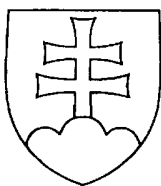


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

909-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: 21. 12. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 00/16739
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 21. 12. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 1. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 1/2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenjej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/FR01/04135
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/50049

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D279/02,
C07D417/12,
A61K 31/54
//(C07D417/12,
C07D279:00,
C07D213:00)

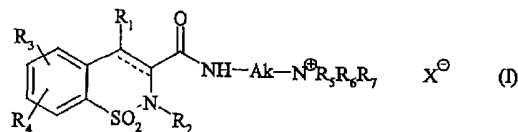
(71) Prihlasovateľ: LES LABORATOIRES SERVIER, Courbevoie Cedex, FR;
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE MEDICALE, Paris Cedex 13, FR;

(72) Pôvodca: Madelmont Jean-Claude, Romagnat, FR;
Giraud Isabelle, Dourdan, FR;
Vidal Aurélien, Ceyrat, FR;
Mounetou Emmanuelle, Clermont-Ferrand, FR;
Rapp Maryse, Veyre-Monton, FR;
Maurizis Jean-Claude, Perignat-les-Sarliève, FR;
Renard Pierre, Le Chesnay, FR;
Caignard Daniel-Henri, Le Pecq, FR;
Bizot-Espiard Jean-Guy, Paris, FR;

(74) Zástupca: ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: 1,1-Dioxo-2H-1,2-benzotiazín-3-karboxamidové zlúčeniny, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky s ich obsahom

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde: reprezentuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu, substituent R_1 reprezentuje atóm vodíka alebo hydroxyskupinu, alkoxykupinu, acyloxykupinu, alkyl-sulfonyloxykupinu, arylsulfonyloxykupinu alebo arylalkoxykupinu; substituent R_2 reprezentuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu; každý zo substituentov R_3 a R_4 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu; Ak reprezentuje alkylénový reťazec; každý zo substituentov R_5 , R_6 a R_7 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje alkylovú skupinu, alebo substituenty R_5 , R_6 a R_7 spojené dohromady s atómom dusíka ich nesúcim vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík; X reprezentuje atóm halogénu, a ich optické izoméry, pokiaľ existujú.



1,1-Dioxo-2H-1,2-benzotiazín-3-karboxamidové zlúčeniny, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky s ich obsahom

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazín-3-karboxamidových zlúčenín, spôsobov ich prípravy a farmaceutických prípravkov s ich obsahom a ich použitia pri liečení patologických stavov chrupavky.

Doterajší stav techniky

V súčasnej dobe protizápalové látky dostupné na liečenie artikulárnych patologických ochorení, ako sú artritída alebo artróza, všeobecne vykazujú nízku afinitu k cieľovým tkanivám a na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku vyžadujú podanie vysokých dávok.

Podanie takých silných dávok aktívnych zložiek poskytuje priestor na zvýšenie výskytu vedľajších účinkov. Napríklad je známe, že podanie nesteroidných protizápalových látok spôsobuje výraznú gastrointestinálnu toxicitu.

Teda tu existuje potreba syntetizovať nové zlúčeniny, ktoré by boli schopné špecificky zasahovať chrupavkovité tkanivo, a tým obmedziť alebo potlačiť nežiaduce účinky pozorované u existujúcich protizápalových látok.

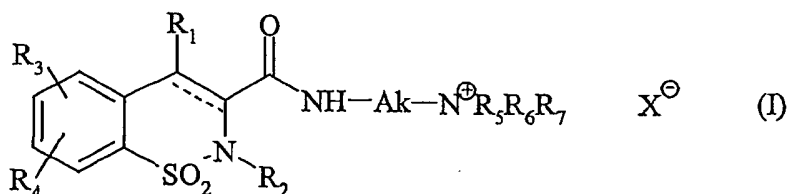
1,1-Dioxo-2H-1,2-benzotiazín-3-karboxamidové zlúčeniny a ich potenciálne použitie pri liečení patologických stavov chrupavky boli opísané v *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40.

Avšak tieto zlúčeniny majú len slabú aktivitu vzhľadom k expresii proteglykánov chrániacich chrupavku.

Podstata vynálezu

Nové zlúčeniny tvoriace predmet predloženého vynálezu si udržujú veľmi silnú afinitu k chrupavkovitým tkanivám, ktorá už bola opísaná u látok z doterajšieho stavu techniky, avšak navyše majú vlastnosti, ktoré chrupavku chránia a tieto vlastnosti sú celkom určite lepšie ako vlastnosti doposiaľ opísaných zlúčenín, a z hľadiska ich štruktúry doposiaľ neboli pripravené. Vďaka týmto vlastnostiam sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu veľmi užitočné pri liečení patologických stavov, napr. artritídy alebo artrózy.

