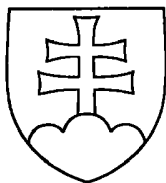


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.01.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9800428.6
(32) Dátum priority: 10.01.1998
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 12.02.2001
(86) Číslo PCT PCT/EP99/00021, 07.01.1999

(21) Číslo dokumentu.

1024-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 281/10
A 61K 31/55

(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

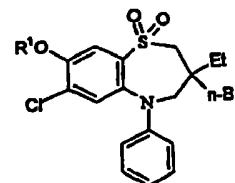
(72) Pôvodca vynálezu: Handlon Anthony Louis, Research Triangle Park, NC, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Benzotiazepínové zlúčeniny, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Sú opísané benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ znamená H alebo metyl, ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty ako hypolipidemické zlúčeniny vhodné na použitie na profylaxiu alebo liečenie hyperlipidemického stavu. Vynález poskytuje aj spôsob výroby týchto zlúčenín a farmaceutické prostriedky s ich obsahom.



(I)

Benzotiazepínové zlúčeniny, spôsob ich prípravy, farmaceuticky prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových hypolipidemických zlúčenín, spôsobov ich výroby a nových medziproduktov pri ich príprave, farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú a ich použitia v lekárstve, najmä na profylaxiu a liečbu hyperlipidemických stavov a s nimi spojených stavov, ako je ateroskleróza.

Doterajší stav techniky

Hyperlipidemické stavy sú často spojené so zvýšenou plazmovou koncentráciou cholesterolu lipoproteínu s nízkou hustotou, LDL. Tieto koncentrácie je možné znížiť znížením vstrebávania žlčových kyselín z čreva. Jedným zo spôsobov, ktorým je toho možné dosiahnuť je inhibícia aktívneho príjmu žlčovej kyseliny v koncovej časti tenkého čreva. Táto inhibícia podporuje premenu cholesterolu na žlčovú kyselinu v pečeni, v dôsledku toho vzniká zvýšená potreba po cholesterole a tým stúpa odstraňovanie LDL-cholesterolu z krvnej plazmy alebo séra.

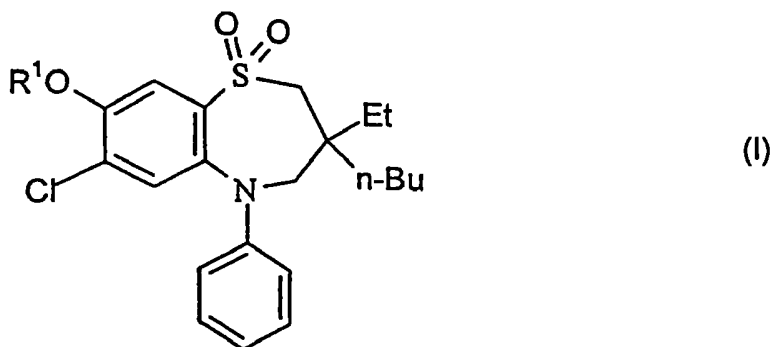
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu znižujú koncentráciu LDL cholesterolu v plazme alebo krvnom sére a preto sú užitočné najmä ako hypolipidemické činidlá. Znížením koncentrácie cholesterolu a jeho esterov v plazme spomaľujú zlúčeniny podľa vynálezu tvorbu sklerotického poškodenia a tým znižujú výskyt príznakov, spojených s koronárnym srdcovým ochorením. Výskyt srdcových príhod totiž závisí na zvýšenej koncentrácii cholesterolu a jeho esterov v plazme alebo sére.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/GB/0300328 opisuje 1,4-benzotiazepínové zlúčeniny, ktoré majú hypolipidemickú účinnosť. Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/GB/95/02700 (č. zverejnenia WO/9616051) opisuje 1,5-benzotiazepínové zlúčeniny, ktoré majú tiež hypolipidemickú účinnosť. Teraz bola nájdená skupina substituovaných 1,5-benzotiazepínových zlúčenín, ktoré majú

prekvapujúcu hypolipidemickú účinnosť voči zlúčeninám opísaným v doterajšom stave techniky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynález sú benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

R¹ znamená H alebo metyl;

alebo ich soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty.

Výhodne je R¹ vodík.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú vybrané zo skupiny, ktorá zahrnuje:

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid;

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid; a

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxi-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid;

alebo ich soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty.

Farmaceuticky prijateľné soli sú na lekárske použitie obzvlášť vhodné preto, že sú vzhľadom k rodičovským, teda zásaditým zlúčeninám lepšie rozpustné vo vode. Takéto soli musia mať farmaceuticky prijateľný anión alebo katión. Vhodné farmaceuticky prijateľné adičné soli zlúčenín s kyselinami podľa predkladaného vynálezu zahŕňujú soli, odvodené z anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, metafosforečná, dusičná, sulfónová a

sírová, a z organických kyselín, ako je kyselina octová, benzénsulfónová, benzoová, citrónová, etánsulfónová, fumárová, glukónová, glykolová, izotiónová, mliečna, laktobiónová, maleínová, jablčná, metánsulfónová, jantárová, *p*-touénsulfónová, vínna a trifluóroctová. Na lekárske použitie je obzvlášť výhodný chlorid. Vhodné farmaceuticky prijateľné zásadité soli zahŕňujú amónne soli, soli alkalických kovov, ako sú soli sodné a draselné, a soli prvkov alkalických zemín, ako sú soli horečnaté a vápenaté.

Soli s aniónom, ktorý nie je farmaceuticky prijateľný, sú užitočné ako medzi-produkty na prípravu alebo čistenie farmaceuticky prijateľných solí a/alebo na použitie v neliečebných aplikáciách, napríklad *in vitro*.

Akýkoľvek odkaz na "zlúčeniny všeobecného vzorca I", "zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu", "zlúčeniny podľa vynálezu" atď. sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I, ako sú opísané vyššie alebo ich solí, solvátov alebo fyziologicky funkčných derivátov.

Termín "fyziologicky funkčný derivát" sa tu vzťahuje k akémukoľvek fyziologicky prijateľnému derivátu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, napríklad esteru, ktorý po podaní cicavcovi, ako je človek, je schopný poskytnúť (priamo alebo nepriamo) takú zlúčeninu alebo jej aktívny metabolit. Takéto deriváty sú odborníkovi v danej oblasti techniky známe a odkazy sú uvedené v Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5. vydanie, diel 1: Principles And Practice, uvádzané tu ako odkaz.

Fyziologicky funkčné deriváty, ktoré sú schopné poskytnúť (priamo alebo nepriamo) po podaní cicavcovi ako je človek zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej aktívny metabolit sú všeobecne nazývané ako prekurzory. Prekurzory môžu alebo nemusia byť same osebe aktívne. Vhodné prekurzory podľa predkladaného vynálezu sú tvorené v pozícii R¹ za vzniku C₁₋₆ esterovej alebo C₁₋₆ alkoxylovej skupiny.

