1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-7-меток-
си-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диок-
сид;

3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-
1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид и техни со-
ли и физиологично функционални
производни.

Фармацевтично приемливите соли са осо-
бено подходящи за приложение в медицината
поради тяхната по-добра водна разтворимост
в сравнение с разтворимостта на изходните
съединения. Ясно е, че тези соли трябва да
притежават фармацевтично приемлив анион
или катион. Подходящи фармацевтично при-
емливи присъединителни с киселини соли на
съединенията от настоящото изобретение са по-
лучените от неорганични киселини като
хлороводородна, бромоводородна, фосфорна,
метафосфорна, азотна, сярна и сулфонова ки-
селини и от органични киселини като оцетна,
бензенсулфонова, бензоена, лимонена, етан-
сулфонова, фумарова, глюконова, гликолова,
изотионова, млечна, лактобионова, малеинова,
абълчена, метансулфонова, янтарна, p-толу-
енсулфонова, винена и трифлуороцетна ки-
селини. Хидрохлоридите са особено предпо-
читани за медицински цели. Подходящи фар-
мацевтично приемливи алкални соли включ-
ват амониєви соли, алкалнометални соли, като
натриеви и калиєви соли, и соли на алкало-
земните метали, като магнезиєви и калциєви
соли.

Соли, притежаващи фармацевтично не-
приемлив анион, са в обхвата на изобретени-
ето като полезни междинни продукти за по-
лучаването или за пречистването на фарма-
цевтично приемливи соли и/или за използва-
не не като лечебни средства, например *in vitro*.

Терминът “физиологични функционал-
ни производни”, използван тук, се отнася до
всяко физиологично приемливо производно на
съединение от настоящото изобретение, на-
пример естер, което приложено към бозайник,
например човек, е способно да осигури (ди-
ректно и индиректно) такова съединение или
негов активен метаболит.

Друг аспект на настоящото изобрете-
ние са пролекарства на съединенията от изо-
бретението. Тези пролекарства могат да се ме-
таболизират на живо, за да се получи съеди-
нение съгласно изобретението. Пролекарствата
могат сами по себе си да бъдат активни или
неактивни.

Съединенията съгласно изобретението
могат също така да съществуват в различни
полиморфни форми. Всички полиморфни фор-
ми на съединенията от настоящото изобрете-
ние са в обхвата му и представляват друг не-
гов аспект.

Терминът “алкил”, използван тук, ос-
вен ако е казано друго, се отнася до монова-
лентен правоверижан или с разклонена вери-
га радикал. По същия начин терминът “ал-
кокси” се отнася до моновалентен правовери-
жан или с разклонена верига радикал, свър-
зан към основната молекула чрез кислороден
атом.

Съединенията с формула IVa същест-
вуват във форми, в които въглеродните цент-
рове -C(R¹)(R²)- и -CHR⁴- са хирални. Изобре-
тението включва в обхвата си всички възможни
оптични изомери, както практически чисти,
т.е. заедно с по-малко от 5% от друг оптичен
изомер(и), така и смеси от един или повече
оптични изомери във всяко съотношение,
включително рацемични смеси.

За целите на описанието абсолютните
хиралности на по-горе споменатите въглерод-
ни центрове са дадени в реда -C(R¹)(R²)- и
след това -CHR⁴-.

В случаите, в които абсолютната стереохимия при $-C(R^1)(R^2)-$ и $-CHR^4-$ не е определена, съединенията от изобретението са дефинирани по отношение на относителните позиции на R^1/R^2 и HR^4 заместителите. Тези съединения, при които по-големият от R^1 и R^2 заместителите, т.е. заместителят с по-голяма маса, и R^4 заместителят и двата са поместени на една и съща страна на тиазепиновия пръстен, се означава тук като цис, а тези съединения, при които по-големият от R^1 и R^2 заместителите са разположени на противоположни страни на пръстена, се означават като транс и те се предпочитат. За специалистите ще е ясно, че както цис, така и транс съединенията от изобретението могат да съществуват в две енантиомерни форми, като всяка по отделно е означена с (+) или (-) съобразно с посоката на въртене на плоскостта на поляризованата светлина, когато се пропуска през проба от съединението. Цис или транс съединенията от изобретението, в които отделните енантиомери не са разделени, се отбелязват тук с префикса (+-).

Съгласно друг аспект на изобретението разработени са също

(а) съединения с формула IVa и техни фармацевтично приемливи соли, солвати и физиологично функционални производни за използване като лечебни средства, по-специално при профилактика и лечение на клинични състояния, при които се препоръчва инхибитор на поемането на жлъчна киселина, например хиперлипидемични състояния като атеросклероза;

(б) фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно, поне един фармацевтично приемлив носител и в даден случай едно или повече други физиологично активни средства;

(в) използване на съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно при производството на лекарство за профилактика и лечение на клинични състояния, за които се препоръчва инхибитор

на поемането на жлъчна киселина, например при хиперлипидемични състояния като атеросклероза;

(г) метод за инхибиране на абсорбцията на жлъчни киселини от червата на бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайник на ефективно количество инхибиращо абсорбцията на жлъчна киселина съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(д) метод за намаляване на концентрацията в кръвната плазма или в серума на LDL и VLDL холестерол в бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайника на ефективно намаляващо холестерола количество от съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(е) метод за намаляване на концентрацията на холестерол и холестеролов естер в кръвната плазма или серум на бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайника на ефективно намаляващо холестерола или холестерол естера количество от съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(ж) метод за повишаване на фекалното екскретиране на жлъчни киселини при бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайника на ефективно увеличаващо екскретирането на жлъчна киселина количество от съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(з) метод за профилактика или лечение на клинични състояния при бозайник например човек, при който се препоръчва инхибиране на поемането на жлъчна киселина, например при хиперлипидемични състояния като атеросклероза, който се състои в прилагане към бозайници на лечебно-ефективно количество от съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(и) метод за намаляване разпространението на свързани с коронарната система сър-

дечни заболявания при бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайника на ефективно количество, намаляващо случаите, свързани с коронарно сърдечно заболяване, съединение с формула IVa или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно;

(й) метод за намаляване на концентрацията на холестерола в кръвната плазма или серум на бозайник например човек, който се състои в прилагане към бозайника на ефективно намаляващо холестерола количество от съединение с формула IVa;

(к) метод за получаване на съединения с формула IVa (включително техни фармацевтично приемливи соли, солвати или физиологично функционални производни, както са дефинирани по-горе);

(л) нови химически междинни съединения при получаването на съединения с формула IVa;

(м) съединенията от примерите на синтеза 1 - 53, описани по-долу.

От тук нататък всички означени "съединение (я) с формула IVa се отнасят до съединение или съединения с формула IVa, както са описани по-горе, заедно с техните фармацевтично приемливи соли, солвати или физиологично функционални производни.

Количеството от съединение с формула IVa, което е необходимо, за да се постигне желаният биологичен ефект, ще зависи от няколко фактора, като например от специфичното избрано съединение, от целите, за които се прилага, от начина на приложение и от клиничното състояние на пациента. Най-общо подходяща доза е от порядъка на 0,3 до 100 mg (обикновено от 3 до 50 mg) дневно за килограм телесно тегло, например 3-10 mg/kg дневно. Интравенозната доза може например да бъде от порядъка на 0,3 до 1,0 mg/kg, която може удобно да се приложи чрез инфузия от 10 ng до 100 ng за килограм в минута. Инфузионните течности, подходящи за тази цел, могат да съдържат например от 0,1 ng до 10 mg, типично от 1 ng до 10 mg в милилитър. Единични дози могат да съдържат например от 1 mg до 10 g от активното съединение. Така ампули за инжек-

тиране могат да съдържат например от 1 mg до 100 mg, а формулировките за приемане през устата като таблетки или капсули могат да съдържат например единична доза от 1,0 до 1000 mg, обикновено от 10 до 600 mg. В случаите на фармацевтично приемливи соли посочените по-горе тегла се отнасят до теглото на бензотиазепиновия йон, получен от солта.

За профилактика или лечение на описаните по-горе състояния съединенията с формула IVa могат да се използват като самото съединение, но се предпочита да се прилагат с приемлив носител под формата на фармацевтичен състав. Естествено носителят трябва да е приемлив, т.е. да е съвместим с другите съставки на формулировката и не трябва да е вредно за този, който го приема. Носителят може да бъде твърд или течен или и двете и за предпочитане се формулира със съединението като състав, съдържащ единична доза, например като таблетка, която може да включва от 0,05 до 95 тегл. % от активното вещество. Други фармакологичноактивни вещества могат също да присъстват, включително други съединения с формула IVa. Фармакологичните състави съгласно изобретението могат да се получат по добре известните от фармацевтиката техники, състоящи се главно в смесване на съставките.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението могат да се прилагат орално, ректално, външно, през устната кухина (например под езика) и парентерално (например подкожно, мускулно, интрадермално или интравенозно), при все че най-подходящият начин за всеки отделен случай ще зависи от характера и сериозността на състоянието, което ще се лекува, и от конкретното съединение с формула IVa, което ще се използва. В обхвата на изобретението са също и формулировки с покритие за вътрешно приемане или такива с контролирано освобождаване на активното вещество. Подходящи червени покрития са целулозен ацетат фталат, поливинилацетат фталат, хидроксипропилметилцелулозен фталат и анионогенни полимери на метакриловата киселина и метилов естер на метакриловата киселина.

Фармацевтичните състави, подходящи за орално приложение, могат да бъдат в отделни дозиращи единици като капсули, кашети, дражета или таблетки, всяка от които съдържа предварително определено количество от съединение с формула IVa като прах или гранули, като разтвор или суспензия във водна или неводна среда или като емулсия масло във вода или вода в масло. Такива състави могат да се получат по всеки известен във фармацията подходящ метод, който включва етапите на поставяне на активното вещество и носителя в контакт (при което може да се включат една или повече допълнителни съставки). Най-общо съставите се приготвят чрез равномерно и хомогенно смесване на активното съединение с течност или фино диспергиран твърд носител, или и двете, и след това, ако е необходимо, оформяне на продукта. Така например таблетка може да се приготви чрез компримиране или формоване на прах или гранули от съединението, в даден случай с една или повече допълнителни съставки. Компримирането на съединението в свободна диспергираща се форма като прах или гранули, в даден случай смесено със свързващо вещество, смазващо средство, инертен разредител и/или повърхностноактивно /диспергиращо средство(а) може да се извърши в подходяща машина, прахообразното съединение е навлажнено с инертен течен разредител.

Фармацевтичните състави за приемане чрез устната кухина (под езика) включват дражирани таблетки (лозенги), съдържащи съединението с формула IVa, в ароматизирана основа, обикновено захароза и акация или трагаканта, и пластили, съдържащи съединението в инертна основа като желатин и глицерин или захароза и акация.

Фармацевтичните състави, подходящи за парентерално приложение, обикновено са стерилни водни препарати на съединение с формула IVa, за предпочитане източници с кръвта на предназначения приемник. Тези препарати се прилагат за предпочитане интравенозно, въпреки че приложението може също така да се извърши чрез подкожно, мускулно или интрадермално инжектиране. Тези пре-

парати могат удобно да се приготвят чрез смесване на съединението с вода и полученият разтвор се стерилизира и прави изотоничен с кръвта. Инжекционните състави съгласно изобретението обикновено съдържат от 0,1 до 5 тегл. % от активното вещество.

