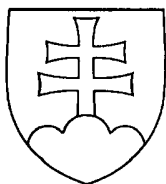


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 09.08.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/288 527
(32) Dátum priority: 10.08.94
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 10.09.97
(86) Číslo PCT: PCT/GB95/01884, 09.08.95

(21) Číslo dokumentu:

177-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

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

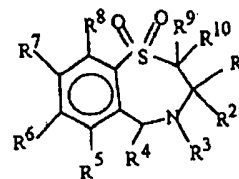
(71) Prihlasovateľ: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Brieaddy Lawrence Edward, Raleigh, NC, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **1,4-Benzotiazepín-1,1-dioxidy, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok s ich obsahom**

(57) Anotácia:

1,4-Benzotiazepín-1,1-dioxidy ako hypolipemické zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom význam jednotlivých substituentov je uvedený v opisnej časti, spôsob ich výroby a medziprodukty na ich výrobu, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie v lekárstve na prevenciu a liečenie hyperlipemických stavov, ako je ateroskleróza.



(I)

1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidy, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok s ich obsahom

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových prostriedkov na zníženie hyperlipémie, spôsobov ich výroby a nových medziproduktov na ich prípravu a farmaceutických prostriedkov s ich obsahom na použitie v lekárstve, zvlášť na prevenciu a liečenie hyperlipemických stavov, ako je ateroskleróza.

Doterajší stav techniky

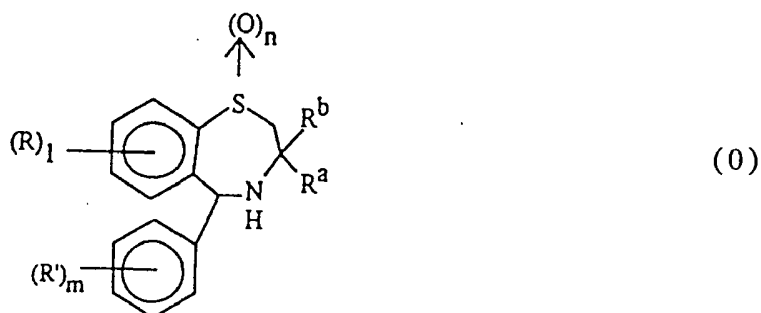
Hyperlipemické stavy sú často spojené so zvýšenými koncentráciami LDL (low density lipoprotein) cholesterolu a VLDL (very low density lipoprotein) cholesterolu. Tieto koncentrácie môžu byť znížené znížením absorpcie žlčových kyselín z čreva. Jedným zo spôsobov, ako môže byť toto dosiahnuté, je inhibícia systému na aktívnu absorpciu žlčových kyselín v koncovom ileu. Takáto inhibícia stimuluje premenu cholesterolu na žlčové kyseliny v pečeni a výsledná zvýšená požiadavka na cholesterol má za následok zodpovedajúci vzrast rýchlosti odbúravania LDL a VLDL cholesterolu z krvnej plazmy alebo séra.

Teraz bola určená nová trieda heterocyklických zlúčenín, ktoré znižujú koncentráciu LDL a VLDL cholesterolu v sére a v dôsledku toho sú veľmi užitočné ako hypolipemické prostriedky. Znížením koncentrácií cholesterolu a esterov cholesterolu v plazme, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu spomaľujú vytváranie aterosklerotických poškodení a znižujú výskyt udalostí, spojených s koronárnym ochorením. Tie sú definované ako srdcové príhody, spojené so zvýšenými koncentráciami cholesterolu a esteru cholesterolu v plazme alebo v sére.

Na účely tejto špecifikácie sú hyperlipemické podmienky definované ako akékoľvek podmienky, kde celková koncentrácia

cholesterolu (LDL + VLDL) v plazme alebo v sére je väčšia než 2,4 mg/ml (6,21 mmol/l) (J. Amer. Med. Assn. 256, 20, 2849 až 2858 (1986)).