Aktívne metabolity sú tie metabolity, ktoré môžu byť generované *in vivo* metabolizmom zlúčenín podľa predkladaného vynálezu a zahŕňujú napríklad glukoronidy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu tiež existovať v rôznych polymorfných formách, napríklad v amorfnej a kryštalickej amorfnej forme. Všetky polymorfné formy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú zahrnuté do rámca vynálezu a sú jeho ďalším uskutočnením.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I existujú vo formách, kde centrálny uhlíkový atóm -C(Et)(n-Bu)- je chirálny. Predkladaný vynález vo svojom rámci zahŕňa každý možný optický izomér v podstate voľný, t.j. je sprevádzaný menej ako 5 % akéhokoľvek iného optického izoméru (izomérov) a zmesou jedného alebo viacerých optických izomérov v akýchkoľvek pomeroch, vrátane racemických zmesí. Výhodný je (S)-izomér.

Ďalej vynález poskytuje:

- a) zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty a fyziologicky funkčné deriváty na použitie ako terapeutické prostriedky, obzvlášť pri prevencii a liečení klinických stavov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny, napríklad hyperlipemického stavu, ako je ateroskleróza;
- b) farmaceutické prostriedky, obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát, aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič a prípadne jeden alebo viac iných fyziologicky účinných prostriedkov;
- c) použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu na výrobu farmaceutického prostriedku na prevenciu a liečenie klinických stavov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny, napríklad hyperlipidemického stavu, ako je ateroskleróza;
- d) spôsob inhibície absorpcie žlčovej kyseliny z čreva cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva inhibítora absorpcie žlčovej kyseliny, t.j. zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcovi;
- e) spôsob zníženia koncentrácií LDL a VLDL cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie cicavcovi účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré znižuje koncentráciu cholesterolu

alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu;

f) spôsob zníženia koncentrácií cholesterolu a esterov cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavcov, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie cicavcovi účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré znižuje koncentráciu cholesterolu alebo esterov cholesterolu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu;

g) spôsob zvýšenia fekálneho vylučovania žlčovej kyseliny u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie cicavcovi účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré zvyšuje fekálne vylučovanie žlčovej kyseliny alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu;

h) spôsob prevencie alebo liečenia klinického stavu u cicavca, ako je človek, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčových kyselín, napríklad hyperlipidemického stavu, ako je ateroskleróza, ktorý zahŕňa podávanie cicavcovi terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu;

i) spôsob zníženia výskytu príhod, vzťahujúcich sa ku koronárnemu srdcovému ochoreniu, u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré znižuje výskyt príhod, vzťahujúcich sa ku koronárnemu srdcovému ochoreniu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu;

j) spôsob zníženia koncentrácie cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa účinné podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca I znižujúcej koncentráciu cholesterolu;

k) spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I (vrátane solí, solvátov alebo fyziologicky funkčných derivátov, ako je tu definované); a

l) nové chemické medziprodukty pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu podávať v spojení s ostatnými fyziologicky aktívnymi činidlami, vrátane hypolipidemických činidiel, ako sú maskovacie činidlá žlčových kyselín, deriváty kyseliny fibrovej alebo inhibítory HMG-CoA reductázy (konkurenčné inhibítory reductázy 3-hydroxy-3-metylglutaryl-

koenzyému A), napríklad statíny, ako je pravastatín, lovastatín, fluvastatín alebo simvastatín.

Množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vyžaduje na dosiahnutie požadovaného biologického účinku, bude samozrejme závisieť od mnohých faktorov, napríklad od konkrétne zvolenej zlúčeniny, zamýšľaného použitia, spôsobu podávania a klinického stavu príjemcu. Všeobecne je denná dávka v rozmedzí od 0,001 mg do 100 mg (typicky od 0,01 mg do 50 mg) na deň a kilogram telesnej hmotnosti, napríklad 0,01 až 10 mg/kg/deň. Orálna dávková jednotka formulácia, ako sú tablety alebo kapsuly môže obsahovať napríklad od 0,1 mg do 100 mg/kg, výhodne 0,1 do 5 mg. V prípade farmaceuticky prijateľnej soli sú hmotnosti indikované vyššie vzťahované na hmotnosť benzotiazepínového iónu odvodeného od soli.

Na prevenciu alebo liečenie vyššie uvedených stavov môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I použité ako zlúčeniny samy osebe, ale výhodne sú prítomné s prijateľným nosičom vo forme farmaceutického prostriedku. Nosič musí byť samozrejme prijateľný v zmysle kompatibility s inými zložkami prostriedku a nesmie byť škodlivý pre príjemcu. Nosič môže byť tuhý, kvapalný alebo oboje, a výhodne je použitý so zlúčeninou ako farmaceutický prostriedok, obsahujúci jednotkovú dávku, ako je napríklad tableta, ktorá môže obsahovať od 0,05 do 95 % hmotnostných účinných zlúčeniny. Môžu byť prítomné aj iné farmakologicky aktívne zlúčeniny vrátane iných zlúčenín všeobecného vzorca I. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť pripravené niektorým zo známych farmaceutických postupov, ktoré sa v podstate zakladajú na zmiešaní zložiek.

Ak sa zlúčenina všeobecného vzorca I použije v kombinácii s jedným alebo viacerými fyziologicky účinnými činidlami ako sú opísané vyššie, množstvo týchto ďalších fyziologicky účinných činidiel na dosiahnutie požadovaného fyziologického účinku bude tiež závisieť od mnohých faktorov. Špecifická dávka a dávkový režim budú ľahko určené odborníkom v danej oblasti techniky. Všeobecne použitá dávka bude dávka schválená na použitie pre ľudí.

Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu zahrnujú prostriedky, vhodné na orálne, rektálne, miestne, bukálné (napríklad sublinguálne) a parenterálne (napríklad subkutánne, intramuskulárne, intradermálne alebo