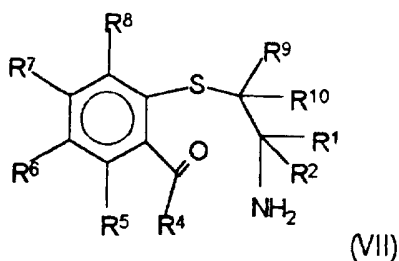
Фармацевтичните състави, подходящи за ректално приложение, са за предпочитане съдържащи единична доза супозитории. Те могат да се получат чрез смесване на съединение с формула IVa с един или повече обичайни твърди носители, например какаово масло, и след това получената смес да се оформи.

Фармацевтичните състави, подходящи за външно приложение върху кожата, са за предпочитане мазила, кремове, лосиони, пасти, гелове, спрейове, аерозоли или масла. Носителите, които могат да се използват, са вазелин, ланолин, полиетиленгликоли, алкохоли и комбинации от два или повече от тях. Активното съединение обикновено присъства в концентрация от 0,1 до 15 тегл. % в състав, например от 0,5 до 2%.

Възможно е приложение чрез кожата. Фармацевтичните състави, подходящи за такова приложение, могат да бъдат под формата на пластири, пригодени да останат в плътен контакт с епидермиса на приемника за продължителен период от време. Тези пластири съдържат активното вещество в даден случай в буфериран воден разтвор, който е разтворен и/или диспергиран върху залепващ слой или диспергиран в полимер. Подходяща концентрация на активното вещество е от около 1 до 35%, за предпочитане от около 3 до 15%. Друга възможност е активното съединение да се достави от пластира чрез електротранспорт или йонофореза, например както е описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

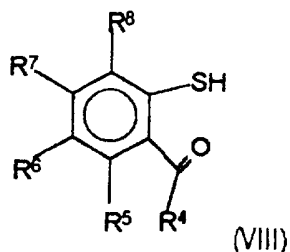
Съединенията от изобретението могат да се получат по обичайни методи, известни на специалистите, или по аналогични на тях начини.

Така например съединенията с формула IVa, в която R³ означава водород, могат да се получат чрез окисляване на съответното съединение с формула V:



в която R^1 до R^{10} имат значенията, посочени по-горе и I представлява 0 или 1. Това окисление може да се извърши чрез въздействие с пероксид, например водороден прекис в присъствието на трифлуороцетна киселина, не при екстремна температура например -20 до 50°C , и за предпочитане при -10 до 10°C . Съединението с формула V, в което I означава 1, може да се получи от съответното съединение, в което I е 0, чрез частично окисление при използването на пероксид, както вече бе описано.

Съединенията с формула V могат да се получат чрез редуциране на имино връзката на съединение с формула VI

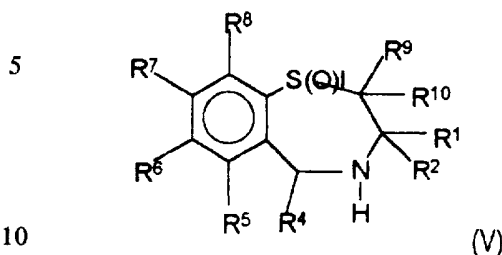


в която R^1 и R^{10} имат значенията, посочени по-горе, като се използва например борно съединение, като боров хидрид, в подходящ разтворител, например етер, като тетрахидрофуран, или чрез каталитично хидриране при използването например на палადиев катализатор, като 10% паладий върху въглен, например при температура от -20 до 100°C , и за предпочитане при -10 до 50°C .

Съединенията с формула VI, определени по-горе, както и възможно чистите техни оптични изомери, т.е. съдържащи по-малко от 5% от един или повече други оптични изомери, както и смеси във всяко съотношение от един или повече оптични изомери, включително рацемични смеси, се считат аз нови и представляват друг аспект на изобретението.

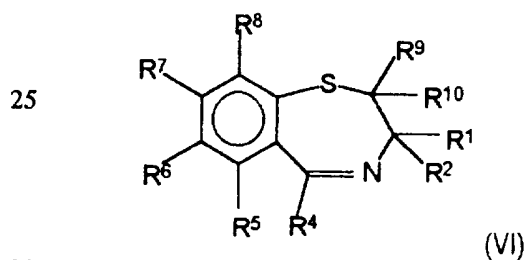
Съединенията с формула VI могат да се

получат чрез циклизиране на съединения с формула VII



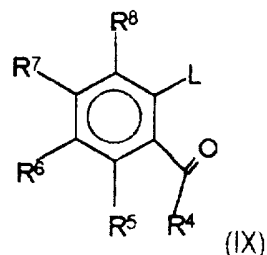
в която R^1 до R^8 имат значенията, посочени по-горе, чрез примерно азеотропно дестилиране или кипене в присъствието на подходящо изсушаващо средство, като молекулни сита, в подходящ разтворител, например 2,6-лутидин, в присъствието на киселина като хлороводородна.

Съединенията с формула VII могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула VIII



в която R^4 до R^8 имат значенията, посочени по-горе, с подходящо заместен азиридин, в полярен разтворител като например метанол.

Съединенията с формула VII могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула

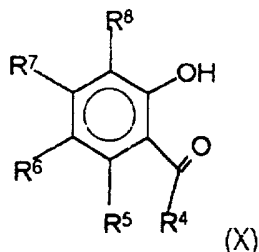


в която R^4 до R^8 имат значенията, посочени по-горе, и L е подходяща отцепваща се група, например халоген, със съединение с формула $\text{HSC}(R^9)(R^{10})\text{C}(R^1)(R^2)\text{NH}_2$, в която R^1 , R^2 , R^9 и R^{10} имат значенията, посочени по-горе.

Съединенията с формула IX могат да се получат чрез взаимодействие на съответната

киселина със съединение с формула R^4H , в която R^4 има значенията, посочени по-горе, чрез Friedel - Crafts реакция, като се използва например алуминиев хлорид.

Съединенията с формула VIII могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула



в която R^5 до R^8 имат значенията, посочени по-горе, с не нуклеофилна база като натриев хидрид, последвано от третиране на получената сол с N,N-диметилтиокарбамоил хлорид, пиролиза на получения 0-арилдиалкилтиокарбамат до S-арилдиалкилтиокарбамат (например във висококипящ разтворител като тетрадекан при температура около $255^{\circ}C$) и хидролиза (например със силна основа като калиева основа).

Алтернативно съединенията с формула VIII могат да се получат чрез взаимодействие на съединения с формула IX с NaSH.

Дефинираните по-горе изходни съединения могат да се закупят като търговски продукти или да се приготвят по известни методи, описани в химическата литература. Така например азиридините могат да се получат от съответните 2-заместени 2-аминоетаноли.

Съединенията с формула V, в които един или повече от R^6 до R^8 е халоген, могат да се превърнат в съединения с формула V, в която R^6 до R^8 е различна функционална група, по методи, известни на специалистите или лесно достъпни в литературата.

Съединения с формула IVa, в която $R^3 = OH$ могат да се получат от съответните съединения с формула IVa, в която $R^3 = H$, чрез окисляване с например m-хлоропербензоена киселина.

Съединения с формула IVa, практически чисти от други изомери, могат да се получат или чрез хирална синтеза, например при използване на подходящи хирални изходни

продукти, като азиридин, или чрез разделяне на получените продукти от ахирална синтеза, например чрез хирална HPLC или чрез класическо разделяне с хирални киселини.

Евентуалното превръщане на съединение с формула IVa или на съединение с формула IVa, имащо алкален заместител в съответната киселинна присъединителна сол, може да се осъществи чрез взаимодействие с разтвор на подходяща киселина, например някоя от цитираните по-горе.

Евентуалното превръщане на съединение с формула IVa или на съединение с формула IVa, имащо киселинен заместител в съответна алкална сол, може да се осъществи чрез взаимодействие с разтвор на подходяща основа, например натриев хидроксид.

Евентуалното превръщане във физиологично функционално производно, като естер, може да стане чрез известни и достъпни в химическата литература методи.

В допълнение, съединенията с формула IVa могат да се превърнат в различни съединения с формула IVa чрез известни стандартни методи, например алкилиране на хидроксилната група. Следващите примери са дадени за илюстриране на изобретението без да го ограничават.

Примери за изпълнение на изобретението

Синтетичен пример 1.

Получаване на (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид

(a) Етил 2-аминобутират хидрохлорид

Суспензия от 2-аминомаслена киселина (100 g, Aldrich) в абсолютен етанол (300 ml) се бърка в среда на азот при $0^{\circ}C$ и на капки се прибавя тионилхлорид (120,8 g). Реакционната смес се бърка една нощ при $0^{\circ}C$ и след това постепенно се затопля до стайна температура. Получената бяла суспензия се нагрива при кипене 3 h, оставя се да се охлади 10 min и се излива върху охладен диетилов етер (600 ml) при бъркане на ръка. Суспензията се филтрира и твърдият продукт се суши, за да даде желаното съединение като бяла твърда маса

(150 g). $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената структура.

(б) Етил 2-бензилиденаминобутират

Разтвор на продукта от етап (а) (149,9 g), магнезиев сулфат (74,3 g) и триетиламин (246 ml) в дихлорометан (1500 ml) се бърка при стайна температура в атмосфера на азот и на капки се прибавя бензалдехид (94,4 g, Aldrich). Сместа се бърка при стайна температура 3 h и се филтрира. Филтратът се концентрира, разбърква се в диетилов етер, филтрира се и се концентрира, за да даде желаният продукт като жълто масло (174 g). $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената структура.

(в) (+)-етил-2-бензилиденамино-2-етилхексанат

Натриев хидрид (32,5 g, 60% дисперсия в масло) и N,N-диметилформамид (700 ml) се бъркат в атмосфера на азот при стайна температура и на капки се прибавя разтвор на продукта от етап (б) (178,1 g) в диметилформамид. След 2 h бъркане при стайна температура на капки се прибавя разтвор на бутилийодид (149,5 g) в диметилформамид и реакционната смес се оставя да престои нови 2 h. Реакционната смес се излива в ледено охладена смес от вода (560 ml), диетилов етер (300 ml) и амониев хлорид (120 g). Полученият органичен слой се суши над калиев карбонат и след това се концентрира като се получава желаният продукт като кафяво масло (220 g).

(г) (+)-етил-2-амино-2-етилхексанат

Продуктът от етап (с) (233,0 g) се разделя между петролев етер и 10% т/т хлороводородна киселина (421 ml) и се бърка при стайна температура 2 h. Водният слой се екстрахира два пъти с петролев етер и след това с етилацетат се охлажда в баня от лед и сол. Прибавя се натриев хидроксид на пелети към сместа, докато водният слой стане с рН 10. Той се екстрахира два пъти с етилацетат и събраните етилацетатни слоеве се сушат над калиев карбонат, след това се концентрират и вакуумно дестилат, като се получава желаният продукт като безцветно масло. $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената структура.