Podrobnejšie sa predložený vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca (I):



kde:

--- reprezentuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu,

substituent R_1 reprezentuje atóm vodíka alebo hydroxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkoxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)-acyloxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkyl-sulfonyloxyskupinu, arylsulfonyloxyskupinu alebo aryl-(C_1 - C_6)alkoxyskupinu, v ktorej alkoxy časť je lineárna alebo rozvetvená,

substituent R_2 reprezentuje atóm vodíka alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu,

každý zo substituentov R_3 a R_4 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje atóm vodíka, atóm halogénu alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)-alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)-alkoxyskupinu,

Ak reprezentuje lineárny alebo rozvetvený (C₁-C₆)alkylénový reťazec,
 každý zo substituentov R₅, R₆ a R₇, ktoré môžu byť rovnaké alebo
 rozdielne, reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C₁-C₆)alkylovú skupinu,
 alebo substituenty R₅, R₆ a R₇ spojené dohromady s atómom dusíka ich
 nesúcim vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík,

X reprezentuje atóm halogénu,

a ich optických izomérov, pokiaľ existujú,

s výnimkou zlúčenín, v ktorých súčasne --- reprezentuje dvojitú väzbu,
 substituent R₁ reprezentuje hydroxyskupinu, každý zo substituentov R₂, R₅ a R₆
 reprezentuje metylovú skupinu, každý zo substituentov R₃ a R₄ reprezentuje
 atóm vodíka a Ak reprezentuje skupinu -(CH₂)₃-.

Termín „nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík“
 znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, aromatickú alebo nearomatickú,
 monocyklickú skupinu majúcu 5 až 7 členov v kruhu a obsahujúcu jeden, dva
 alebo tri heteroatómy, jeden z týchto heteroatómov je atóm dusíka a ďalší
 heteroatóm(y) je/sú prípadne prítomné, pričom sú vybrané z atómov kyslíka,
 dusíka alebo síry, a ďalej by malo byť zrejmé, že heterocyklus obsahujúci
 dusík môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými
 alebo rozdielnymi lineárnymi alebo rozvetvenými (C₁-C₆)-alkylovými
 skupinami. Výhodné heterocykly obsahujúce dusík sú skupiny pyridylové a
 piperidylové, ktoré sú N-substituované lineárnou alebo rozvetvenou (C₁-
 C₆)alkylovou skupinou.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých substituent
 R₂ reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C₁-C₆)alkylovú skupinu.

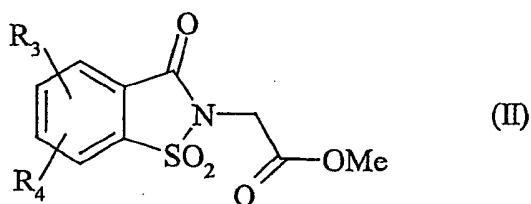
Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých X
 reprezentuje atóm jódu.

Podľa výhodného uskutočnenia sú výhodné zlúčeniny podľa predloženého
 vynálezu tie, v ktorých každý zo substituentov R₆ a R₇, ktoré môžu byť rovnaké

alebo rozdielne, reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C₂-C₆)alkylovú skupinu.

Medzi výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu patrí {3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]-propyl}-dietylmetylamónium-jodid.

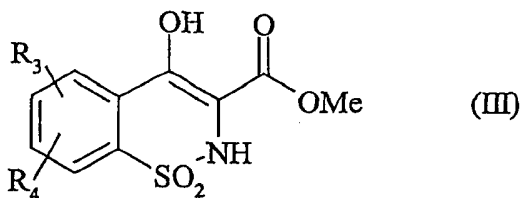
Predložený vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorý sa vyznačuje tým, že zlúčenina všeobecného vzorca (II):



kde substituenty R₃ a R₄ majú význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

sa nechá reagovať v prítomnosti bázy,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



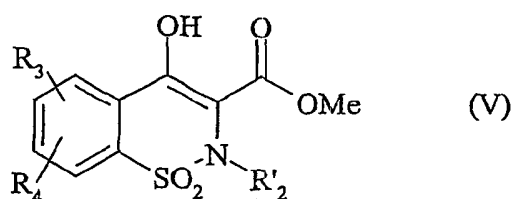
kde substituenty R₃ a R₄ majú význam definovaný vyššie,

ktorá sa nechá reagovať, pokiaľ je treba, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV):



kde substituent R'₂ reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C₁-C₆)alkylovú skupinu a Y₁ reprezentuje odstupujúcu skupinu štandardne používanú v odbore organickej chémie,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (V):



kde substituenty R'_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

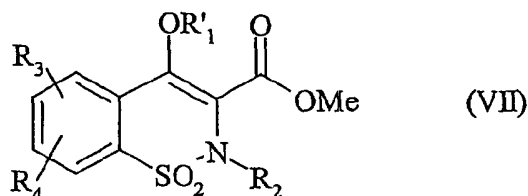
pričom zlúčeniny všeobecného vzorca (III) alebo (V) sa nechajú reagovať, pokiaľ je treba,

- so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI):