intravenózne) podávanie, aj keď najvhodnejší spôsob v každom danom prípade bude závisieť od povahy a vážnosti liečeného stavu a od povahy konkrétnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá sa použije. Do rámca vynálezu patria aj enterosolventné prostriedky a enterosolventné prostriedky s riadeným uvoľňovaním. Vhodné povlaky pre enterosolventné prostriedky zahrnujú ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy a aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a metylesteru kyseliny metakrylovej. Vhodné enterosolventné prostriedky a enterosolventné prostriedky s riadeným uvoľňovaním zahrnujú tablety a kapsuly.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na orálne podávanie môžu byť prítomné v oddelených jednotkách, ako sú kapsuly, tobolky, pastilky alebo tablety, vždy obsahujúce dopredu určené množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I; ako prášok alebo granuly; ako roztok alebo suspenzia vo vodnej alebo nevodnej kvapaline; alebo ako emulzia olej vo vode alebo voda v oleji. Ako je uvedené, takéto prostriedky je možné pripraviť akýmkoľvek vhodným farmakologickým postupom, ktorý zahrnuje krok zmiešania aktívnej zlúčeniny s nosičom (ktorý môže obsahovať jednu alebo viacero vedľajších zložiek). Všeobecne sa prostriedky pripravujú homogénnym a dokonalým zmiešaním aktívnej zlúčeniny s kvapalinou alebo jemným tuhým nosičom alebo oboma, a potom, ak je to potrebné, tvarovaním produktu. Napríklad tableta môže byť pripravená lisovaním alebo tvarovaním práškovej alebo granulovanej zlúčeniny, prípadne s jednou alebo viacerými ďalšími zložkami. Lisované tablety môžu byť pripravené lisovaním zlúčeniny vo voľne sypkom stave, ako je prášok alebo granuly, vo vhodnom stroji, prípadne zmiešané spolu so spojivom, lubrikantom, inertnou zriedovacou a/alebo povrchovo aktívnou/dispergujúcou látkou (látkami). Tvarované tablety môžu byť pripravené tvarovaním práškových zlúčenín, navlhčením inertným kvapalným riedidlom, vo vhodnom stroji. Tablety s riadeným uvoľňovaním sa pripravujú podobným spôsobom a za pridania napríklad hydroxypropylmetylcelulózy.

Tablety s enterosolventným povlakom je možné pripraviť poťahovaním tablet enterickým polymérom, ako je acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy alebo aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a jej metylesteru (Eudragit L). Okrem Eudragitu L by mali tieto polyméry obsahovať ešte

10 % hmotnostných (vzťahujúce sa na množstvo použitého polyméru) zmäkčovadla, aby nedochádzalo k praskaniu membrány pri podávaní alebo v priebehu skladovania. Vhodným zmäkčovadlom je napríklad dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

Tablety s enterosolventným povlakom s riadeným uvoľňovaním je možné pripraviť poťahovaním tabliet enterickým polymérom, ako je acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy alebo aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a jej metylesteru (Eudragit L). Okrem Eudragitu L by mali tieto polyméry obsahovať ešte 10 % hmotnostných (vzťahujúce sa na množstvo použitého polyméru) zmäkčovadla, aby nedochádzalo k praskaniu membrány pri podávaní alebo v priebehu skladovania. Vhodným zmäkčovadlom je napríklad dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

Kapsuly sa môžu pripraviť zmiešaním zlúčeniny všeobecného vzorca I napríklad so stearanom horečnatým, dopredu želatinizovaným škrobom, sodnou soľou glykolátu škrobu a/alebo stearanom horečnatým a naplnením výslednej zmesi do dvojdielnych tvrdých želatínových kapsúl.

Kapsuly s riadeným uvoľňovaním látky sa môžu pripraviť zmiešaním zlúčeniny všeobecného vzorca I napríklad s mikrokryštalickou celulózou a/alebo laktózou, zmes sa potom vytlačí za použitia extrudéra a potom sa extrudát sferonizuje a suší. Sušené pelety sa zaopatria povlakom na riadené uvoľňovanie, napríklad z etylcelulózy a potom sa plnia do dvojdielnych tvrdých želatínových kapsúl.

Kapsuly s enterickým povlakom sa môžu pripraviť zmiešaním zlúčeniny všeobecného vzorca I napríklad s mikrokryštalickou celulózou a/alebo laktózou, zmes sa potom vytlačí za použitia extrudéra a potom sa extrudát sferonizuje a suší. Sušené pelety sa potom opatria enterosolventnou membránou, napríklad z acetátftalátu celulózy s obsahom zmäkčovadla, ako je napríklad dietylftalát a potom sa plnia do dvojdielnych tvrdých želatínových kapsúl.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na bukálne (sublinguálne) podávanie zahŕňujú pastilky, obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I v ochutenom základe, zvyčajne sacharóze alebo tragante a pastilky, obsahujúce zlúčeninu v inertnom základe ako je želatína a glycerín alebo sacharóza a akácia.

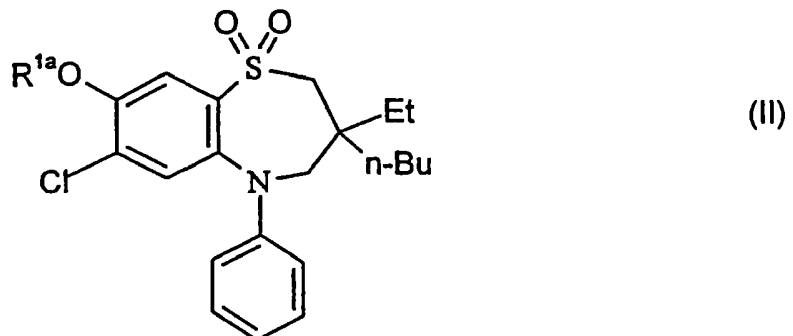
Farmaceutické prostriedky vhodné na parentálne podávanie obsahujú bežne sterilné vodné prostriedky so zlúčeninou všeobecného vzorca I, výhodne izotonické s krvou príjemcu. Tieto prostriedky sa výhodne podávajú intravenózne, aj keď sa podávanie môže uskutočniť subkutánne, intramuskulárne alebo intradermálnou injekciou. Také prostriedky môžu byť pohodlne pripravené zmiešaním zlúčeniny s vodou a úpravou na sterilný roztok, izotonický s krvou. Prostriedky pre injekcie podľa vynálezu budú všeobecne obsahovať od 0,1 do 5 % hmotnostných účinnej zlúčeniny.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na rektálne podávanie, sú obvykle vo forme čapíkov, obsahujúcich jednotkovú dávku. Môžu byť pripravené zmiešaním zlúčeniny všeobecného vzorca I s jedným alebo viacerými bežnými tuhými nosičmi, napríklad kakaovým maslom, a potom vytvarovaním výslednej zmesi.

Tiež je možné transdermálne podanie. Farmaceutické prostriedky, vhodné na transdermálne podávanie, môžu byť pripravené ako jednotlivé náplasti, prispôsobené na udržanie dlhšiu dobu v styku s pokožkou príjemcu. Také náplasti výhodne obsahujú aktívnu zlúčeninu vo vodnom roztoku, prípadne pufrovanom, rozpustené alebo dispergované v lepidlovom prostriedku alebo dispergované v polymére. Vhodná koncentrácia účinnej zlúčeniny je približne 1 až 35 %, výhodne približne 3 až 15 %. Zvláštnym príkladom je možnosť úpravy vstrebávaním účinnej látky z náplasti pôsobením elektrického prúdu alebo iónoforézou, napríklad podľa publikácie *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

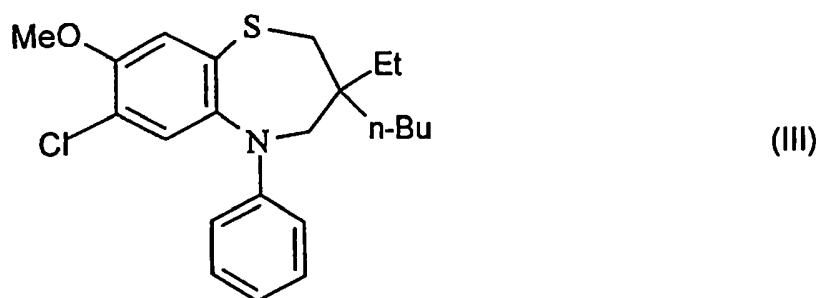
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť konvenčnými spôsobmi známymi odborníkom v danej oblasti techniky alebo analogickými spôsobmi, ktorých princíp je opísaný v literatúre.

Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je H sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca II



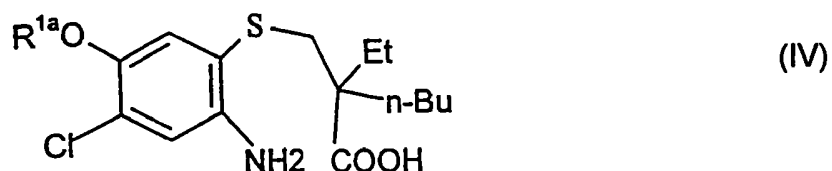
kde R^{1a} je alkylová časť (napríklad C₁₋₄ alkyl, výhodne metyl), dealkyláciou vhodným činidlom, ako je bromid boritý, vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride.

Podľa druhého spôsobu B) sa môže zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R¹ je metyl alebo jej soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát, pripraviť zo zlúčeniny všeobecného vzorca III

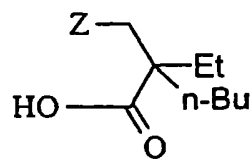
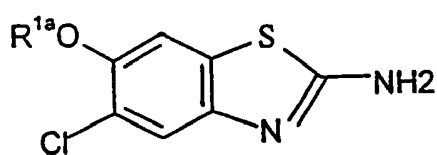


oxidáciou síry napríklad zmesou oxidu osmičelého a *N*-metylmorfolín-*N*-oxidu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo III sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca IV, kde R^{1a} má význam uvedený vyššie, spôsobmi známymi z doterajšieho stavu techniky, najmä tými, ktoré sú opísané v WO96/16051.

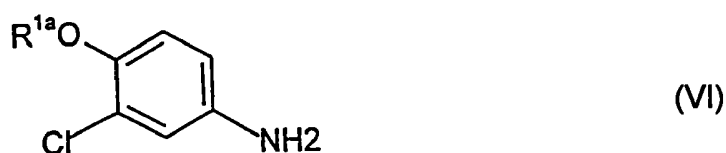


Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa môžu pripraviť spôsobmi opísanými vo WO96/16051 alebo reakciou zlúčenín všeobecného vzorca V so zlúčeninami všeobecného vzorca Va



kde Z je vhodná odštepujúca sa skupina, napríklad atóm halogénu, najskôr reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V s bázou, napríklad s vodným hydroxidom draselným pri zvýšenej teplote, napríklad 100 °C, ochladením a potom pridaním zlúčeniny všeobecného vzorca Va.

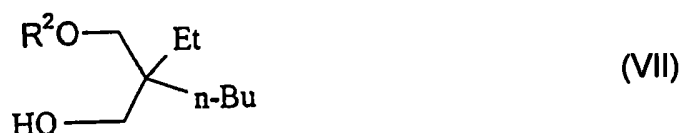
Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VI



reakciou s tiokyanátom amónnym a brómom vo vhodnom rozpúšťadle ako je kyselina octová.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Va sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VII



kde R² je vhodná skupina chrániaca hydroxyskupinu, napríklad *tert*-butyldimetylsilyl,

oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII napríklad s jodistanom sodným a chloridom rutenitým vo vhodnom rozpúšťadle, ako je chlorid uhličítý/acetónitril/voda. Nasleduje oxidácia, R² chrániaca hydroxyskupina sa odstráni a známym spôsobom sa premení na vhodnú odštepujúcu sa skupinu Z známym spôsobom, napríklad s HBr.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcich diolov spôsobmi, ktoré sú dobre známe alebo dostupné odborníkovi v danej oblasti

techniky. Dioly sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť spôsobmi, ktoré sú známe alebo dostupné odborníkovi v danej oblasti techniky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v podstate bez iných optických izomérov je možné pripraviť chirálnou syntézou, napríklad použitím príslušných chirálnych východiskových látok, napríklad chirálnej zlúčeniny všeobecného vzorca Va alebo rozdelením produktov, získaných achirálnou syntézou, napríklad pomocou chirálnej HPLC, enzymatickým delením alebo klasickým rozdelením použitím chirálnych kyselín.

Prípadnú premenu zlúčeniny všeobecného vzorca I, prípadne obsahujúcej bázický substituent, na zodpovedajúcu adičnú soľ s kyselinou je možné uskutočniť reakciou s roztokom príslušnej kyseliny, napríklad s niektorou kyselinou uvedenou vyššie. Prípadnú premenu zlúčeniny všeobecného vzorca I s obsahom substituenta kyslej povahy na zodpovedajúcu soľ s bázou je možné uskutočniť reakciou s roztokom príslušnej bázy, napríklad hydroxidu sodného. Prípadnú premenu na fyziologicky funkčný derivát, napríklad ester je možné uskutočniť postupmi známymi z literatúry.

Okrem toho je možné premeniť deriváty všeobecného vzorca I na iné deriváty všeobecného vzorca I bežnými spôsobmi, napríklad metyláciou hydroxylovej skupiny.

Všeobecne je možné uviesť, že v nasledujúcich príkladoch je protónové magnetické rezonančné spektrum vždy zaznamenané pri 300 MHz. Hmotnostné spektrá sa zaznamenávali pri atmosferického tlaku za podmienok chemickej ionizácie, APCI, alebo na zariadení LCMS alebo bola uskutočnená Oneida Research Services, Inc. za podmienok chemickej ionizácie CI použitím metánu ako reakčného plynu. Elementárna analýza sa uskutočnila spoločnosťou Atlantic Microlab, Inc. Všetky reakcie sa uskutočňovali pod dusíkom. Na uskutočnenie chromatografie na tenkej vrstve TLC sa použili platne Whatman MK6F zo silikagélu 60, škvrny sa zviditeľnili UV svetlom. Chromatografia na stĺpci sa uskutočnila za použitia EM Science silikagélu 60 s priemerom častíc 230 až 400 mesh. Pokiaľ nie je uvedené inak, použili sa reakčné činidlá Aldrich Chemical Co. bez ďalšieho čistenia. Ďalej sa použili bezvodné rozpúšťadlá Aldrich Chemical Co.