(д) (R)-2-амино-2-етилхексанова киселина

Суспензия от свинска чернодробна естераза (0,1, Sigma-Aldrich-Fluka) във вода се прибавя към воден разтвор на продукта от етап (г) (100 g). След като прибавянето завърши, рН на сместа се наглася на 9,7, като се използва 1 N водна натриева основа и се поддържа на тази стойност при прибавянето на още 1 N NaOH. След като се прибави предварително определеното количество от 1 N водна NaOH (85 g за 10 h), сместа се промива с диетилов етер, за да се отстрани нереагиращият (S)-етил-2-амино-2-етилхексанат. Останалата водна фаза се изпарява под вакуум, за да даде твърдо вещество, представляващо съединението от заглавието и неговата натриева сол.

(е) (R)-2-амино-2-етилхексан-1-ол

Продуктът (20 g) от етап (е) се прибавя към 1 M разтвор на литиево алуминиев хидрид (1,5 молеквивалента) в тетраhydroфуран и сместа кипи 3 h и след това се бърка 16 h при стайна температура. Сместа се охлажда до около 0°C, след това се прибавя вода и 1 N водна NaOH. Полученото твърдо вещество се стрива с допълнително количество вода и суспензията се нагрива при 50°C 5 min. Охлажда се до стайна температура. Прибавя се диетилов етер (100 ml), сместа се бърка и филтрира. Диетилетерният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум, за да даде желаният продукт под формата на масло (82% добив). $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената структура.

(ж) (R)-2-амино-2-етилхексил хидрогенсулфат

Продуктът (20,0 g) от етап (е) се разтваря в дихлорометан (170 ml) и се третира с хлоросулфонова киселина (26,8 g). Реакционната смес се бърка при стайна температура 17 h. Главната част от разтворителя се отстранява чрез дестилация и получената каша се разрежда с ацетон, филтрира се и се суши, като се получава твърд продукт. $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената структура.

(з) 2-хидрокси-4,5-диметоксибензалдехид

0,1 M разтвор на боров трихлорид (210 ml, Aldrich) в дихлорометан се прибавя към

бензоилхлорид (30,1 g, Aldrich) в бензен (350 ml). След това се прибавя 3,4-диметоксифенол (30,0 g, Aldrich) в бензен (130 ml) и реакционната смес се бърка при стайна температура 2 1/2 h. Прибавя се 50% NaOH (55 ml) и сместа се бърка 15 min. Органичните слоеве се разделят, сушат се и се концентрират под вакуум. Полученият остатък се стрива с 1 N NaOH 40 min и се филтрира. Водният алкален филтрат се подкислява с концентрирана солна киселина, като се получава съединението от заглавието като жълт твърд продукт (25,9 g), т.т. 104-105°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(и) 0-(2-бензоил-4,5-диметоксифенил) N,N-диетилтиокарбамат

Триетиламин (106,3 g, Aldrich), 4-диметиламинопиридин (6,5 g, Aldrich) и диетилтиокарбамоил (86,4 g) се прибавят към продукта (130,4 g) от етап (з) в 1 l диоксан. Реакционната смес се бърка при кипене 22 h, охлажда се до стайна температура и се филтрира. Филтратът се концентрира под вакуум и се прибавя 1 N HCl (600 ml) и после диетилов етер (500 ml). Сместа се оставя да стои 45 min и се филтрира. Твърдата фаза се промива с диетилов етер и се суши във вакуум, като се получава съединението от заглавието като жълта твърда маса (120,5 g) с т.т. 94-95°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(й) S-(2-бензоил-4,5-диметоксифенил) N,N-диетилтиокарбамат

Гъста суспензия от продукта (60,4 g) от етап (и) в тетрадекан (250 ml) се нагрива до вътрешна температура от 250°C и се държи в продължение на 25 min. Реакционната смес се охлажда с ледена баня. Разтворителят се отдекантира и остатъкът се разбърква с диетилов етер (100 ml), като се получава продуктът от заглавието (43,4 g) като бежова твърда маса с т.т. 114-116°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(к) 2-меркапто-4,5-диметоксибензофенон

Калиев хидроксид на пелети (58,6 g) се прибавя бавно към разтвор на продукта (85,0 g) от етап (й), разтворен в 1 l метанол/

тетраhydroфуран (1:1). След като кипи в продължение на 3 h, реакционната смес се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разбърква с 1 N HCl и след това се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива се с 2 x 250 ml 1 N HCl, след това с 3 x 400 ml 1 N NaOH. Алкалните водни разтвори се събират и подкисляват с концентрирана солна киселина, като се получава съединението от заглавието (54,8 g) като златисто твърдо вещество. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(л) (R)-2-(2-амино-2-етилхексилтио)-4,5-диметоксибензофенон

Продуктът (48,8 g) от етап (ж) се разтваря във вода (250 ml) и към този разтвор се прибавя продуктът (54,2 g) от етап (к) в бутилацетат (300 ml). Реакционната смес се бърка и нагрива до вътрешна температура 93°C и на капки се прибавя NaOH (18,9 g) във вода (250 ml). След приключване на прибавянето, реакционната смес се бърка допълнително 25 min при 93°C и след това се охлажда до стайна температура. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава съединението от заглавието (78,5 g) като оранжево-кафяво масло. При третиране на свободната основа с етернаситен хлороводород се получава хидрохлоридната сол като бледожълт твърд продукт с т.т. 75-78°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(м) (3R)-3-бутил-3-етил-2,3-дихидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин

Продуктът (78,0 g) от етап (л) се разтваря в 2,6-лутидин (400 ml), прибавя се ртолуенсулфонова киселина (0,70 g) и реакционната смес кипи, като се използва уловител на Дин и Старк. Реакционната смес кипи в продължение на 22 h, през което време се отстранява разтворителят, като се замества със свеж. Реакционната смес се концентрира под вакуум и остатъкът се третира с 5% натриев хидрогенкарбонат (300 ml) в етилацетат (300 ml). Етилацетатният слой се отделя, промива се с разтвор на NaCl, суши се и се концентрира под вакуум, като се получава тъмночервено масло. След хроматографиране върху силикагел, при използване на хексан : етила-

цетат (4:1) като елуент, се получава желаният продукт (64,1 g) като светлокафяво масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(н) (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра- 5
рахиidro-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин

1 M разтвор на диборан (B₂H₆) в тетра-
хидрофуран (100 ml) се прибавя към разтвор
на продукта (64,0 g) от етап (м) в тетрахи- 10
дрофуран (350 ml). Реакционната смес се бърка
при стайна температура в продължение на 17
h, след това се прибавя 6 N HCl (150 ml) и
разтворът се концентрира под вакуум, за да се 15
отстрани тетрахиidroфурана. Водният остатък
се алкализира с 50% натриева основа и се ек-
страхира с етилацетат. Етилацетатният слой
се отделя, суши се и се концентрира под ваку-
ум като се получава масло, което се хромато- 20
графира върху силикагел, като се използва хек-
сан : етилацетат (85:15) за елуент. Получава
се съединението от заглавието (25,5 g) като
бежова твърда маса с т.т. 64-66°C. ¹H NMR
съответства с предложената структура. 25

(о) (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тет-
рахиidro-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин 1,1 диоксид

Разтвор на продукта (25,5 g) от етап (н) 30
в трифлуороцетна киселина (125 ml) се приба-
вя към 30% водороден прекис (18,8 g) в триф-
луороцетна киселина (100 ml). Реакционната
смес се бърка при стайна температура 17 h,
след това се излива във вода (800 ml) и се 35
прибавя 50% натриев хидроксиd, за да стане
pH на реакционната среда 10. Реакционната
смес се разслоява с етилацетат и се бърка 1 h.
Органичният слой се отделя, суши се и се кон- 40
центрира под вакуум. Получава се твърда фаза,
която се прекристализира от етанол, като се
получава съединението от заглавието (18,5 g)
като бяло твърдо вещество с т.т. 148-149°C.

Анализ: Изчислено: C 66,16; H 7,48; N 45
3,35; S 7,68;

Намерено: C 66,01; H 7,56; N 3,31; S
7,74

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,74-0,86 (6H,
m); 1,07-1,39 (4H, m); 1,39-2,20 (4H, m); 3,33 50
(2H, q); 3,44 (3H, s); 3,83 (3H, s); 5,92 (1H,
d); 6,11 (1H, s); 7,33-7,48 (6H, m).

Синтетичен пример 2.

Получаване на (3R,5R)-3-бутил-3-етил-
2,3,4,5-тетрахиidro-7,8-диметокси-5-фенил-
1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1 диоксид

Оксон (146,7 g Aldrich) във вода (550
ml) се прибавя към разтвор на продукта (18,4
g) от синтетичен пример 1 (н) в метанол (500
ml). Реакционната смес се бърка при стайна
температура 17 h, след това внимателно се
алкализира с 50% натриев хидроксиd. Хетеро-
генната смес се разслоява с етилацетат и се
бърка 1 h. Органичният слой се отделя, суши
се и се концентрира под вакуум, като се по-
лучава яркорозова твърда маса. След хрома-
тографиране върху силикагел при използване
на хексан : етилацетат (65:35) за елуент, се
получава съединението от заглавието (6,7 g)
като бяло твърдо вещество с т.т. 174-175°C.

Анализ: Изчислено: C 63,72; H 7,21; N
3,21; S 7,39;

Намерено: C 63,81; H 7,22; N 3,19; S
7,47

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,77-0,90 (6H,
m); 1,10-2,17 (8H, m); 3,27-3,45 (5H, m); 3,84
(3H, s); 6,14 (1H, s); 6,38 (1H, s); 7,30-7,53
(5H, m); 7,97 (1H, s).

Синтетичен пример 3.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-
етил-2,3,4,5-тетрахиidro-7,8-диметокси-5-фе-
нил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид

(а) (+)-2-амино-2-етилхексан-1-ол

Литиевоалуминиев хидрид (22,2 g) се
прибавя към безводен диетилетер (450 ml) в
атмосфера на азот. Продуктът (129,0 g) от
синтетичен пример 1 (г) се разрежда с диети-
лов етер (40 ml) и се прибавя на капки. Реак-
ционната смес кипи 1 h и след това се охлаж-
да до стайна температура. На капки се при-
бавя 1 M натриев хидроксиd (123 ml), послед-
ван от дейонизирана вода. Получената сус-
пензия се филтрира и филтратът се концен-
трира, като се получава желаният продукт като
безцветно масло (87,9 g). ¹H NMR съответст-
ва с предложената структура.

б) (+)-2-бутил-2-етилазиридин

Ацетонитрил (150 ml) и продуктът (20,0
g) от етап (а) се смесват в атмосфера на азот,
охлаждат се до 2-3°C и на капки се прибавя

хлоросулфонова киселина (16,0 g), при което температурата се поддържа под 10°C. Охлаждащата баня се отстранява и суспензията се бърка 80 min при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се ацеотропно дестилира с вода (50 ml). Прибавят се 50% воден разтвор на натриев хидроксид (55,2 g) и вода (50 ml) и сместа се дестилира под атмосферно налягане. Органичният слой се събира от дестилата и се суши с твърд калиев хидроксид, като се получава желаният продукт (12,8 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(в) (+)-2-бутил-2-етил-2,3-дихидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепиназирин

Продуктът (14,7 g) от синтетичен пример 1 (к) в 2,6 лутидин (50 ml) се прибавя към разтвор на продукта (6,5 g) от етап (б) в 2,6-лутидин (200 ml). Реакционната смес се бърка 1 h, прибавя се концентрирана хлороводородна киселина (4,4 ml) и след това кипи с уловител на Дин и Старк в продължение на 17 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разделя между 5% натриев хидрогенкарбонат и етилацетат. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава масло, което се хроматографира върху силикагел, като се използва хексан : етилацетат (7:3) за елуент. Получава се желаният продукт (12,0 g) като масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(г) (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид

Съединението от заглавието се получава, като се работи по начина, описан в синтетичен пример 1 (н) - (о), като се използва продуктът от етап (в), за да се получи бяло твърдо вещество с т.т. 146-147°C.