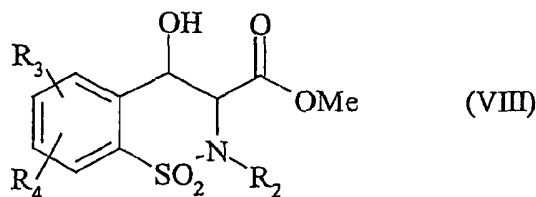
kde substituent R'_1 reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)acylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylsulfonylovú skupinu, arylsulfonylovú skupinu alebo aryl-(C_1 - C_6)alkylovú skupinu, v ktorých alkylová časť je lineárna alebo rozvetvená a Y_2 reprezentuje odstupujúcu skupinu bežne používanú v odbore organickej chémie,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



kde substituenty R'_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

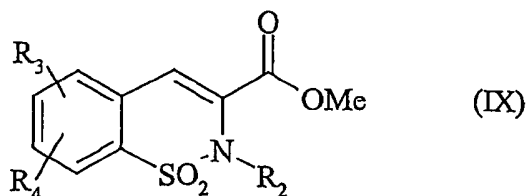
- alebo s vhodným redukčným činidlom za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII):



kde substituenty R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

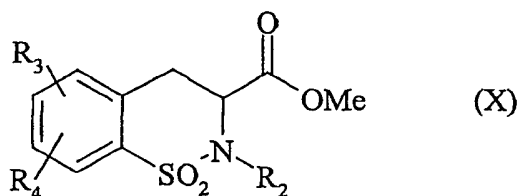
ktorá sa prípadne konvertuje:

* elimináciou na zlúčeninu všeobecného vzorca (IX) za štandardných podmienok používaných v organickej chémii:



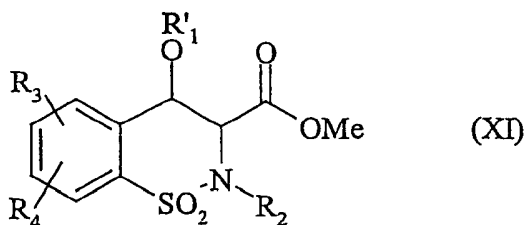
kde substituenty R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

ktorá sa redukuje, pokiaľ je treba, na zlúčeninu všeobecného vzorca (X):



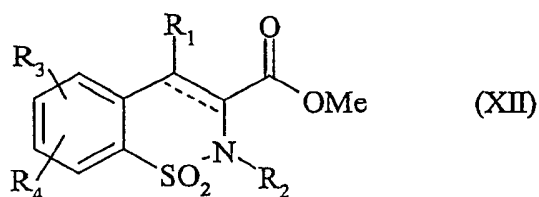
kde substituenty R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

* alebo reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI) za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (XI):



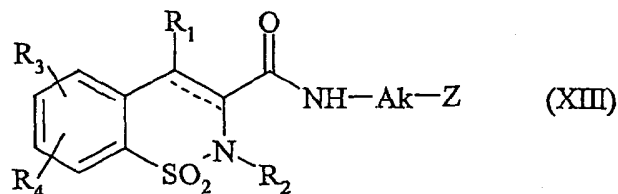
kde substituenty R'_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

kde zlúčeniny všeobecných vzorcov (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) a (XI) predstavujú súhrn zlúčenín všeobecného vzorca (XII):



kde --- , R_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

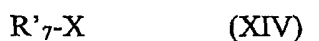
ktoré sa konvertujú na zlúčeninu všeobecného vzorca (XIII):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie, Ak má význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I) a Z reprezentuje buď skupinu X majúcu význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I) alebo skupinu $NR'_5R'_6$, kde každý zo substituentov R'_5 a R'_6 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentujú lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu alebo spoločne vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený, nearomatický heterocyklus obsahujúci dusík,

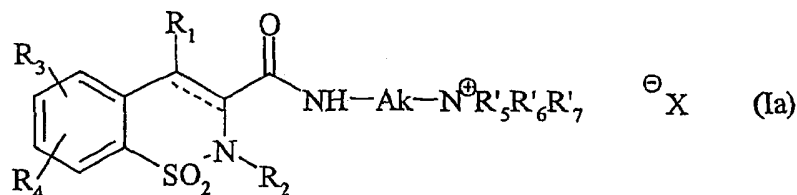
ktorá sa nechá reagovať:

- pokiaľ Z reprezentuje skupinu $NR'_5R'_6$ majúcu význam definovaný vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XIV):



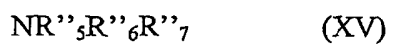
kde substituent R'_7 reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu a X má význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), čo je zvláštny prípad zlúčenín všeobecného vzorca (I):



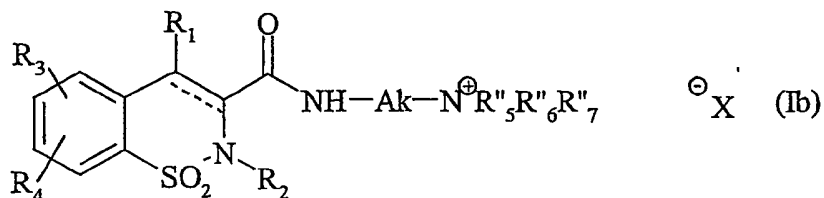
kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R'_5 , R'_6 , R'_7 a X majú význam definovaný vyššie,

alebo pokiaľ Z reprezentuje skupinu X majúcu význam definovaný vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XV):



kde substituenty R''_5 , R''_6 a R''_7 vytvárajú spoločne s atómom dusíka ich nesúcim aromatický heterocyklus obsahujúci dusík,

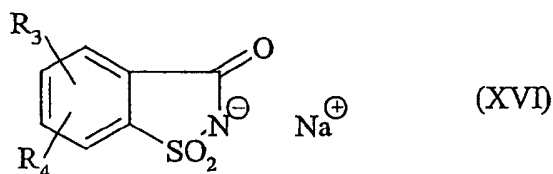
za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib), čo je zvláštny prípad zlúčenín všeobecného vzorca (I):



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R''_5 , R''_6 , R''_7 a X majú význam definovaný vyššie,

pričom zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ia) a (Ib) predstavujú súhrn zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré sa purifikujú, pokiaľ je treba, štandardnými purifikačnými technikami, a ktoré sa separujú, pokiaľ je treba, na svoje optické izoméry štandardnými separačnými technikami.