Nasledujúce príklady sú uvedené na osvetlenie podstaty vynálezu, v žiadnom prípade však neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava (3S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxidu a (3S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxidu

Krok a)

(±)-2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyletylhexanol (1)

Ku kaši 60% NaOH (21,2 g) v 800 ml THF sa pridá v 3 dávkach 2-*n*-butyl-2-etyl-1,3-propándiol (85,0 g) a zmes sa mieša 1 hodinu. Zmes sa ochladí na 0 °C. K výslednej gume sa pridá 1M roztok *tert*-butyldimetylsilylchloridu v THF (530 ml) a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodu (400 ml) a éter (300 ml). Éterová vrstva sa premyje hydrogenuhlíčanovým roztokom a soľankou a koncentruje sa. Stĺpcovou chromatografiou (5% etylacetát/petroléter) sa získa zlúčenina 1 ako bezfarebný olej (142,6 g).

MS Da/e = 275 (MH⁺).

Vypočítané pre C₁₅H₃₄O₂Si: C, 65,63; H, 12,48. Nájdené: C, 65,87; H, 12,47.

Krok b)

(±)-2-(Brómmetyl)-2-etylhexánová kyselina (2)

K roztoku zlúčeniny 1 (142,6 g) v 300 ml CCl₄, 300 ml CH₃CN a 450 ml H₂O sa pri 0 °C pridá NaIO₄ (283 g) a RuCl₃ (2,0 g) a zmes sa mieša 20 hodín, pričom sa reakčná zmes ohreje na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa filtruje cez Celit a filtrát sa koncentruje na rotačnej odparke. Zvyšok sa preniesie do deliaceho lievika a rozdelí sa medzi H₂O a CH₂Cl₂. Vodná fáza sa extrahuje trikrát s CH₂Cl₂, suší sa a koncentruje. Zvyšok sa preniesie do 48% HBr (500 ml) a zahrieva sa pri spätnom toku 24 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa preniesie do deliaceho lievika, extrahuje sa trikrát etyléterom, premyje sa raz soľankou, suší sa nad Na₂SO₄ a

koncentruje. Produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli eluovaním produktu zmesou 20% etylacetát/petroléter a získa sa zlúčenina 2 (111 g).

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

Vypočítané pre C₉H₁₇O₂Br; C, 45,59; H, 7,23; Br, 33,70. Nájdené: C, 46,27; H, 7,17; Br, 32,94.

Krok c)

2-Amino-5-chlór-6-metoxybenzotiazol (4)

K roztoku 3-chlór-*p*-anisdínu (3, 58,4 g) v kyseline octovej (400 ml) sa pridá tiokyanát amónny a zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa ochladí na 15 °C v ľadovom kúpeli. K ochladenej reakčnej zmesi sa pridá roztok brómu (17,2 ml) v kyseline octovej (200 ml) počas 10 minút. Po 10 minútach miešania sa reakčná zmes nechá zohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa mieša 3,5 hodiny, reakčná zmes sa filtruje a tuhú látku sa zachytí na filtračnom papieri. Tuhá látka sa premiestni do nádoby a pridá sa 200 ml vody. Suspenzia sa intenzívne mieša a pridá sa 30 ml vodného NaOH. Zmes sa filtruje a produkt sa zachytí na filtračnom papieri. Prášok sa vákuovo suší v sušiarňi pri 120 °C a získa sa zlúčenina 4 (51,0 g).

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

Vypočítané pre C₈H₇SOCl; C, 44,72; H, 3,29; N, 13,05; S, 14,93. Nájdené: C, 44,63; H, 3,30; N, 12,96; S, 14,83.

Krok d)

(±)-2-(((2-Amino-4-chlór-5-metoxyfenyl)tio)metyl)-2-hexánová kyselina (5)

K suspenzii zlúčeniny 4 (20,0 g) v H₂O (200 ml) sa pridá KOH (100 g). Kaša sa zahrieva pri spätnom toku 7 hodín a nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti. K tmavému roztoku sa pridá v jednej dávke zlúčenina 2 (33,2 g). Reakčná zmes sa mieša 18 hodín a pH sa upraví pomocou HCl na hodnotu 4. Zmes sa premiestni do deliaceho lievika a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Organická vrstva sa suší a koncentruje. Produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli eluovaním produktu zmesou 10% etylacetát/petroléteru a získa sa zlúčenina 5 (30,1 g).

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

Krok e)

(+)-2,3-Dihydro-3-etyl-3-butyl-5*H*-7-chlór-8-metoxy-1,5-benzotiazepín-4-ón (6)

K suspenzii zlúčeniny 5 (72,0 g) v tetradekáne (900 ml) sa pridá toluén-sulfónová kyselina (3,2 g). Zmes sa zahrieva pri spätnom toku 15 minút a v Dean-Starkovom zachytávači sa zoberie 4 ml vody. Roztok sa ochladí a premiestni do 1l Erlenmeyerovej nádoby a nechá sa stáť 18 hodín pri 4 °C. Tetradekán sa dekantuje a získané tuhé látky sa rekryštalizujú zo zmesi metanol/voda. Materské lúhy a tetradekánový roztok sa podrobí stĺpcovej chromatografii na silikagéli a zvyšný produkt sa eluuje zmesou 20% etylacetát/petroléteru. Materiál z chromatografie sa spojí s rekryštalizovaným materiálom a získa sa zlúčenina 6 (52,6 g).

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

Vypočítané pre C₁₆H₂₂NSO₂Cl: C, 58,61; H, 6,76; N, 4,27; S, 9,78. Nájdene: C, 58,70; H, 6,82; N, 4,23; S, 9,82.

Krok f)

(3*R*)-2,3-Dihydro-3-etyl-3-butyl-5*H*-7-chlór-8-metoxy-1,5-benzotiazepín-4-ón (7)

Racemická zlúčenina 6 (50 g) sa rozštiepi na CIRALPAK ADTM 10x50 cm kolóne eluovaním 100% metanolom pri 25 °C. Najprv sa eluuje izomér *s*, izomér *r* sa eluuje ako druhý. Po poklese koncentrácie druhého píku sa izoluje zlúčenina 7 (23,28 g, 99 % ee).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,85 - 1,45 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,86 (m, 6H).

Krok g)

(3*R*)-2,3-Dihydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxy-1,5-benzotiazepín-4-ón (8)

K roztoku zlúčeniny 7 (10,0 g) v jódbenzéne (75 ml) sa pridá jodid meďný (0,30 g) a uhličitan draselný (4,23 g). Zmes sa zahrieva pri spätnom toku 5,5 hodiny a potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa premiestni priamo do silikagélovej kolóny. Jódbenzén sa eluuje petroléterom a produkt sa eluuje 15% zmesou etylacetát/petroléter a získa sa zlúčeninou 8 (10,9 g).

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

Vypočítané pre $C_{22}H_{26}NSO_2Cl$: C, 65,41; H, 6,49; N, 3,47; S, 7,94. Nájsené: C, 65,15; H, 6,59; N, 3,34; S, 7,72.