Анализ: (0,50 H₂O)

Изчислено: С 64,54; Н 7,35; N 3,24; S 7,40;

Намерено: С 64,76; Н 7,56; N 3,28; S 7,52

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,74-0,86 (6H, m); 1,07-1,39 (4H, m); 1,40-2,20 (4H, m); 3,33 (2H, q); 3,44 (3H, s); 3,83 (3H, s); 5,92 (1H,

d); 6,11 (1H, s); 7,30-7,48 (6H, m).

Синтетичен пример 4.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1 диоксид

Оксон (7,3 g Aldrich) във вода (100 ml) се прибавя към разтвор на продукта (1,7 g) от синтетичен пример 3 (г) в метанол (100 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 17 h, след това се прибавят вода и етилацетат. След като се бърка още 1 h, органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава шуплеста маса. След хроматографиране върху силикагел, при използване на хексан : етилацетат (4:1) като елуент, се получава желаният продукт (1,2 g) като твърдо бяло вещество с т.т. 172-174°C.

Анализ: Изчислено: С 63,72; Н 7,21; N 3,23; S 7,39;

Намерено: С 63,79; Н 7,26; N 3,18; S 7,47

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,78-0,90 (6H, m); 1,14-2,14 (8H, m); 3,27-3,41 (5H, m); 3,84 (3H, s); 6,13 (1H, s); 6,37 (1H, s); 7,34-7,53 (5H, m); 7,96 (1H, s).

Синтетичен пример 5.

Получаване на (3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1 диоксид

(а) 0-(2-бензоил-5-метоксифенил)диметилтиокарбамат

Натриев хидрид (8,8 g, Aldrich) се прибавя бавно към разтвор на 2-хидрокси-4-метоксибензофенон (50,0 g, Aldrich) в 300 ml диметилформамид. След това на капки се прибавя хексаметилфосфорамид (43,0 g) и се бърка при стайна температура 2 h. Диметилтиокарбамоил хлорид (37,0 g, Aldrich) се прибавя и се бърка една нощ при 50°C. Реакционната смес се излива в дейонизирана вода (300 ml) и се екстрахира с петролев етер/хлороформ (1:4) смес. Органичният слой се промива с 10%-ен натриев хидроксид със солев разтвор и се концентрира, като се получава съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (40,0 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(б) S-(2-бензоил-5-метоксифенил) диме-

тилтиокарбамат

Продуктът (97,4 g) от етап (а) се суспендира в тетрадекан (500 ml) и се нагрява до вътрешна температура 255°C в продължение на 30 min. След охлаждане до стайна температура реакционната смес се хроматографира върху силикагел, като се използва хексан, след това хексан/етилацетат (7:3) за елуент, като се получава съединението от заглавието (65,0 g) като червено-кафяв твърд продукт с т.т. 95-97°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(в) 2-меркапто-4-метоксибензофенон

Калиева основа на пелети (20,0 g) се прибавя бавно към разтвор на продукта (28,0 g) от етап (б), разтворен в 800 ml метанол/тетрахидрофуран (1:1). След кипене в продължение на 4 h, реакционната смес се охлажда до стайна температура, прибавя се метиленхлорид и разтворът се екстрахира с 5% солна киселина. Органичният слой се суши и концентрира. След хроматографиране върху силикагел при използване на хексан/етил-ацетат (99:1) като елуент се получава съединението от заглавието (17,1 g) като оранжево масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(г) (R)-2-(2-амино-2-етилхексилтио)-4-метоксибензофенон

Това съединение се получава, като се работи по начина, описан в синтетичен пример 1 (л), като се използва продуктът (46,4 g) от етап (в) и продуктът (44,6 g) от синтетичен пример 1 (ж). При концентриране на органичния слой се получава съединението от заглавието (66,5 g) под формата на червено масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(д) (3R)-3-бутил-3-етил-2,3-дихидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин

Това съединение се получава, като се следва начинът на работа, описан в синтетичен пример 1 (м), като се използва продуктът (66,5 g) от етап (г). След хроматографиране върху силикагел, при използване на хексан : етилацетат (9:1) за елуент се получава съединението от заглавието (54,5 g) като жълто масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(е) (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тет-

рахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин

Това съединение се получава по метода, описан в синтетичен пример 1 (н), като се използва продукт (54,4 g) от етап (д). След хроматографиране върху силикагел при използване на хексан : етилацетат (9:1) за елуент, се получава съединението от заглавието (22,8 g) като оранжево масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(ж) (3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин

Бром (18,6 g) се прибавя към разтвор на продукта (10,4 g) от етап (е), разтворен в ледена оцетна киселина (150 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 2 h. Оцетната киселина се отстранява под вакуум, прибавя се още 100 ml и се концентрира под вакуум. Полученият остатък се разтваря в етилацетат и се промива с натриев метаби сулфит и 1 N NaOH. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум, като се получава кафяво масло, което след това се превръща в хидрохлоридната сол с етернаситен хлороводород. Тази твърда маса се филтрира, промива се с етер и след това се обработва с 1 N NaOH и етилацетат, като се получава съединението от заглавието (8,9 g) като оранжево масло. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(з) (3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид

Това съединение се получава, като се следва методът от синтетичен пример 1 (о) и се използва продуктът (8,2 g) от етап (ж). Хроматографиране върху силикагел и елуиране с хексан : етилацетат (4:1) дава шуплест продукт, който при разбъркване в етер дава съединението от заглавието (5,0 g) като твърдо бяло вещество с т.т. 132-134°C.

Анализ: Изчислено: C 56,65; H 6,05; N 3,00; Br 17,13; S 6,87;

Намерено: C 56,71; H 6,01; N 2,94; Br 17,07; S 6,95

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,64-0,81 (6H, m); 0,91-1,19 (4H, m); 1,22-1,50 (2H, m); 1,69-

1,78 (1H, m); 1,98-2,06 (1H, m); 2,67 (1H, d); 3,39 (2H, q); 3,92 (3H, s); 5,88 (1H, d); 6,63 (1H, s); 7,29-7,43 (5H, m); 7,55 (1H, s).

Синтетичен пример 6.

Получаване на (3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид

Мета-хлоропербензоена киселина (57-86%, 0,90 g Aldrich) в метиленхлорид (50 ml) се прибавя към разтвора на продукт (2,4 g) от синтетичен пример 5 (з) в метиленхлорид (50 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 1 h, след това се прибавя 5% натриев хидрогенкарбонат (100 ml) и сместа се бърка още 30 min. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум, като се получава шуплеста маса. След хроматографиране върху силикагел при използване на хексан : етилацетат (9:1) за елуент се получава шуплест продукт, който след разбъркване в етер дава съединението от заглавието (1,3 g) като твърдо бяло вещество с т.т. 202-204°C.

Анализ: Изчислено: C 54,77; H 5,85; N 2,90; Br 16,56; S 6,65

Намерено: C 54,92; H 5,90; N 2,85; Br 16,65; S 6,75

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,75-0,86 (6H, m); 1,05-1,41 (5H, m); 1,43-1,64 (1H, m); 1,66-1,79 (1H, m); 1,83-2,49 (1H, m); 3,46 (2H, s); 3,93 (3H, s); 6,33 (1H, s); 6,67 (1H, s); 7,30-7,50 (6H, m); 8,07 (1H, s).

Синтетичен пример 7.

Получаване на (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-диол 1,1-диоксид

Продуктът (5,0 g) от синтетичен пример 1 (о) се разтваря в ледена оцетна киселина (36 ml) и 48% HBr (36 ml) и при кипене се бърка 2 h. Реакционната смес се излива в смес от лед и вода, след това се алкализира с 50% натриев хидроксид до pH 7. Реакционната смес се филтрира, като се получава твърдо вещество, което се хроматографира върху силикагел при използване на хексан : етилацетат (3:2) за елуент и се получава съединението от заглавието (1,6 g) като твърдо бяло вещество с т.т. 117-118°C.

Анализ: (0,30 H₂O)

Изчислено: C 63,87; H 7,04; N 3,55; S 8,12;

Намерено: C 63,86; H 7,09; N 3,51; S 8,18

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,76 (3H, t); 0,81 (3H, t); 1,08-2,41 (8H, m); 3,24 (2H, q); 5,83 (1H, d); 6,03 (1H, s); 7,31-7,42 (6H, m); 9,60 (3H, bs).

Синтетичен пример 8.

Получаване на (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ол 1,1-диоксид

При хроматографиране на получената от синтетичен пример 7 реакционна смес, която се хроматографира отново, като се използват толуен и толуен : етилацетат (95:5) за елуенти. Получава се съединението от заглавието (0,29 g) като бяло твърдо вещество с т.т. 155-156°C.

Анализ: Изчислено: C 65,48; H 7,24; N 3,47; S 7,95

Намерено: C 65,58; H 7,28; N 3,43; S 8,03

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,76 (3H, t); 0,81 (3H, t); 1,18-2,04 (8H, m); 3,28 (2H, q); 3,82 (3H, s); 5,85 (1H, d); 6,09 (1H, s); 7,31-7,45 (6H, m); 9,43 (1H, s).

Синтетичен пример 9.

Получаване на (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид

При хроматографиране на получената от синтетичен пример 7 реакционна смес се получават съединенията от заглавията на синтетични примери 7 и 8. Друг продукт също се изолира при хроматографирането, приложено в синтетичен пример 8. Съединението от заглавието (0,35 g) представлява бяло твърдо вещество с т.т. 165 - 166°C.

Анализ: Изчислено: C 65,48; H 7,24; N 3,47; S 7,95;

Намерено: C 65,32; H 7,28; N 3,49; S 8,00;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ; 0,77 (3H, t); 0,81 (3H, t); 1,11 - 2,08 (8H, m); 3,29 (2H, q); 3,44 (3H, s); 5,86 (1H, d); 6,06 (1H, s); 7,32 - 7,43 (6H, m); 9,73 (1H, s).