Zlúčenina všeobecného vzorca (II) sa pripraví zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI):



kde substituenty R_3 a R_4 majú význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I), podľa spôsobu opísaného v *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40.

Pri biologických štúdiách vykazujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu zvýšený tropizmus k chrupavkovitým tkanivám. Tieto molekuly tiež majú také vlastnosti vzhľadom k chrupavke, ktoré ich robia použiteľnými pri liečení patologických stavov, napr. artrózy a artritídy.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutických prípravkov, vyznačujúcich sa tým, že zahrnujú ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) s jedným alebo viacerými inertnými, netoxickými,

farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Medzi farmaceutické prípravky podľa predloženého vynálezu patria najmä tie, ktoré sú vhodné na perorálne, parenterálne (intravenózne alebo subkutánne) alebo nazálne podanie, tablety alebo dražé, sublingválne tablety, želatínové kapsuly, pastilky, čapíky, krémy, masti, dermálne gély, injikovateľné preparáty, požívateľné suspenzie, atď.

Vhodné dávkovanie bude závislé od charakteru a závažnosti poruchy, spôsobu podania a veku a hmotnosti pacienta. Rozmedzie dávky sa pohybuje od 0,5 mg do 2 g za 24 hodín v jednom alebo viac podaniach.

Nasledujúce príklady ilustrujú predložený vynález, ale nemajú ho nijako limitovať.

Použité východiskové látky sú známe produkty alebo môžu byť pripravené známymi spôsobmi.

Štruktúry zlúčenín opísaných v príkladoch sú určené štandardnými spektroskopickými technikami (IČ, NMR, MS).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}-dietylmetylamónium-jodid

Krok A:

N-[3-(dietylamino)-propyl]-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid

Suspenzia 10 mmol metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40) a 11 mmol 3-(dietylamino)-propylamínu v xyléne sa refluxuje v inertnej atmosfére počas 18 hodín. Po ochladení a odparení sa výsledný zvyšok čistí chromatografiou na silikagéli (mobilná fáza: gradient etanolu v dichlórmetáne

od 0 do 50%, potom dichlórmetán/etanol/amoniak 50/48/2) a rekryštalizuje, čím sa získa požadovaný produkt vo forme béžovej pevnej látky.

Teplota topenia: 107-110°C

Krok B:

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}dietylmetylamónium-jodid

Do 10 mmol zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku A suspendovanej v acetóne sa pridá 2,5 ml metyljodidu. Reakčná zmes sa refluxuje v inertnej atmosfére počas 6 hodín. Po vychladnutí na izbovú teplotu a odparení zmesi sa výsledný zvyšok filtruje, premyje, suší a potom rekryštalizuje, čím sa získa požadovaný produkt vo forme béžovej látky.

Teplota topenia: 169-171°C

Príklad 2

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}trietylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku B príkladu 1, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa kroku A príkladu 1 a etyljodidu.

Teplota topenia: 204-206°C

Príklad 3

{4-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-butyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

4-(dimetylamino)-butyronitril

Do suspenzie 10 mmol dimetylamín-hydrochloridu, 15 mmol uhličitanu draselného a 1 mmol jodidu draselného v rovnakom rozpúšťadle sa pridá pri teplote 50 °C 10 mmol 4-brómbutyronitrilu. Zmes sa potom udržuje pri tejto teplote počas 16 hodín. Po odparení sa výsledný zvyšok premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáza sa premyje éterom, neutralizuje 1N roztokom hydroxidu sodného a znovu extrahuje niekoľkokrát éterom. Organické fázy sa spoja, sušia, filtrujú a odparujú, čím sa získa požadovaný produkt vo forme tmavého oleja.

Krok B:

4-(dimetylamino)-butylamín

Do suspenzie lítiumalumíniumhydridu (26,7 mmol) v éteri sa pri teplote 0°C v inertnej atmosfére pridá roztok zlúčeniny podľa kroku A (17,8 mmol) v éteri. Zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a mieša sa pri tejto teplote počas 1 hodiny. Po hydrolýze podľa Mihaïlovica (1 g vody, 1 g 15% hydroxidu sodného a 3 g vody) sa reakčná zmes filtruje cez vrstvu Celitu. Odparením filtrátu za zníženého tlaku sa získa požadovaný produkt izolovaný vo forme svetlého oleja.

Krok C:

N-[4-(dimetylamino)-butyl]-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamidu

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 1, pričom sa vychádza z metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa spôsobu z *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40) a zlúčeniny pripravenej podľa vyššie uvedeného kroku B.

MS (elektrospray) *m/z*: 354,13 [M + H]⁺

Krok D:

{4-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonyl-amino]butyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku B príkladu 1, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa kroku C a metyljodidu.

Teplota topenia: 240-242°C

Príklad 4

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}pyridínium-jodid

Krok A:

N-[3-hydroxy-propyl]-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 1, pričom sa vychádza z metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa spôsobu z *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40) a 3-amino-1-propanolu.