Krok h)

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxý-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid (9)

K 1M roztoku lítiumalumíniumhydridu v etyléteri (91,5 ml) sa pridá po kvapkách pri 0 °C 7,2M roztok kyseliny sírovej v THF (6,4 ml) a zmes sa mieša pri 0 °C počas 1 hodiny. K zmesi sa pri 0 °C pridá zlúčenina 8 (10,9 g) v THF (75 ml). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa 3,5 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa opäť ochladí na 0 °C a po kvapkách sa pridá 30% (objemové %) roztok H_2O v THF. Potom sa pridá 1N roztok NaOH (15 ml). Reakčná zmes sa filtruje cez fritovací lievnik na odstránenie oxidov hliníka. Filtrát sa preniesie do deliaceho lieviku a rozdelí sa medzi vodu a etyléter. Vodná vrstva sa extrahuje trikrát éterom. Organická fáza sa suší (Na_2SO_4) a koncentruje sa. Vzniknutý olej sa preniesie do THF (175 ml). K THF roztoku sa pridá *tert*-butanol (60 ml), *N*-metylmorfin-*N*-oxid (10,7 g), oxid osmičelý (2,5% hmotn. v *tert*-butanole, 7,6 ml). Reakčná zmes sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa preniesie do deliaceho lievika a rozdelí sa medzi soľanku a etylacetát. Vodná vrstva sa extrahuje trikrát s etylacetátom. Organická vrstva sa suší, koncentruje a zvyšok sa aplikuje do silikagélovej kolóny. Produkt sa eluuje zmesou 10% etylacetát/petroléter a získa sa zlúčenina 9 (10,92 g).

Teplota topenia 147,5 °C.

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

Vypočítané pre $C_{22}H_{28}NSO_3Cl$: C, 62,62; H, 6,69; N, 3,32; S, 7,60. Nájsené: C, 62,53; H, 6,62; N, 3,32; S, 7,53.

Krok i)

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxý-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid (príklad 1)

K roztoku zlúčeniny 9 (10,92 g) v metylénchloride (150 ml) sa pri 0 °C pridá 1M roztok bromidu boritého v metylénchloride (36,3 ml). Reakčná zmes sa pomaly zohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 18 hodín a potom sa ochladí späť na 0 °C a po kvapkách sa pridá voda (100 ml). Zmes sa prenesie do deliaceho lievika a extrahuje sa trikrát metylénchloridom. Organické extrakty sa sušia, koncentrujú sa a zvyšok sa aplikuje na silikagélovú kolónu. Produkt sa eluuje zmesou 30% etylacetát/petroléru a získa sa zlúčenina z príkladu 1 (10,12 g).

Teplota topenia 179,6 až 180,2 °C.

MS Da/e = 406 (M-1, negatívny iónový mód).

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

Biologická skúška

Inhibícia spätnej absorpcie žlčových kyselín *in vivo*

Samci potkanov druhu Sprague-Dawley (CD; Charles River); s hmotnosťou 220,0 až 260,0 g sa umiestnili v samostatných klietkach a krmili sa normálnou potravou. Potkanom sa aplikovali testované zlúčeniny (1 ml/100 g telesnej hmotnosti) vo forme suspenzie v 0,5%-nej metylcelulóze orálnou žalúdočnou sondou o 9,00 hod. dopoludnia, a o 15,30 hod. popoludní, počas 2 dní. Kontrolnej skupine potkanov sa aplikovala iba 0,5%-ná metylcelulóza. Druhý deň, 2 hodiny po aplikácii rannej dávky sa potkanom orálne podalo stopové množstvo (1,30 nmol) 23,25- ^{75}Se tauromonocholátu ($^{75}SeHCA$ T) v 1 ml fyziologického roztoku. Syntetický analóg žlčovej kyseliny, t.j. $^{75}SeHCA$ T, emitujúci gama žiarenie a absorbovaný absorpčným systémom žlčových kyselín, podobným ako u kyseliny taurocholovej je klinicky používaný na kontrolu absorpcie žlčových kyselín črevným traktom. Výkaly sa zhromažďovali v priebehu 24 hodín po aplikácii $^{75}SeHCA$ T. Obsah $^{75}SeHCA$ T vo výkaloch sa stanovil pomocou čítača gama-častíc (séria Packard Auto-Gamma 5000). Percentá inhibície spätnej absorpcie žlčových kyselín sa počítajú podľa nasledujúceho vzorca:

$$\% \text{ inhibícia} = 1 - \frac{\text{celkový obsah } ^{75}\text{SeHCAT} - \text{vylúčený obsah } ^{75}\text{SeHCAT vo vzorke}}{\text{celkový obsah } ^{75}\text{SeHCAT} - \text{vylúčený obsah } ^{75}\text{SeHCAT v kontrole}} \times 100$$

Percentá inhibície spätnej absorpcie žlčových kyselín pri potkanoch za použitia $^{75}\text{SeHCAT}$ sa použili na stanovenie ED_{30} (dávka požadovaná na 30% inhibíciu absorpcie žlčových kyselín).

2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid (príklad 1 predkladaného vynálezu) a zodpovedajúca brómzlučenina, 2,3,4,5-tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-bróm-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid (príklad A, ako je opísané v PCT/GB/02700) sa testovali bezprostredne v dvoch sériách experimentov so 6 potkanmi v každej sade ($n =$ celkom 12).

	<u>ED^{30} (mg/kg)</u>
Príklad 1	0,048
Príklad A	0,17

Znižovanie percentuálneho obsahu cholesterolu u potkanov

Hypercholesterolémia sa indukovala u potkanov Sprague-Dawley (CD, Charles River, hmotnosť 200 až 300 g) podaním potravy obohatenej cholesterolom a kyselinou cholovou. Potrava bola pripravená od Wayne Laboratory Lab Blocks rozdrobením do potravy práškového cholesterolu a kyseliny cholovej a mechanickým zmiešaním na finálnu koncentráciu 1 % alebo 0,5 % hmotnostných. Pred podaním potravy bola pod anestéziou halotánom odobratá krv pomocou kardiálnej punkcie na stanovenie základnej línie úrovne lipidov. Získané sérum sa použilo na stanovenie celkového cholesterolu (TC), lipoproteínového cholesterolu vysokej hustoty (HDL-C) a dextránom zrážateľného lipoproteínového cholesterolu (VLDL + LDL). Potkany sa rozdelili do skupín tak, aby každá skupina mala podobné základné úrovne lipidov v sére. Päť dní po začiatočnom vzorkovaní na sériové lipidy sa potkany krmili potravou obohatenou cholesterolom a kyselinou cholovou podľa ľubovôle a začalo podávanie testovanej zlúčeniny. Zlúčenina sa padávala výživnou

žalúdočnou sondou ako suspenzia v 0,5% metylcelulóze (1 ml/100 g telesnej hmotnosti) dvakrát denne o 9,00 dopoludnia o 15,00 popoludní počas 3 dní a o 9,00 dopoludnia štvrtý deň. Kontrolné zvieratá dostávali iba 0,5% celulózu. Potkanom sa odobrala krv 4 hodiny po poslednej dávke na stanovenie obsahu lipidov v sére. Všetky odbery sa uskutočnili po 4 hodinovom pôste. Koncentrácie TC v sére sa stanovili enzymaticky za použitia činidiel získaných od Seragen Diagnostic (2). HDL-C sérum sa určilo po selektívnom zrážaní VLDL a LDL s dextránsulfonátom a síranom horečnatým, činidlami získanými od Seragen (3). HDL-C sa určil v supernatante. Cholesterol VLDL + LDL sa stanovil ako rozdiel medzi celkovým obsahom a HDL-C. Pre príklad 1 a príklad A uvedené vyššie sa získali nasledujúce výsledky.