Синтетичен пример 10.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-

етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

(а) О-(2-бензоил-5-метоксифенил)диметилтиокарбамат

Натриев хидрид (8,8 g, Aldrich) се прибавя бавно към разтвор на 2-хидрокси-4-метоксибензофенон (50,0 g, Aldrich) в 300 ml диметилформамид. След това се прибавя хексаметилфосфорамид (43,0 g) на капки и се бърка при стайна температура 2 h. Реакционната смес се излива в дейониизирана вода (300 ml) и се екстрахира с петролев етер/хлороформ (1 : 4). Органичният слой се промива с 10 % натриев хидроксид, разтвор на NaCl и се концентрира, като се получава съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (40,0 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(б) S-(бензоил-5-метоксифенил)-диметилтиокарбамат

Продуктът (97,4 g) от етап (а) се суспендира в тетрадекан (500 ml) и се нагрява при вътрешна температура 255°C 30 min. След охлаждане до стайна температура, реакционната смес се хроматографира върху силикагел, като се използва хексан, след това хексан/етилацетат (7 : 3) за елуенти. Получава се съединението (65,0 g) от заглавието като кафяво-червено твърдо вещество с т.т. 95 - 97°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(в) 2-меркапто-4-метоксибензофенон

Калиева основа на петети (20,0 g) се прибавя бавно към разтвор на продукта (28,0 g) от етап (б), разтворен в 800 ml метанол/тетрахидрофуран (1 : 1). След като кипи в продължение на 4 h, реакционната смес се охлажда до стайна температура, прибавя се метиленхлорид и разтворът се екстрахира с 5 % солна киселина. Органичният слой се суши и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел, като се използва хексан/етилацетат (99 : 1) за елуент, се получава съединението от заглавието като оранжево масло (17,1 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(г) етил-2-аминобутират-хидрохлорид

Суспензия от 2-аминомаслена киселина (100 g, Aldrich) в абсолютен етанол (300 ml)

се бърка в атмосфера на азот при 0°C и на капки се прибавя тионилхлорид (120,8 g). Реакционната смес се бърка една нощ при 0°C и след това постепенно се затопля до стайна температура. Получената бяла суспензия се нагрява при кипене 3 h, остава се да се охлади 10 min и се излива в охладен диетилов етер (600 ml) при бъркане на ръка. Суспензията се филтрира и твърдият продукт се суши, като се получава желаното вещество (150 g) като бяла твърда маса. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(д) етил-2-бензилденаминобутират

Разтвор на продукта от етап (г) (149,6 g), магнезиев сулфат (74,3 g) и триетиламин (246 ml) в дихлорометан (1500 ml) се бърка при стайна температура в атмосфера на азот и на капки се прибавя бензалдехид (94,9 g, Aldrich). Сместа се бърка при стайна температура 3 h и след това се филтрира. Филтратът се концентрира, разбърква се с диетилов етер, филтрира се и се концентрира, като се получава желаният продукт като жълто масло (174 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(е) (+-)-етил-2-бензилиденамино-2-етилхексанат

Натриев хидрид (32,5 g, 60 % дисперсия в масло) и диметилформамид (700 ml) се бърка при стайна температура в атмосфера на азот и на капки се прибавя разтвор на продукта от етап (д) (178,1 g) в диметилформамид. След 2 h бъркане при стайна температура на капки се прибавя разтвор на бутилийодид (149,5 g) в диметилформамид и реакционната смес се оставя да се бърка още 2 h. Сместа се излива върху ледено охладена смес от вода (560 ml), диетилов етер (300 ml) и амониев хлорид (120 g). Полученият органичен слой се суши над калиев карбонат, концентрира се, като се получава желаното съединение като кафяво масло (220 g).

(е) (+-)-етил-2-амино-2-етилхексанат

Продуктът от етап (е) (233,0 g) се разделя между петролев етер и 10 % т/т хлороводородна киселина (421 ml) и се бърка при стайна температура 2 h. Водният слой се екстрахира два пъти с петролев етер и след това

се охлажда с етилацетат в баня от лед и сол. Прибавя се натриев хидроксид на пелети, докато, докато водният слой стане с рН 10. Той се екстрахира два пъти с етилацетат и събраните етилацетатни слоеве се сушат над калиев карбонат след това се концентрират и дестилират под вакуум, като се получава желаният продукт като безцветно масло. ^1H NMR съответства с предложената структура.

(и) (+-)—бутил-2-етилазиридин

Ацетонитрил (150 ml) и продуктът от етап (з) (20,0 g) се смесват в атмосфера на азот, охлажда се до 2 - 3°C и на капки се прибавя хлоросулфонова киселина (16,0 g Aldrich), като се поддържа температура под 10°C. Охлаждащата баня се отстранява и суспензията се оставя да се бърка 80 min при стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се съдестилира с вода (50 ml). Прибавят се 50 % воден разтвор на натриев хидроксид (55,2 g) и вода (50 ml) и сместа се дестилира при атмосферно налягане. Органичният слой се отделя от дестилата и се суши с твърд калиев хидроксид, като се получава желаният продукт (12,8 g). ^1H NMR съответства с предложената структура.

(й) (+-)—бутил-3-етил-8-метокси-5-фенил-2,3-дихидробензотиазепин

Продуктът (55,2 g) от етап (и) в 2,6-лутидин (100 ml) се прибавя към разтвор на продукт (118,5 g) от етап (в) в 2,6-лутидин (400 ml). Реакционната смес се бърка 1 h и се прибавя р-толуенсулфонова киселина (9,0 g). Кипи 17 h с уловител на Дин и Старк. Реакционната смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разделя между 5 %-ен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и етилацетат. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава масло, което се хроматографира върху силикагел, като се използва хексан : етилацетат (85 : 15) за елуент. Получава се съединението от заглавието (12,3 g) като оранжево масло. ^1H NMR съответства с предложената структура.

(к) (+-)—транс-3—бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4бензотиазепин

1M разтвор на диборан (B_2H_6) (40 ml) в

тетрахидрофуран се прибавя към разтвор на продукта (12,3 g) от етап (и) в тетраhydroфуран (150 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 17 h, прибавя се 6 N солна киселина (50 ml) и разтворът се концентрира под вакуум. остатъкът се алкализира с 50 % натриев хидроксид и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум, като се получава масло, което се хроматографира върху силикагел при използване на хексан и след това толуен за елуенти. Получава се желаното съединение (4,9 g) като жълто масло. ^1H NMR съответства с предложената структура.

(л) (+-)—транс-3—бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

Разтвор на продукта (4,9 g) от етап (к) в трифлуороцетна киселина (50 ml) се прибавя към 30 % водороден пероксид в трифлуороцетна киселина (50 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 17 h, след това се излива в дейонизирана вода (200 ml) и се прибавя натриев хидроксид на пелети до рН 14. Реакционната смес се затопля при 45°C и след това се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава масло, което се хроматографира върху силикагел, като се използва хексан : етилацетат (9 : 1) за елуент. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество с т.т. 123 - 125°C.

Анализ: Изчислено: С 68,18; Н 7,54; N 3,61; S 8,27;

Намерено: С 68,19; Н 7,49; N 3,55; S 8,35;

^1H NMR (DMSO-d_6), δ ; 0,73 - 0,85 (6H, m, CH_3); 1,07 - 1,47 (4H, m, CH_2); 1,48 - 2,20 (4H, m, CH_2); 2,48 - 2,53 (1H, d, NH); 3,51 (2H, q, CH_2SO_2); 3,84 (3H, s, OMe); 5,90 (1H, d, CHPh); 6,50 (1H, d, ArH); 7,09 - 7,20 (1H, m, ArH); 7,32 - 7,48 (6H, m, ArH).

Синтетичен пример 11.

Получаване на (+-)—транс-3—бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид

Съединението се получава като се следва метода от синтетичен пример 7, при изпол-

зване на продукта (4,8 g) от синтетичен пример 10 (л). След хроматографиране върху силикагел, като се използва хексан : етилацетат (4 : 1) за елуент, се получава съединението от заглавието (1,8 g) като бяло твърдо вещество с т.т. 130 - 132°C.

Анализ: Изчислено: С 67,53; Н 7,28; N 3,75; S 8,58;

Намерено: С 67,26; Н 7,21; N 3,76; S 8,65;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,70 - 0,86 (6H, m); 0,96 - 1,23 (4H, m); 1,25 - 1,49 (1H, m); 1,66 - 1,75 (1H, m); 1,98 - 2,07 (1H, m); 2,40 (1H, d); 3,33 (2H, q); 5,82 (1H, d); 6,35 (1H, d); 6,77 - 6,80 (1H, m); 7,24 - 7,38 (6H, m); 10,0 (1H, s).

Синтетичен пример 12.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол-1,1-диоксид

Продуктът от синтетичен пример 11 (1,0 g) се разтваря в метиленхлорид (100 ml), охлажда се до 0°C и се прибавя m-хлоропербензоена киселина (0,55 g, 57 - 86 %, Aldrich). Реакционната смес се бърка в ледена баня в продължение на 5 h и след това се прибавя 5 %-ен натриев гидрогенкарбонатен разтвор, за да неутрализира излишната киселина. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум. Полученият остатък се хроматографира върху силикагел, като за елуент се използва хексан : етилацетат. Получава се съединението от заглавието (0,68 g) като бledoжълт твърд продукт с т.т. 213 - 214°C.

Анализ: Изчислено: С 64,76; Н 6,99; N 3,60; S 8,23;

Намерено: С 64,86; Н 7,03; N 3,63; S 8,31;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,77 - 0,89 (6H, m); 1,09 - 1,64 (6H, m); 1,68 - 2,03 (2H, m); 3,36 (2H, q); 6,30 (1H, s); 6,44 (1H, d); 6,82 - 6,87 (1H, m); 7,27 - 7,49 (6H, m); 7,89 (1H, s); 10,0 (1H, s).

Синтетичен пример 13.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метил-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

(а) 3-метилфенилбензоат

Разтвор на бензоилхлорид (32,5 g, Aldrich) в етер (1200 ml) се прибавя на капки към разтвор на m-крезол (25,0 g, Aldrich) и триетиламин (27,2 g, Aldrich) в етер (500 ml) при бъркане. Реакционната смес се бърка при стайна температура 1 h и се филтрира. Етерният филтрат се промива с наситен разтвор на натриев гидрогенкарбонат във вода и се суши над натриев сулфат. Етерният слой се отделя, суши се и се концентрира под вакуум, като се получава желаният продукт (104,0 g) като бяло твърдо вещество с т.т. 45 - 47°C. ¹H NMR съответства с предложената структура.

(б) 2-хидрокси-4-метилбензофенон

Продуктът (48 g) от етап (а) се стапя при 70°C и на порции се прибавя алуминиев хлорид (30,2 g). Реакционната смес се нагрива до 200°C за 5 min и след това се охлажда до стайна температура. Полученото твърдо вещество се стрива на прах и бавно се прибавя към смес от концентрирана солна киселина (800 ml) и лед. Сместа се екстрахира с етер и етерният екстракт се промива с вода. Етерният слой се отделя, суши се и се концентрира. Полученият остатък се хроматографира върху силикагел, като се използва толуен за елуент. Съединението от заглавието се получава като жълто масло (39 g). ¹H NMR съответства с предложената структура.

(в) (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метил-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

Продуктът от етап (б) се превръща в съединението от заглавието, като се следва методът, описан в етапите от (а) до (л) на синтетичен пример 10. Получава се бяло твърдо вещество с т.т. 121 - 122°C.

Анализ: Изчислено: С 71,12; Н 7,87; N 3,77; S 8,63;

Намерено: С 71,23; Н 7,94; N 3,67; S 8,74;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,77 - 0,82 (6H, m); 1,16 - 2,07 (8H, m); 2,36 (3H, s); 3,37 (2H, q); 5,92 (1H, d); 6,47 (1H, d); 7,27 - 7,39 (6H, m); 7,79 (1H, s).