Krok B:

N-[3-jód-propyl]-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid

K 15 mmol trifenyfosfínu a 15 mmol imidazolu rozpusteného v zmesi éteru a acetonitrilu (75:25) sa po častiach pri teplote 0°C pridáva 15 mmol jódu, následne 10 mmol zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku rozpustenej v éteri. Reakčná zmes sa potom podrobí miešaniu pri izbovej teplote počas 2 hodín a následne sa hydrolyzuje a extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú, sušia, filtrujú a potom koncentrujú. Výsledný zvyšok sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza: dichlórmetán), čím sa získa požadovaný produkt.

Krok C:

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}pyridínium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku spôsobom podľa kroku B príkladu 1 a nahradením pyridínu za metyljodid.

Príklad 5

{3-[(4-metoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-4-metoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Suspenzia 10 mmol metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa spôsobu z *J. Med. Chem.* 1999,42,5235-40), 20 mmol uhličitanu draselného a 15 mmol dimetylsulfátu v acetóne sa mieša pri izbovej teplote v inertných podmienkach počas 24 hodín. Po filtrácii sa reakčná zmes nechá reagovať s 1 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho a potom sa odparuje. Výsledný zvyšok sa vytrepáva etylacetátom a premyje sa vodou. Organická fáza sa potom suší, filtruje a odparuje. Výsledný olejovitý zvyšok sa následne purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza: dichlórmetán), čím sa získa požadovaný produkt vo forme svetlého oleja, ktorý kryštalizuje.

Teplota topenia: 79 - 80 °C.

Krok B:

N-[3-(dimetylamino)-propyl]-4-metoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 1, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa kroku A a 3-(dimetylamino)-propylamínu.

MS (elektrospray) m/z : 354,15 $[M + H]^+$

Krok C:

{3-[(4-metoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku B príkladu 1, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku B a metyljodidu.

MS (elektrospray) m/z : 368,15 $[M^+]$

Príklad 6

{3-[(4-acetoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]-propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-4-acetoxi-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Do 10 mmol metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa spôsobu z *J. Med. Chem.* 1999,42;5235-40) rozpusteného v éteri sa pridá 11,5 mmol pyridínu a pri teplote 0°C 11,5 mmol acetylchloridu. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 5 hodín a následne sa hydrolyzuje a extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú, sušia, filtrujú a potom koncentrujú. Výsledný zvyšok sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza: dichlórmetán), čím sa získa požadovaný produkt.

Krok B:

{3-[(4-acetoxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku.

Príklad 7

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Do 10 mmol metyl-4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylátu (pripravený podľa spôsobu z *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-40) v metanole sa pridá 10 mmol borohydridu sodného a potom sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín. Po odstránení rozpúšťadla odparením sa výsledný zvyšok hydrolyzuje a následne extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú, sušia, filtrujú a potom koncentrujú. Výsledný zvyšok sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza: dichlórmetán), čím sa získa požadovaný produkt.

Krok B:

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku.

Príklad 8

{3-[(4-acetoxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-4-acetoxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 6, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa kroku A príkladu 7.

Krok B:

{3-[(4-acetoxy-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku.

Príklad 9

{3-[(2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}-trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Do 10 mmol zlúčeniny podľa kroku A príkladu 8 rozpustenej v tetrahydrofuráne sa pridá 10 mmol 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-énu a potom sa reakčná zmes mieša pri izbovej teplote počas 4 hodín. Po hydrolýze a extrakcii etylacetátom sa spojené organické fázy premyjú, sušia, filtrujú a potom koncentrujú. Výsledný zvyšok sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza: dichlórmetán), čím sa získa požadovaný produkt.

Krok B:

{3-[(2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku.

Príklad 10

{3-[(2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]-propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Roztok zlúčeniny podľa kroku A príkladu 9 (10 mmol) v metanole sa zavedie pod tlak vodíka v prítomnosti 10% Pd/C cez noc. Po odstránení katalyzátora filtráciou sa rozpúšťadlo odstráni odparovaním, čím sa získa požadovaný produkt.

Krok B:

{3-[(2-metyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom sa vychádza zo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného kroku.

Príklad 11

{3-[(4-(para-toluénsulfonyloxy)-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-2-metyl-4-(para-toluénsulfonyloxy)-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 6 nahradením para-toluénsulfonylchloridu za acetylchlorid.

Krok B:

{3-[(4-(para-toluénsulfonyloxy)-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom východiskovou látkou je zlúčenina opísaná v predchádzajúcom kroku A.

Príklad 12

{3-[(4-(metánsulfonyloxy)-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-2-metyl-4-(metánsulfonyloxy)-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 6 nahradením metánsulfonylchloridu za acetylchlorid.

Krok B:

{3-[(4-(metánsulfonyloxy)-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom východiskovou látkou je zlúčenina opísaná v predchádzajúcom kroku A.

Príklad 13

{3-[(4-benzyloxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}trimetylamónium-jodid

Krok A:

Metyl-4-benzyloxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylát

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku A príkladu 6 nahradením benzylchloridu za acetylchlorid.

Krok B:

{3-[(4-benzyloxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]propyl}trimetylamónium-jodid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z krokov B a C príkladu 5, pričom východiskovou látkou je zlúčenina opísaná v predchádzajúcom kroku A.