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

Výsledky jednoznačne demonštrujú neočakávané vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu na znižovanie cholesterolu.

Príklady farmaceutických prostriedkov

V nasledujúcich príkladoch môže byť aktívnou zlúčeninou akákoľvek zlúčenina všeobecného vzorca I a/alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát.

I. Tablety

Nasledujúce prostriedky A a B môžu byť pripravené mokrou granuláciou zložiek (a) až (c) a (a) až (d) s roztokom povidónu, nasledovanou prídavkom stearanu horečnatého a lisovaním.

Prostriedok A

	mg/tabletu	mg/tabletu
(a) Aktívna zložka	250	250
(b) Laktóza B.P.	210	26
(c) Sodná soľ glykolátu škrobu	20	12
(d) Povidón B.P.	15	9
(e) Stearan horečnatý	5	3
	500	300

Prostriedok B

	mg/tabletu	mg/tabletu
(a) Aktívna zložka	250	250
(b) Laktóza 150	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Sodná soľ glykolátu škrobu	20	12
(e) Povidón B.P.	15	9
(f) Stearan horečnatý	5	3
	500	300

Prostriedok C

	mg/tabletu
Aktívna zložka	100
Laktóza	200
Šrob	50
Povidón	5
Stearan horečnatý	4
	359

Nasledujúce prostriedky D a E môžu byť pripravené priamym lisovaním zmiešaných zložiek. Laktóza, použitá v prostriedku E je typu určeného na priame lisovanie.

Prostriedok D

	mg/tabletu
Aktívna zložka	250
Stearan horečnatý	4
Predželatinizovaný škrob NF 15	146
	400

Prostriedok E

	mg/tabletu
Aktívna zložka	250
Stearan horečnatý	5
Laktóza	145
Avicel	100
	500

Prostriedok F (prostriedok s riadeným uvoľňovaním)

	mg/tabletu
(a) Aktívna zložka	500
(b) Hydroxypropylmetylcelulóza (Methocel K4M Premium)	112
(c) Laktóza B.P.	53
(d) Povidón B.P.C.	28
(e) Stearan horečnatý	7
	700

Prostriedky môžu byť pripravené mokrou granuláciou zložiek (a) až (c) s roztokom povidónu, nasledovanou prídavkom stearanu horečnatým a lisovaním.

Prostriedok G (enterosolventná tableta)

Enterosolventné tablety C je možné pripraviť poťahovaním tabliet vhodným enterickým polymérom, ako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy alebo aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a

metylesteru kyseliny metakrylovej (Eudragit L) v množstve 25 mg/tabletu. Okrem Eudragitu L by tieto polyméry mali tiež zahrňovať 10 % (hmotnostných na množstvo použitého polyméru) plastifikátora, aby sa zabránilo praskaniu povlaku počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahrňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

Prostriedok H (enterosolventná tableta s riadeným uvoľňovaním)

Enterosolventné tablety prostriedku F je možné pripraviť poťahovaním tabliet vhodným enterickým polymérom, ako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy alebo aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a metylesteru kyseliny metakrylovej (Eudragit L) v množstve 50 mg/tabletu. Okrem Eudragitu L by tieto polyméry mali tiež zahrňovať 10 % (hmotnostných na množstvo použitého polyméru) plastifikátora, aby sa zabránilo praskaniu povlaku počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahrňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

II. Prostriedky v kapsulách

Prostriedok A

Kapsuly môžu byť pripravené zmiešaním zložiek vyššie uvedeného prostriedku D a plnením dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl výslednou zmesou. Prostriedok B (infra) môže byť pripravený podobným spôsobom.

Prostriedok B

	mg/kapsulu
(a) Aktívna zložka	250
(b) Laktóza B.P.	143
(c) Sodná soľ glykolátu škrobu	25
(d) Stearan horečnatý	2
	420

Prostriedok C

	mg/kapsulu
(a) Aktívna zložka	250
(b) Macrogol 4000 BP	350
	600

Kapsuly môžu byť pripravené tavením Macrogolu 400 BP, dispergovaním aktívnej zložky v tavenine a naplnením dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl výslednou zmesou.

Prostriedok D

	mg/kapsulu
Aktívna zložka	250
Lecitín	100
Podzemnicový olej	100
	450

Kapsuly je možné pripraviť dispergovaním aktívnej zložky v lecitíne a podzemnicovom oleji a naplnením mäkkých, elastických želatínových kapsúl touto disperziou.

Prostriedok E (kapsuly s riadeným uvoľňovaním)

	mg/kapsulu
(a) Aktívna zložka	250
(b) Mikrokryštalická celulóza	125
(c) Laktóza BP	125
(d) Etylcelulóza	13
	513

Prostriedok F (enterosolventné kapsuly)

	mg/kapsulu
(a) Aktívna zložka	250
(b) Mikrokryštalická celulóza	125
(c) Laktóza BP	125
(d) Ftalát acetátu celulózy	50
(e) Dietylftalát	5
	555

Prostriedok v enterosolventných kapsulách môže byť pripravený extrudovaním zmiešaných zložiek (a) až (c) s použitím extrudéra, potom zaguľatením a sušením extrudátu. Vysušené guľičky sa poťahujú enterickým povlakom (d) s obsahom zmäkčovadla (e) a plnia do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl.

Prostriedok G (enterosolventné kapsuly s riadeným uvoľňovaním)

Enterosolventné kapsle prostriedku E je možné pripraviť poťahovaním guľôčok s riadeným uvoľňovaním enterickými polymérmi, ako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy alebo aniónové polyméry kyseliny metakrylovej a metylesteru kyseliny metakrylovej (Eudragit L) v množstve 50 mg/kapsulu. Okrem Eudragitu L by tieto polyméry mali tiež zahrňovať 10 % (hmotnostných na množstvo použitého polyméru) plastifikátora, aby sa zabránilo praskaniu povlaku počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahrňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

III. Prostriedok pre intravenóznú injekciu

Aktívna zložka	0,200 g
Sterilný, apyrogénny fosfátový pufor (pH 9,0) do	10 ml

Aktívna zložka sa rozpustí vo väčšine fosfátového pufru pri 35 až 40 °C, doplní sa na potrebný objem a prefiltruje cez sterilný mikroporézny filter do sterilných 10 ml sklenených fľaštičiek (typ 1), ktoré sa uzavru sterilnými uzávermi a s krytom.