Синтетичен пример 14.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-

1,4-бензотиазепин-7-карбалдехид-1,1-диоксид
(а) (+-)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3-

дихидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин
2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон
(16,9 g) се прибавя директно към бензенов раз-
твор (300 ml) на продукта (като рацемат) (30,2
g) от синтетичен пример 5 (ж). Реакционната
смес се бърка при кипене 3 h, охлажда се до
стайна температура и се прибавя 1 N натрие-
ва основа (200 ml). Бърка се 30 min, органич-
ният слой се отделя и се промива с разтвор на
NaCl. Бензеновият слой се отделя, суши се и
се концентрира, като се получава масло, което
се разтваря в хексан, филтрира се и се кон-
центрира, като се получава продуктът (25,8 g)
като червено масло. $^1\text{H NMR}$ съответства с
предложената структура.

(б) (+-)-3-бутил-7-карбалдехид-3-
етил-2,3-дихидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бен-
зотиазепин

Разтвор на 1,6 M норм.-бутиллитий (49,0
ml) се прибавя към ледено охладен разтвор на
съединението (25,8 g) от етап (а) в хексан
(500 ml). Реакционната смес се бърка 25 min и
се прибавя 4-формилморфолин (9,0 g).
Ледената баня се отстранява и реакционната
смес се бърка при стайна температура 2 1/2
h. Към реакционната смес се прибавя наситен
разтвор (250 ml) амониев хлорид и се бърка
60 min. Органичният слой се отделя, суши се
и се концентрира, като се получава 26,9 g чер-
вено масло. След хроматографиране върху
силикагел, като се използва хексан : етилаце-
тат (85 : 15) като елуент, се получава съеди-
нението от заглавието (13,9 g) като оранжево
масло. $^1\text{H NMR}$ съответства с предложената
структура.

(в) (+-)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-
тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин-7-карбалдехид

Етиленгликол (9,3 g) и пиридин р-то-
луенсулфонат (1,3 g) се прибавят към бензе-
нов разтвор (250 ml) на продукта (19,0 g) от
етап (б) и тази смес кипи с апарат на Дин и
Старк 17 h. Реакционната смес се охлажда до
стайна температура и се обработва с воден нат-
риев хидрогенкарбонат (150 ml) 15 min.
Органичният слой се отделя, суши се и се

концентрира, като се получава гъсто жълто-
оранжево масло (19,7 g). $^1\text{H NMR}$ съответст-
ва с диоксалановото производно.

Това масло се третира с диборон (B_2H_6)
и като се следва методът на работа, описан в
синтетичен пример 1 (н) се получава съе-
динението от заглавието (3,5 g) като оранже-
во масло. $^1\text{H NMR}$ съответства с желаната
структура.

(г) (+-)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-
тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензоти-
азепин-7-карбалдехид-1,1-диоксид

Продуктът (3,5 g) от етап (в) се разтв-
ря в трет.-бутанол/тетрахидрофуран (1 : 4,60
ml) и се прибавя N-метилморфолин N-оксид
(3,4 g) и след това 2,5 тегл. % OsO_4 в 2-ме-
тил-2-пропанол (5,0 ml). Реакционната смес
се бърка при стайна температура 17 h, раз-
режда се с етилацетат (250 ml), органичният
слой се отделя и промива с 1 N натриев хид-
роксид (2 x 150 ml) и с разтвор на NaCl. Ор-
ганичният слой се отделя, суши се и се кон-
центрира, като се получава масло, което след
стриване в диетилетер дава съединението от
заглавието (3,10 g) като бяла твърда маса с
т.т. 127 - 128°C.

Анализ: Изчислено: C 66,48; H 7,03; N
3,37; S 7,72;

Намерено: C 66,26; H 7,04; N 3,30; S
7,82;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6), δ : 0,73 - 0,86 (6H,
m); 1,07 - 2,05 (8H, m); 2,65 (1H, d); 3,50
(2H, q); 4,03 (3H, s); 5,91 (1H, s); 6,92 (1H,
s); 7,33 - 7,48 (5H, m); 7,74 (1H, s); 10,28
(1H, s).

Синтетичен пример 15.

Получаване на (+-)-транс-2-((3-бутил-
3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-
1,4-бензотиазепин-7-ил)метокси)етанол-S,
S-диоксид

При хроматографиране на реакционна-
та смес от синтетичен пример 14 (в) се полу-
чава съответното сулфидно производно (2,3 g)
на съединението от заглавието като масло. ^1H
 NMR съответства с желаната структура. След
това маслото се обработва в съответствие с ме-
тода описан в синтетичен пример 1 (о) за да
даде съединението от заглавието (0,65 g) като

бяло твърдо вещество с т.т. 83 - 85°C.

Анализ: Изчислено: С 65,05; Н 7,64; N 3,03; S 6,95;

Намерено: С 64,82; Н 7,72; N 2,99; S 6,91;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,74 - 0,86 (6H, m); 1,07 - 2,14 (8H, m); 2,52 (1H, d); 3,35 (4H, m); 3,41 (2H, q); 3,87 (3H, s); 4,39 (2H, s); 4,54 (1H, t); 5,91 (1H, d); 6,64 (1H, s); 7,29 - 7,45 (5H, m); 7,51 (1H, s).

Синтетичен пример 16.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-хидрокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-карбалдехид-1,1-диоксид

Продуктът (2,0 g) от синтетичен пример 14 (г) се прибавя към ледена оцетна киселина (20 ml) и 48 % HBr (20 ml) и се нагрива при 150°C в продължение на 24 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум, разделя се между диетилов етер и 5 % натриев хидрогенкарбонат. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава съединението от заглавието (0,85 g) като кафяво-червено твърдо вещество с т.т. 158 - 159°C.

Анализ: Изчислено: С 65,81; Н 6,78; N 3,49; S 7,99;

Намерено: С 65,63; Н 7,04; N 3,32; S 7,74;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,72 - 0,85 (6H, m); 1,07 - 2,05 (8H, m); 2,58 (1H, d); 3,46 (2H, q); 5,85 (1H, d); 6,83 (1H, s); 7,34 - 7,47 (5H, m); 7,70 (1H, s); 10,25 (1H, s); 10,25 (1H, s); 11,33 (1H, broad s).

Синтетичен пример 17.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-тиол-1,1-диоксид

Продуктът от синтетичен пример 11 се обработва съгласно метода, показан в синтетичен пример 1 (и) - (к), като се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество с т.т. 108 - 110°C.

Анализ: Изчислено: С 64,75; Н 6,99; N 3,60; S 16,46;

Намерено: С 64,83; Н 7,03; N 3,56; S 16,54;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,70 - 0,81 (6H, m); 1,05 - 2,06 (8H, m); 2,54 (1H, d); 3,37

(2H, q); 5,85 (1H, d); 6,06 (1H, broad s); 6,40 (1H, d); 7,26 - 7,40 (6H, m); 7,90 (1H, s).

Синтетичен пример 18.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сулфонова киселина 1,1-диоксид

Продуктът (5,3 g) от синтетичен пример 17 се разтваря в DMSO (13 ml). Прибавят се вода (0,3 ml) и 48 % HBr (0,2 ml). Реакционната смес се нагрива в продължение на 4 h, като през това време дестилатът се отстранява. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, разрежда се с 1N натриев хидроксид, филтрира се през синтерувана стъклена фуния. Филтратът се подкислява с 1N солна киселина, получената твърда фаза се филтрира и се суши, като се получава съединението от заглавието (1,6 g) като бежово вещество с т.т. > 295°C.

Анализ: Изчислено: С 57,64; Н 6,22; N 3,20; S 14,65;

Намерено: С 57,48; Н 6,19; N 3,25; S 14,73;

¹H NMR (DMSO-d₆), δ; 0,82 - 0,95 (6H, m); 1,32 - 2,06 (8H, m); 2,54 (1H, d); 3,93 (2H, q); 4,70 (1H, broad s); 6,23 (1H, s); 6,93 (1H, d); 7,60 (6H, broad s); 7,84 (1H, d); 8,30 (1H, s).

Синтетичен пример 19.

Получаване на (7R, 9R)-7-бутил-7-етил-6,7,8,9-тетрахидро-9-фенил-1,3-диоксо-ло-(4,5-Н) (1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

Продуктът (0,74 g) от синтетичен пример 7 се разтваря в диметилформамид (5 ml). Прибавят се калиев карбонат (0,50 g) и бромохлороетан (0,47 g) към реакционната смес и се бърка при 110°C 2 h. Сместа се филтрира през Целит, промива се с етилацетат и се филтрира, суши се и се концентрира, като се получава масло. След хроматографиране върху силикагел, като се използва хексан : етилацетат (1 : 1) за елуент, се получава съединението от заглавието (0,68 g) като бяло твърдо вещество с т.т. 71 - 73°C.

Анализ: Изчислено: С 65,81; Н 6,78; N 3,49; S 7,99;

Намерено: С 65,89; Н 6,80; N 3,50; S 8,08;

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ; 0,71 - 0,85 (6H, m); 1,05 - 2,12 (8H, m); 2,49 (1H, d); 3,25 (2H, q); 3,42 (2H, s); 5,91 (1H, d); 6,06 (1H, s); 7,27 - 7,41 (6H, m).

Синтетичен пример 20.

Получаване на (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

(а) 2-хидрокси-3,4-метоксибензалдехид 10
Алуминиев хлорид (21,8 g) се прибавя на порции към охладен с лед разтвор на бензоилхлорид (22,1 g) и 1,2,3-триметоксибензен (25,0 g) в 1,2-дихлороетан (250 ml). Реакционната смес се бърка при 0 - 5°C в продължение на 3 h и след това при кипене 2 h. След това реакционната смес се излива в лед/концентрирана солна киселина (100 ml) и се бърка 30 min, след това се екстрахира с диетилов етер. Органичният слой се отделя, суши се и се концентрира, като се получава твърдо вещество (23,0 g). След хроматографиране върху силикагел, при използване на толуен : етилацетат (9 : 1) за елуент, се получава съединението от заглавието (18,0 g) като бяло твърдо вещество с т.т. 127 - 128°C. ^1H NMR съответства с желаната структура.

(б) (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид

Продуктът от етап (а) се превръща в съединението от заглавието, като се работи по начина, използван в етапи от (а) до (л) на синтетичен пример 10. Съединението от заглавието се изолира като бяло твърдо вещество с т.т. 142 - 144°C.

Анализ: Изчислено: С 66,16; Н 7,48; N 3,35; S 7,68;

Намерено: С 66,03; Н 7,53; N 3,28; S 7,77;

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ; 0,64 (3H, t); 0,81 (3H, t); 0,87 - 2,08 (8H, m); 2,42 (1H, d); 3,73 (2H, q); 3,75 (3H, s); 3,79 (3H, s); 5,50 (1H, d); 6,05 (1H, d); 6,97 (1H, d); 7,27 - 7,41 (5H, m).

Синтетичен пример 21.