Príklad 14

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}dietylmetylamónium-bromid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku B príkladu 1, pričom východiskovou látkou je zlúčenina pripravená podľa kroku A príkladu 1 a brómmetán.

Príklad 15

{3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)karbonylamino]-propyl}dietylmetylamónium-chlorid

Požadovaný produkt sa pripraví podľa spôsobu z kroku B príkladu 1, pričom východiskovou látkou je zlúčenina pripravená podľa kroku A príkladu 1 a chlórmetán.

Farmakologická štúdia zlúčenín podľa predloženého vynálezu

Príklad 16

Farmakokinetická štúdia: štúdia distribúcie v tkanive

Táto štúdia sa uskutočňuje s molekulami značenými ^{14}C . Štúdia distribúcie v tkanive sa uskutoční priamym meraním rádioaktivity po celom tele podľa nasledujúceho spôsobu: samcom potkanov kmeňa Sprague-Dawley sa intravenózne alebo perorálne podajú dávky so značenými molekulami. Po 5 minútach až 24 hodinách sa zvieratá usmrtia inhaláciou éterom a zmrazia v tekutom dusíku. Rezy sa pripravia pomocou kryomikrotómu a po vysušení sa meria distribúcia rádioaktivity pomocou analyzátora obrazu.

Výsledky získané so zlúčeninami podľa predloženého vynálezu demonštrujú fakt, že zlúčeniny majú zvýšený tropizmus k chrupavkovitému tkanivu.

Príklad 17

Expresia agregánu v kĺbových chondrocytoch liečených IL-1

Expresia agregánu („agrecanne“) sa analyzuje northernovým prenosom („Northern blot“). Celková RNA z kultúry telacích kĺbových chondrocytov (CAC) kultivovaných v DMEM + 10% FCS a podrobených rôznym koncentráciám testovaných zlúčenín v prítomnosti IL-1 (10 ng/ml) sa extrahuje a 10 μg celkovej RNA sa frakcionuje elektroforézou na 1% agarózovom géli v prítomnosti MOPS-formaldehydového pufru, transferuje na nylonovú membránu a hybridizuje so špecifickou agregánovou cDNA sondou.

Ako príklad možno uviesť zlúčeninu podľa nároku 1, ktorá pri koncentráciách 10^{-6} a 10^{-8} M stimuluje expresiu agrekátu o 150%, resp. 200%, v porovnaní s kultúrami ošetrovanými 10 ng/ml IL-1.

Pri porovnaní „propoxicam N⁺“ opísaný v publikácii *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5235-5240 v koncentráciách 10^{-6} a 10^{-8} M stimuluje za rovnakých podmienok expresiu agrekátu iba o 28%, resp. 30%.

Tieto výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú veľmi cenné vlastnosti a to také, ktoré chránia chrupavku.

Príklad 18

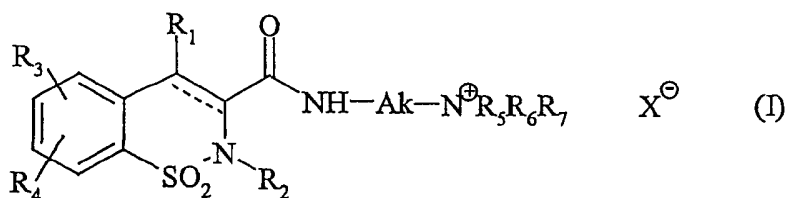
Farmaceutický prípravok

Formulácia na prípravu 1000 tabliet, kde každá obsahuje dávku 10 mg aktívnej zložky

Zlúčenina podľa príkladu 1	10g
Hydroxypropylcelulóza	2 g
Pšeničný škrob	10 g
Laktóza	100 g
Stearát horečnatý	3 g
Mastenec	3 g

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



kde:

— — — — — reprezentuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu,

substituent R_1 reprezentuje atóm vodíka alebo hydroxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkoxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)acyloxyskupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylsulfonyloxyskupinu, arylsulfonyloxyskupinu alebo aryl- (C_1 - C_6)alkoxyskupinu, v ktorej alkoxy časť je lineárna alebo rozvetvená,

substituent R_2 reprezentuje atóm vodíka alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu,

každý zo substituentov R_3 a R_4 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje atóm vodíka, atóm halogénu alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkoxyskupinu,

Ak reprezentuje lineárny alebo rozvetvený (C_1 - C_6)alkylénový reťazec,

každý zo substituentov R_5 , R_6 a R_7 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu,

alebo substituenty R_5 , R_6 a R_7 spojené dohromady s atómom dusíka ich nesúcim vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík,