IV. Prostriedok pre intramuskulárnu injekciu

Aktívna zložka	0,20 g
Benzylalkohol	0,10 g
Glykofurol 75	1,45 g
Voda pre injekciu	do 3,00 ml

Aktívna zložka sa rozpustí v glykofurole. Potom sa pridá a rozpustí benzylalkohol a doplní sa voda na objem 3 ml. Zmes sa filtruje sterilným mikroporéznym filtrom a uzaviera sa do sterilných 3 ml sklenených fľaštičiek (typ 1).

V. Sirup

Aktívna zložka	0,25 g
Sorbitolový roztok	1,50 g
Glycerol	1,00 g
Benzoan sodný	0,005 g
Ochudzovacie látky	0,0125 ml
Čistená voda	do 5,0 ml

Benzoan sodný sa rozpustí v časti čistenej vody a pridá sa roztok sorbitolu. Pridá sa a rozpustí aktívna zložka. Výsledný roztok sa zmieša s glycerolom a doplní čistenou vodou na požadovaný objem.

VI. Čapík

	mg/čapík
Aktívna zložka	250
Hard Fat, BP (Witepsol H15-1770 Dynamit NoBel)	1770
	2020

Jedna pätina tuku Witepsol H15 sa roztaví v panvici s parným plášťom pri teplote maximálne 45 °C. Aktívna zložka sa preoseje sitom 200 μm a pridá sa do roztaveného základu za miešania Silversonovým miešadlom so rezacou hlavou, pokiaľ sa nedosiahne hladká disperzia. Pri udržovaním teploty na 45 °C sa za stáleho miešania k suspenzii pridá zvyšný tuk, pokiaľ sa nedosiahne homogénna zmes. Suspenzia sa potom pretlačí nerezovým sitom 250 μm a za stáleho miešania sa nechá ochladiť na 40 °C. Pri teplote 38 až 40 °C sa podiely zmesi s hmotnosťou 2,02 g plnia do vhodných plastických foriem a čapíky sa nechajú vychladiť na teplotu miestnosti.

VII. Pesar

	mg/pesar
Aktívna zložka (63 μm)	250
Bezvodná dextróza	380
Zemiakový škrob	363
Stearan horečnatý	7
	1000

Uvedené zložky priamo zmiešajú a pesary sa pripravujú lisovaním výslednej zmesi.

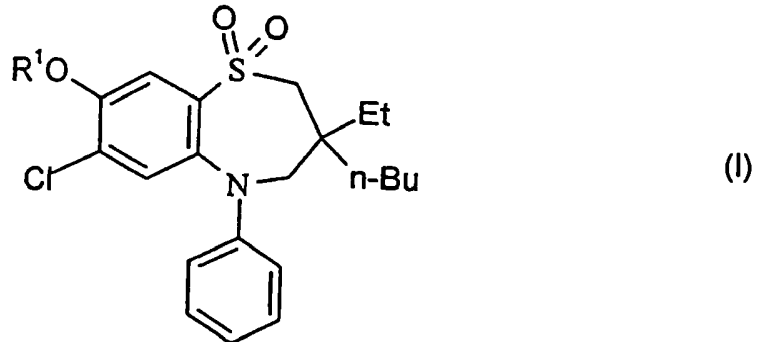
VIII. Transdermálny prostriedok

Aktívna zložka	200 mg
Alkohol USP	0,1 ml
Hydroxyetylcelulóza	

Aktívna zložka a alkohol USP sa gelujú s hydroxyetylcelulózu a balia do transdermálneho aplikátora s povrchovou plochou 10 cm².

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

R¹ znamená H alebo metyl;

alebo ich soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty.

2. Benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 vybrané zo skupiny:

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid;

(3S)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid; a

(±)-2,3,4,5-Tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-metoxi-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid;

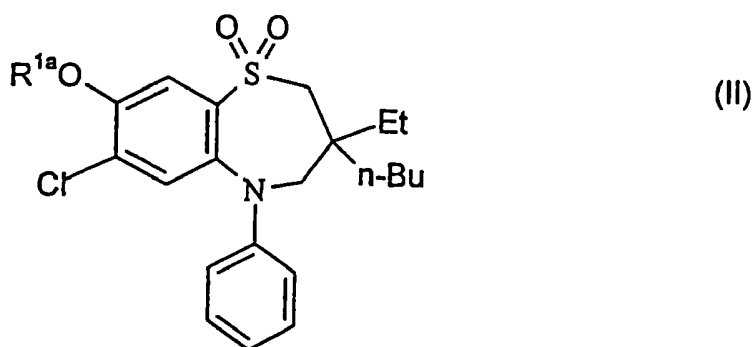
alebo ich soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty.

3. Benzotiazepínová zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorou je (±)-2,3,4,5-tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid alebo jeho soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát.

4. Benzotiazepínová zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorou je (3S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-etyl-3-butyl-5-fenyl-7-chlór-8-hydroxy-1,5-benzotiazepín-1,1-dioxid alebo jeho soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát.

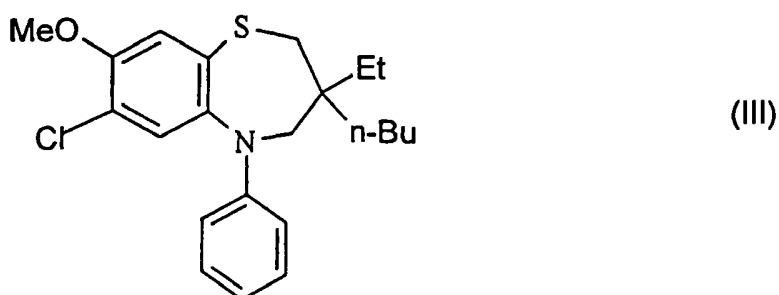
5. Spôsob výroby benzotiazepínových zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo ich soli, solvátov alebo fyziologicky funkčných derivátov, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje:

A) ak R^1 je H, deacyláciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde R^{1a} je alkylová časť;

B) ak R^1 je metyl, oxidáciu zlúčeniny všeobecného vzorca III



6. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje benzotiazepínovú zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, solvát alebo fyziologicky prijateľný derivát a aspoň jeden nosič a prípadne jedno alebo viac fyziologicky účinných činidiel.

7. Benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4 alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát na použitie v lekárstve.

8. Benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4 alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát na použitie na profylaxiu alebo liečenie hyperlipidemického stavu.

9. Benzotiazepínové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4 alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát na použitie na liečenie aterosklerózy.

10. Použitie benzotiazepínových zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4 alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov alebo fyziologicky funkčných derivátov na výrobu liečiva na liečenie hyperlipidemických stavov.

11. Použitie podľa nároku 10, kde hyperlipidemickým stavom je ateroskleróza.