Получаване на (3R, 5R)-3-бутил-3-етил-5-(4-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-1,4-бензотиазепин-4-ол-1,1-ди-

оксид

(а) 2-хидрокси-4,5-диметокси-4'-флуоробензофенон

5
Разтвор 1,0 M на боронтрихлорид (142 ml) в дихлорометан се прибавя към 4-флуоробензоилхлорид (16,8 ml) в бензен (200 ml). Към реакционната смес след това се прибавя 3,4-диметоксифенол (20,0 g) в бензен (100 ml) и се бърка при стайна температура 2 h. След това сместа се излива върху ледена вода и се оставя да се бърка 15 min. Прибавя се 1N HCl (500 ml) и се бърка при стайна температура 17 h. Реакционната смес се екстрахира с етилацетат, етилацетатът се отделя, концентрира се и се суши, като се получава съединението от заглавието (41,7 g) като оранжево твърдо вещество. ^1H NMR съответства с желаната структура.

(б) (3R, 5R)-3-бутил-3-етил-5-(4-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-1,4-бензотиазепин-4-ол-1,1-диоксид

25
Продуктът от етап (а) се превръща в съединението от заглавието, като се следва методът от етапи от (а) до (о) на синтетичен пример 1 и методът, използван в синтетичен пример 2. Съединението от заглавието се изолира като бяло твърдо вещество с т.т. 170 - 171°C.

Анализ: Изчислено: С 61,18; Н 6,70; N 3,10; S 7,10;

Намерено: С 61,28; Н 6,78; N 2,99; S 7,27;

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ; 0,75 - 0,85 (6H, m); 1,07 - 2,04 (8H, m); 3,35 (2H, q); 3,42 (3H, s); 3,81 (3H, s); 6,07 (1H, s); 6,33 (1H, s); 7,22 (2H, t); 7,39 (1H, s); 7,40 - 7,50 (2H, m); 7,96 (1H, s).

Синтетични примери 22 - 54.

Всеки от следващите примери се получава по метод, аналогичен на синтетичен пример 1, по някои от другите, описани в примерите, или по методи, известни на специалистите от областта. Във всички случаи ^1H NMR и елементарният анализ съответстват с предложената структура.

50
(22) (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-метанол-S,S-диоксид, т.т. 122 - 123°C

- (23) (3R, 5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-7-нитро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид 0,40 гидрат, т.т. 122 - 123°C.
- (24) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-7-(метоксиметил)-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 118 - 119°C
- (25) (+-)-транс-7-бромо-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид 0,40 гидрат, т.т. 137 - 138°C
- (26) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 169 - 170°C.
- (27) (3R, 5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-дидил-диацетат-1,1-диоксид, т.т. 79 - 81°C
- (28) (8R, 10R)-8-бутил-8-этил-2,3,7,8,9,10-гексахидро-10,14-диоксоно(2,3-Н)(1,4)-бензотиазепин-6,6-диоксид, т.т. 82°C
- (29) (3R, 5R)-3-бутил-7,8-диетокси-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид 0,20 гидрат, т.т. 110 - 111°C
- (30) (+-)-транс-3-бутил-8-етокси-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, 45 - 54°
- (31) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-(метилтио)-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид-гидрохлорид, т.т. 194 - 197°C.
- (32) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид-гидрохлорид, т.т. 178 - 181°C
- (33) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-карбалдехид-1,1-диоксид-гидрохлорид, т.т. 165 - 170°C
- (34) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил-аспарат
- (35) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 163 - 164°C
- (36) 3,3-диэтил-5-(4-флуорофенил)-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 101 - 103°C
- (37) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 132 - 133°C
- (38) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол-1,1-диоксид, т.т. 225 - 227°C
- (39) (RS)-3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид, т.т. 205 - 206°C
- (40) (+-)-транс-3-бутил-8-етокси-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид, т.т. 149-150°C
- (41) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид, т.т. 109-115°C
- (42) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид, т.т. 84-96°C
- (43) (3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,7,8-триол 1,1-диоксид, т.т. 215-220°C
- (44) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4,7,8-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид, т.т. 169-187°C
- (45) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-1,4-бензотиазепин-4-ил-ацетат-S,S-диоксид, т.т. 154-156°C
- (46) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид, т.т. 177-178°C
- (47) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид
- (48) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид
- (49) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидрогенсульфат, т.т. 196,5-200°C
- (50) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидрогенфосфат
- (51) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидрогенсульфат
- (52) 3,3-диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидрогенфосфат
- (53) (+-)-транс-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-

тетраhydro-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил аспарат

Биологични примери

Инхибиране поемането на жлъчна киселина *in vivo*

Инхибиране абсорбцията на жлъчна киселина от червата със секвестрани на жлъчната киселина или с частичен байпас на илеума е ефективен начин за намаляване на плазмените LDL холестеролни концентрации. Друг начин за намаляване абсорбирането на жлъчна киселина е инхибиране на транспортната система в долната част на илеума, където става активното поемане на жлъчната киселина. Показано бе, че това инхибиране, измерено чрез екскрецията на жлъчни киселини във фекалиите, се отразява в хипохолестеролемична активност¹.

(1) Lewis, M.C.; Brieddy, L.E.; and Root, C. Effects of 2164U90 on Ileal Bile Acid-Absorption and Serum Cholesterol in Rats and Mice. *J.Lipid.Research*, 1995, 36, 1098-1105.

Екскретиране на жлъчни киселини чрез фекалиите

Мъжки Sprague-Dawley плъхове с тегло 220-260 g се отглеждат в единични клетки, като се хранят с нормална храна. Плъховете се разделят на 6 опитни групи по 10 до 12 плъха в група. На плъховете се дават през устата със сонда дози от 1 ml/100 g телесно тегло от изпитваните съединения под формата на суспензии в 0,5% метилцелулоза в 9,00 и в 15,30 h в продължение на два дни. На контролната група се дава 5% метилцелулоза. Два часа след сутрешното приемане на втория ден на плъховете се дава много малко количество (следа) (1,3 nmol) от 23,25-⁷⁵Se-хомохолева киселина таурин (⁷⁵SeHCAT) в 1,0 ml физиологичен разтвор орално. ⁷⁵SeHCAT, синтетичен гамма емитиращ аналог на жлъчна киселина, който се абсорбира от илеумната поемаща жлъчна киселина система, подобна на таурохолева киселина, е използвана клинично като мярка за абсорбция на жлъчна киселина в илеума^{1,2}. Фекалиите се събират в продължение на 24 h след прилагането на

⁷⁵SeHCAT. Съдържанието на ⁷⁵SeHCAT във фекалиите се определя, като се използва Packard Auto Gamma 5000 Series gamma-бройч. Представителни данни са посочени в таблица 1 като % инхибиране на ⁷⁵SeHCAT.

(1) Galatola, G.; Jazrawi, R.P.; Bridges, C.; Joseph, A.E.A. and Nortfield, T.C. Direct Measurement of First-Pass Ileal Clearance of Bile Acid in Humans. *Gastroenterology*, 1991, 100, 1100-1105.

(2) Ferraris, R.; Galatola, G.; Barlotta, A.; Pellerito, R.; Fracchia, M.; Cottino, F. и De La Pierre, M., Measurement of Bile Acid Half-Life Using [⁷⁵Se]HCAT in Health and Intestinal Diseases. *Dig.Dis.Sci.* 1992, 37, 225-232,

Таблица 1

(%-но инхибиране на ⁷⁵SeHCAT)

Съединение от пример	Доза (mg/kg)		
	1,0	0,3	0,1
1		51	54
7		65	72
9		80	60
10		53	33
11		72	71
14	56	41	
16	44	34	
18	39	12	
24	49	24	
45	26	6	

За сравнение, най-активното съединение, специално описано във WO 93/16055, дава при този опит 9% инхибиране на ⁷⁵SeHCAT при 1,0 mg/kg.

Примери на фармацевтични състави

В следващите примери активното съединение може да бъде всяко съединение с формула I и/или негова фармацевтично приемлива сол, солват или физиологично функционално производно. Активното съединение за предпочитане може да е (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,

4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид или друго от съединенията от синтетичните примери от 2 до 53.

(1) Състави под формата на таблетки
Следващите състави А и В могат да се

получат чрез мокро гранулиране на съставките (а) до (с) и (а) до (d) с разтвор на повидон, последвано от прибавяне на магнезиев стеарат и компримиране.

5

Състав А	mg/таблетка	mg/таблетка
(а) Активно вещество	250	250
(b) Лактоза В.Р.	210	26
(с) Натриевонишестен гликолат	20	12
(d) Повидон В.Р.	15	9
(е) Магнезиев стеарат	5	3
Общо	500	300
Състав	mg/таблетка	mg/таблетка
(а) Активно вещество	250	250
(b) Лактоза 150	150	-
(с) Авицел РН 101	60	26
(d) Натриевонишестен гликолат	20	12
(е) Повидон В.Р.	15	9
(f) Магнезиев стеарат	5	3
Общо	500	300
Състав С	mg/таблетка	
Активно вещество	250	
Лактоза 150	150	
Нишесте	50	
Повидон	5	
Магнезиев стеарат	4	
Общо	359	

Следващите състави от D до E могат да се получат чрез директно компримиране на

смесените съставки. Използваната в състав E лактоза е от вида за директно компримиране.

Състав D	mg/таблетка
Активно вещество	250
Магнезиев стеарат	4
Прежелатинирано нишесте NF15	146
Общо	400
Състав E	mg/таблетка
Активно вещество	250
Магнезиев стеарат	5
Лактоза	145
Авицел	100
Общо	500
Състав F (състав с контролирано освобождаване)	mg/таблетка
(a) Активно вещество	500
(b) Хидроксипропилметил- целулоза (methocel K4M Permium)	112
(c) Лактоза В.Р.	53
(d) Повидон В.Р.С.	28
(e) Магнезиев стеарат	7
Общо	700

Съставите могат да се получат чрез мокро гранулиране на съставките от (a) до (c) с разтвор на повидон и след това прибавяне на магнезиев стеарат и компримиране.

Състав G (покрити таблетки за освобождаване в червата)

Таблетки с покритие за освобождаване в червата със състав С могат да се получат чрез покриване на таблетките с 25 mg/таблетка полимер като целулозен ацетат фталат, поливинилацетат фталат, хидроксипропилметил целулозен фталат или анионни полимери на метакриловата киселина или на метиловия естер на метакриловата киселина (Eudragit L). С изключение на Eudragit L, тези полимери трябва също да съдържат 10 тегл. % (от количеството на използвания полимер) пласти-

35 фикатор, за да се избегне разчупването на мембраната (обвивката) при прилагането или при съхранението. Подходящи пластификатори са диетилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

40 Състав H (покрити таблетки с контролирано освобождаване в червата)

Покрити таблетки за освобождаване в червата със състав F могат да се получат чрез покриване на таблетки с 50 mg/таблетка полимер като целулозен ацетат фталат, поливинилацетат фталат, хидроксипропилметил целулозен фталат или анионни полимери на метакриловата киселина или на метиловия естер на метакриловата киселина (Eudragit L). С изключение на Eudragit L, тези полимери трябва също да съдържат 10 тегл. % (от количеството на използвания полимер) пластификатор, за

да се избегне разчупването на мембраната (обвивката) при прилагането или при съхранението. Подходящи пластификатори са диетилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

(2) Състави за капсули

Състав А

Капсулите могат да се получат чрез смесване на съставките от състава D по-горе и запълване на капсули от две части от твърд желатин с получената смес. Съставът В (виж по-долу) може да се получи по подобен начин.