X reprezentuje atóm halogénu,

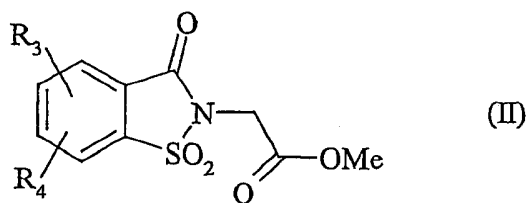
a jej optické izoméry, pokiaľ existujú,

s výnimkou zlúčenín, v ktorých súčasne $\overline{\text{---}}$ reprezentuje dvojitú väzbu, substituent R_1 reprezentuje hydroxyskupinu, každý zo substituentov R_2 , R_5 a R_6 reprezentuje metylovú skupinu, každý zo substituentov R_3 a R_4 reprezentuje atóm vodíka a A_k reprezentuje skupinu $-(CH_2)_3-$,

a s tým, že termín „nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík“ znamená nasýtenú alebo nenasýtenú, aromatickú alebo nearomatickú, monocyklickú skupinu majúcu 5 až 7 členov v kruhu a obsahujúcu jeden, dva alebo tri heteroatómy, kde jeden z týchto heteroátómov je atóm dusíka a ďalší heteroatóm(y) je/sú prípadne prítomné, pričom sú vybrané z atómov kyslíka, dusíka alebo síry, a ďalej by malo byť zrejmé, že heterocyklus obsahujúci dusík môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rozdielnymi lineárnymi alebo rozvetvenými (C_1 - C_6)alkylovými skupinami, výhodné heterocykly obsahujúce dusík sú skupiny pyridylové a piperidylové, ktoré sú *N*-substituované lineárnou alebo rozvetvenou (C_1 - C_6)alkylovou skupinou.

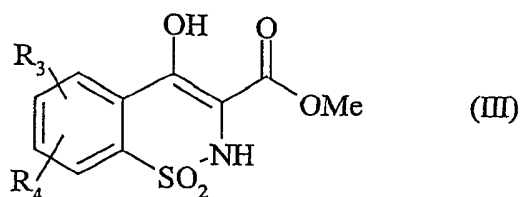
2. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde substituent R_2 reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu.
3. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) buď podľa nároku 1 alebo nároku 2, kde každý zo substituentov R_5 , R_6 a R_7 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 3, kde každý zo substituentov R_6 a R_7 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_2 - C_6)alkylovú skupinu.
5. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) buď podľa nároku 1 alebo nároku 2, kde substituenty R_5 , R_6 a R_7 spoločne s atómom dusíka ich nesúcim vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus obsahujúci dusík.
6. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 5, kde substituenty R_5 , R_6 a R_7 spoločne s atómom dusíka ich nesúcim vytvárajú pyridylovú skupinu.
7. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde X reprezentuje atóm jódu.
8. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorá je {3-[(4-hydroxy-2-metyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzotiazín-3-yl)-karbonylamino]-propyl}-dietylmetylamónium-jodid.
9. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčenina všeobecného vzorca (II):



- kde substituenty R_3 a R_4 majú význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

sa nechá reagovať v prítomnosti bázy,
za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



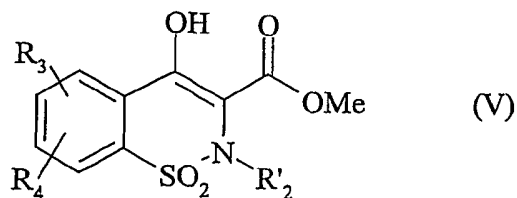
kde substituenty R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

ktorá sa nechá reagovať, pokiaľ je treba, so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV):



kde substituent R'_2 reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu a Y_1 reprezentuje odstupujúcu skupinu štandardne používanú v odbore organickej chémie,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (V):



kde substituenty R'_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

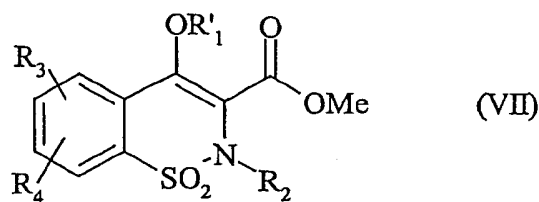
pričom zlúčeniny všeobecného vzorca (III) alebo (V) sa nechajú reagovať, pokiaľ je treba,

- so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI):



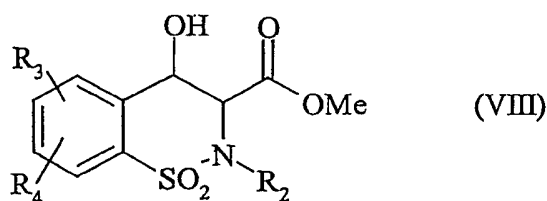
kde substituent R'_1 reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)acylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú (C_1 - C_6)alkylsulfonylovú skupinu, arylsulfonylovú skupinu alebo aryl-(C_1 - C_6)alkylovú skupinu, kde alkylová časť je lineárna alebo rozvetvená a Y_2 reprezentuje odstupujúcu skupinu bežne používanú v odbore organickej chémie,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



kde substituenty R₁, R₂, R₃ a R₄ majú význam definovaný vyššie,

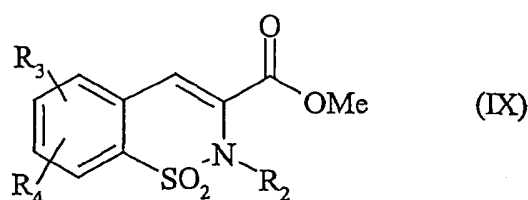
- alebo s vhodným redukčným činidlom za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII):



kde substituenty R₂, R₃ a R₄ majú význam definovaný vyššie,

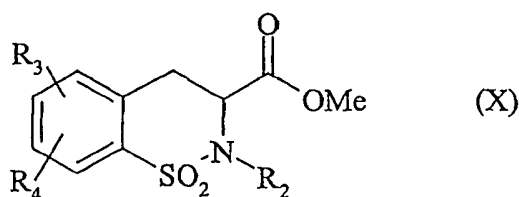
ktorá sa prípadne konvertuje:

* elimináciou na zlúčeninu všeobecného vzorca (IX) za štandardných podmienok používaných v organickej chémii:



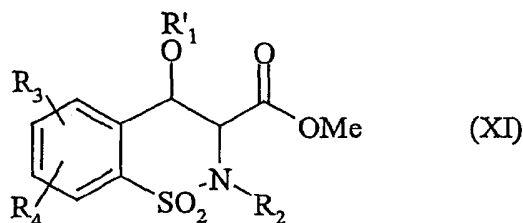
kde substituenty R₂, R₃ a R₄ majú význam definovaný vyššie,

ktorá sa redukuje, pokiaľ je treba, na zlúčeninu všeobecného vzorca (X):



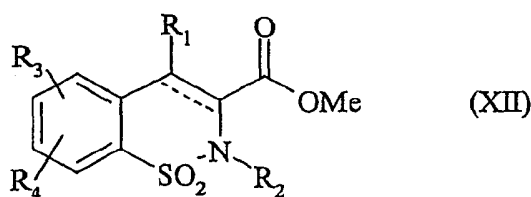
kde substituenty R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

* alebo reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI) za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (XI):



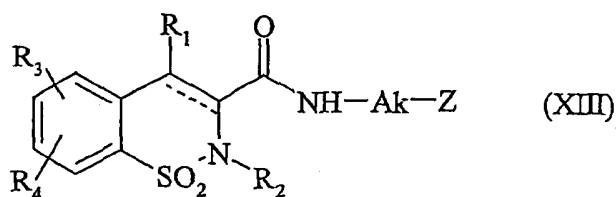
kde substituenty R'_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie,

kde zlúčeniny všeobecných vzorcov (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) a (XI) predstavujú súhrn zlúčenín všeobecného vzorca (XII):



kde --- , R_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

ktoré sa konvertujú na zlúčeninu všeobecného vzorca (XIII):



kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 majú význam definovaný vyššie, Ak má význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I) a Z reprezentuje buď skupinu X majúcu význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I) alebo skupinu $NR'_5R'_6$, kde každý zo substituentov R'_5 a R'_6 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, reprezentujú lineárnu alebo rozvetvenú

(C₁-C₆)alkylovú skupinu alebo spoločne vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený, nearomatický heterocyklus obsahujúci dusík,

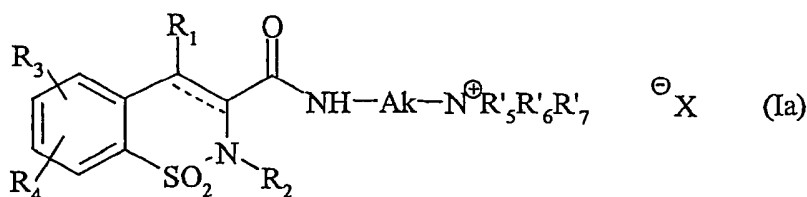
ktorá sa nechá reagovať:

- pokiaľ Z reprezentuje skupinu NR'₅R'₆ majúcu význam definovaný vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XIV):

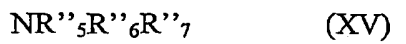


kde substituent R'₇ reprezentuje lineárnu alebo rozvetvenú (C₁-C₆)alkylovú skupinu a X má význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I),

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), čo je zvláštny prípad zlúčenín všeobecného vzorca (I):

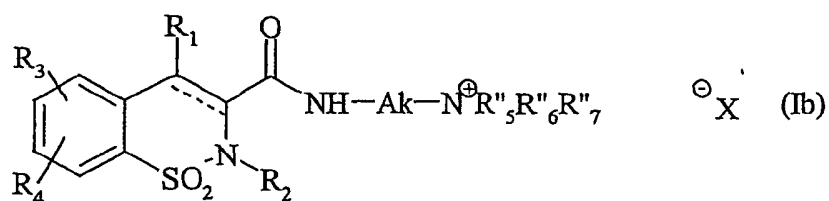


kde R₁, R₂, R₃, R₄, Ak, R'₅, R'₆, R'₇ a X majú význam definovaný vyššie, alebo pokiaľ Z reprezentuje skupinu X majúcu význam definovaný vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XV):



kde substituenty R''₅, R''₆ a R''₇ vytvárajú spoločne s atómom dusíka ich nesúcim aromatický heterocyklus obsahujúci dusík,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib), čo je zvláštny prípad zlúčenín všeobecného vzorca (I):



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R''_5 , R''_6 , R''_7 a X majú význam definovaný vyššie,

pričom zlúčeniny všeobecných vzorcov (Ia) a (Ib) predstavujú súhrn zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré sa purifikujú, pokiaľ je treba, štandardnými purifikačnými technikami, a ktoré sa separujú, pokiaľ je treba, na svoje optické izoméry štandardnými separačnými technikami.

10. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje ako aktívnu zložku zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 v kombinácii s jedným alebo viacerými inertnými, netoxickými, farmaceuticky prijateľnými nosičmi.
11. Farmaceutický prípravok podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že je určený na použitie ako liečivý prípravok pri liečení artrózy alebo artritídy.