Състав В	mg/капсула
(a) Активно вещество	250
(b) Лактоза В.Р.	143
(c) Натриевонихестен гликолат	25
(d) Магнезиев стеарат	2
Общо	420
Състав С	mg/капсула
(a) Активно вещество	250
(b) Макрогол 4000BP	350
Общо	600

Капсулите могат да се получат чрез стаяне на Макрогол 4000BP, диспергиране на активното вещество в стопилката и запълване на твърди желатинови капсули от две части.

Състав D	mg/капсула
Активно вещество	250
Лецитин	100
Фъстъчено масло	100
Общо	450

Капсулите могат да се получат чрез диспергиране на активната съставка в лецитина и фъстъченото масло и запълване на меки, еластични желатинови капсули с дисперсията.

Състав Е (контролирано освобождаващи капсули)	mg/капсула
(a) Активно вещество	250
(b) микрокристална целулоза	125
(c) Лактоза ВР	125
(d) Етилцелулоза	13
Общо	513

Капсулите с контролирано освобождаване могат да се получат чрез екструдирание на смесените съставки от (a) до (c), като се използва екструдер, след това екструдерът се прави на сфери и се суши. Сухите пелети се покриват с мембрана, контролираща освобождаването (d), и се запълва в твърди желатинови капсули от две части.

Състав F (капсули за в червата)	mg/капсула
(a) Активно вещество	250
(b) Микрокристална целулоза	125
(c) Лактоза ВР	125
(d) Целулозен ацетат фталат	50
(e) Диетилфталат	5
Общо	555

Капсулният състав за в червата може да се получи чрез екструдирание на смесените съставки от (a) до (c), като се използва екструдер, след това екструдерът се прави на сфери и се суши. Сухите пелети се покриват с мембрана, позволяваща освобождаването в червата (d) и съдържаща пластификатор (e) и се напълва в твърди желатинови капсули от две части.

Състав G (капсули с покритие за в червата и контролирано освобождаване)

Капсули за в червата със състав Е могат да се получат чрез покриване на пелети с контролирано освобождаване с 50 mg/капсула полимер като целулозен ацетат фталат, поливинилацетат фталат, хидроксипропилметил

целулозен фталат или анионни полимери на метакриловата киселина или на метиловия естер на метакриловата киселина (Eudragit L). С изключение на Eudragit L, тези полимери трябва също да съдържат 10 тегл. % (от количеството на използвания полимер) пластификатор, за да се избегне разчупването на мембраната (обвивката) при прилагането или при съхранението. Подходящи пластификатори са диетилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

(3) Интравенозни инжекционни състави

Активно вещество	0,200 g
Стерилен, свободен от пироген фосфатен буфер (pH 9,0)	10 ml

Активното вещество се разтваря в по-голямата част от фосфатния буфер при 35-40°C, след това се долива до обема и се филтрира през стерилен микропорест филтър в стерилни стъклени ампули (тип 1), които се затварят със стерилни запушалки и капачки.

(4) Състави за мускулни инжекции

Активно вещество	0,20 g
Бензилов алкохол	0,10 g
Гликофуrol 75	1,45 g
Вода за инжекции q.s. до	3,00 ml

Активната съставка се разтваря в гликофуrol. Бензиловият алкохол след това се прибавя и се разтваря и се долива вода до 3 ml. Сместа се филтрира през микропорест филтър и се затваря в стерилни стъклени ампули от 3 ml (тип 1).

(5) Състав за сироп

Активно вещество	0,25 g
Разтвор на сорбитол	1,25 g
Глицерин	1,00 g
Натриев бензоат	0,005 g
Ароматизиращо вещество	0,0125 ml
Пречистена вода q.s. до	5,0 ml

Натриевият бензоат се разтваря в част от пречистената вода и се прибавя разтворът на сорбитол. Прибавя се активното вещество и се разтваря. Полученият разтвор се смесва с глицерина и се допълва до необходимия обем с пречистена вода.

(6) Състав на супозитории

mg/супозитория

(a) Активно вещество	250
(B) Твърда мазнина, BP (Witepsol H-15 - Дупамит NoBel)	1770
Общо	2020

Една пета от Witepsol H-15 се стапя в съд с парен кожух при максимум 45°C. Активното вещество се пресява през 200 lm сито и се прибавя към стопената база при бъркане, като се използва смесител, снабден със Silverson режеща глава, докато се получи гладка дисперсия. При поддържане на температура 45°C към суспензията се прибавя останалата част от Witepsol H-15 при бъркане, за да се осигури цялостно хомогенизиране. След това готовата суспензия се прекарва през 250 lm неръждаемо сито и при непрекъснато бъркане се оставя да се охлади до 40°C. При температура 38-40°C порции от по 2,02 g от сместа запълват подходяща пластмасова матрица и супозиториите се оставят да се охладят до стайна температура.

(7) Състав за песарий

	mg/песарий
Активно вещество (63 lm)	250
Безводна декстроza	380
Картофено нишесте	363
Магнезиев стеарат	7
Общо	1000

Горните съставки се смесват директно и песариите се получават чрез компримиране на получената смес.

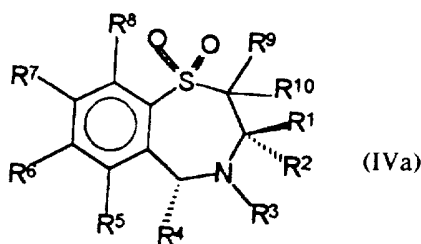
(8) Състав за приложение върху кожата

Активно вещество	200 mg
Алкохол USP	0,1 ml
хидроксиетилцелулоза	

Активното вещество и алкохолът се желират с хидроксиетилцелулоза и се опаковат в пластира за проникване през кожата с повърхност 10 cm².

Патентни претенции

1. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди с формула



в която R^1 означава правоверижна C_{1-6} алкилова група; R^2 означава правоверижна C_{1-6} алкилова група; R^3 означава водород или група OR^{11} , в която R^{11} означава водород, евентуално заместен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкилкарбонилна група, R^4 означава незаместен фенил; R^5 означава водород; R^6 и R^8 са независимо един от друг водород, C_{1-4} алкил, евентуално заместен с флуор, C_{1-4} алкокси, халоген или хидроксилна група; R^7 означава OR^{15} , $S(O)_n R^{15}$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , CHO , OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_n R^{15}$, $O(CH_2)_p SO_3 R^{15}$, $O(CH_2)_p NR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_p N^+R^{12}R^{13}R^{14}$, в която p означава цяло число от 1 до 4, n означава цяло число от 0 до 3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} са независимо един от друг водород, или евентуално заместена C_{1-6} алкилова група; R^9 и R^{10} са еднакви или различни и всеки от тях е водород или C_{1-6} алкилова група; и техни соли, солвати и физиологично функционални производни.

2. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че R^1 означава етил и R^2 е *n*-бутил.

3. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенция 1 или 2, характеризиращи се с това, че и двата заместителя R^9 и R^{10} означават водород.

4. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращи се с това, че R^7 означава OR^{15} .

5. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращи се с това, че R^7 означава метоксигрупа.

6. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращи се с това, че и двата заместителя R^6 и R^7 означават метоксигрупа.

7. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно претенция 1 или 2, характеризиращи се с това, че R^9 и R^{10} означават водород.

8. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди под-

брани от групата, състояща се от:

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазе-
пин-1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазе-
пин-4-ол-1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазе-
азепин-1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазе-
азепин-4-ол-1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,
4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензо-
тиазепин-1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-бромо-3-бутил-3-етил-2,3,
4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензо-
тиазепин-4-ол-1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-диол-
1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-
7-ол-1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-
8-ол-1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-
1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-
диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол-
1,1-диоксид;

(+)-транс-2-((3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ил)
метокси)етанол-S,S-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-тиол-
1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сулфо-
нова киселина-1,1-диоксид;

(+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетра-
хидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазе-

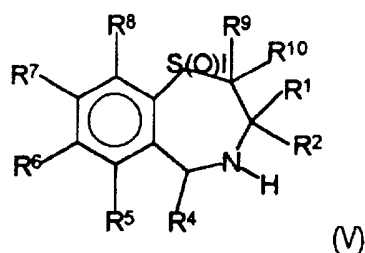
- азепин-1,1-диоксид;
- (3R,5R)-3-бутил-7,8-диетокси-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-8-етокси-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксидхидрохлорид;
- (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-карбалдехид-1,1-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол-1,1-диоксид;
- (RS)-3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-4-хидрокси-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-8-етокси-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол-1,1-диоксид;
- (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,7,8-триол-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-4,7,8-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- (+)-транс-3-бутил-5-фенил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-1,4-бензотиазепин-4-ил-ацетат-S,S-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид;
- 3,3-диетил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид;
- и техни соли, солвати и физиологично функционални производни.
8. 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди, подбрани между:
- (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид;
- (3R,5R)-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол-1,1-диоксид;
- или техни соли, солвати и физиологично функционални производни.
9. (+)-транс-3-бутил-3-етил-2,3,4,5-тетрахидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сулфонова киселина-1,1-диоксид или негова сол, солват и физиологично функционално производно.
10. Метод за лечение на клинично състояние при бозайник, при което се препоръчва инхибитор на поемането на жлъчна киселина, характеризиращ се с това, че към бозайника се прилага ефективно инхибиращо поемане на жлъчна киселина количество от 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите от 1 до 9.
11. Метод за лечение на хиперлипидемично състояние при бозайник, характеризиращ се с това, че към бозайника се прилага ефективно хиперлипидемично лечебно количество от 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите от 1 до 9.
12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че хиперлипидемичното състояние е атеросклероза.
13. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, или фармацевтично приемлива сол, солват или тяхно физиологично функционално производно, най-малко един фармацевтично приемлив носител и евентуално едно или повече други физиологично активни средства.
14. Използване на 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, или фармацевтично приемлива сол, солват или тяхно физиологично функционално производно в лечебната медицина.
15. Използване на 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите

от 1 до 9, или фармацевтично приемлива сол, солват или тяхно функционално производно в профилактиката или при лечение на клинично състояние, при което се препоръчва инхибиране поемането на жлъчна киселина.

16. Използване на 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, или фармацевтично приемлива сол, солват или тяхно физиологично функционално производно при производството на лекарство за профилактика или лечение на клинично състояние, при което се препоръчва инхибиране поемането на жлъчна киселина.

17. Метод за получаване на 1,4-бензотиазепин-1,1-диоксиди с формула IVa, или на тяхна сол, солват или физиологично функционално производно, характеризиращ се с това, че:

(а) когато R³ означава водород, съединение с формула



в която от R¹ до R¹⁰ имат значенията посочени по-горе и I означава 0 или 1 се оксидира или

(б) когато R³ означава OH, съединение с формула IVa, в което R³ означава водород се оксидира и в даден случай

(в) сместа от изомери се разделя, за да се получи и/или да се превърне така образуваното съединение с формула IVa в съответната сол, солват или физиологично функционално производно.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О.Накова

Пор. № 39490

Тираж: 40 ЗС