Medzinárodná patentová prihláška WO 93/16055 opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 0



kde

I je celé číslo od 0 do 4,

m je celé číslo od 0 do 5,

n je celé číslo od 0 do 2,

R a R' sú atómy alebo skupiny nezávisle zvolené zo skupín halogén, nitro, fenylalkoxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₆alkyl a -O(CH₂)_pSO₃R'', kde p je celé číslo od 1 do 4 a R'' je vodík alebo C₁₋₆alkyl, kde uvedené fenylalkoxylové, alkoxylové a alkylové skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu,

R^a je C₁₋₆ priama, t.j. nerozvetvená alkylová skupina a

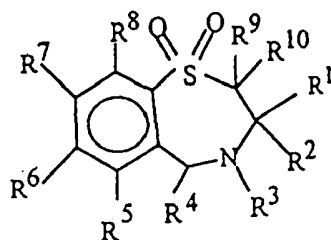
R^b je C₂₋₆ priama, t.j. nerozvetvená alkylová skupina,

a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty, použiteľné ako hypolipemické prostriedky.

Podstata vynálezu

Teraz bola nájdená skupina zlúčenín s väčšou hypolipemickou aktivitou *in vivo* než sú zlúčeniny, ktoré sa konkrétnejšie uvádzajú v medzinárodnej patentovej prihláške WO 93/16055.

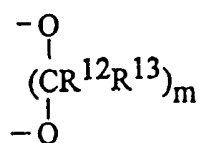
Predkladaný vynález teda poskytuje zlúčeniny vzorca I:



(I)

kde

- R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^3 je atóm vodíka alebo skupina OR^{11} , v ktorej R^{11} je atóm vodíka, prípadne substituovaná C_{1-6} alkylová alebo C_{1-6} alkylkarbonylová skupina,
 R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,
 R^5, R^6, R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ kde
 p je celé číslo od 1 do 4,
 n je celé číslo od 0 do 3 a
 R^{12}, R^{13}, R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne substituované C_{1-6} alkylové skupiny alebo
 R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny



kde

R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2

a

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom vodíka alebo C_{1-6} alkylom

a soli, solváty alebo ich fyziologicky účinné deriváty, za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,

a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty.

Ak R^4 je substituovaná fenylová skupina, môže mať jeden až päť, s výhodou jeden až dva substituenty, ktoré sú rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo skupín halogén, hydroxy, nitro, fenyl- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, $S(O)_nR^{15}$, CO_2R^{15} , $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, kde R^{12} až R^{15} , n a p sú definované vyššie.

Podľa ďalšieho aspektu poskytuje vynález zlúčeniny vzorca (I),

R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,

R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,

R^3 je atóm vodíka alebo hydroxyl,

R^4 je nesubstituovaný fenyl,

R^5 je atóm vodíka,

R^9 a R^{10} sú oba atómy vodíka a buď

R^7 je zvolený zo skupiny halogén, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, $-S(O)_nR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, a CH_2OR^{15} , kde R^{15} je atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl a

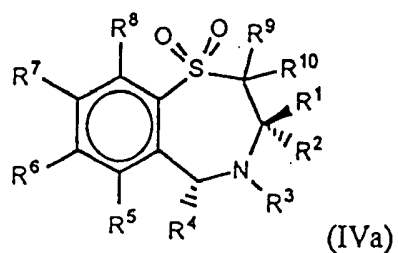
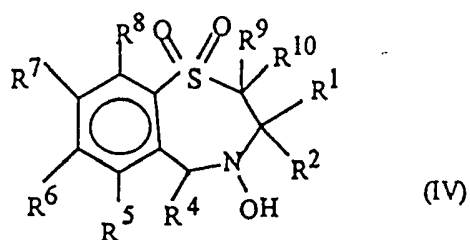
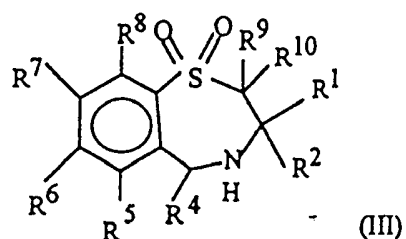
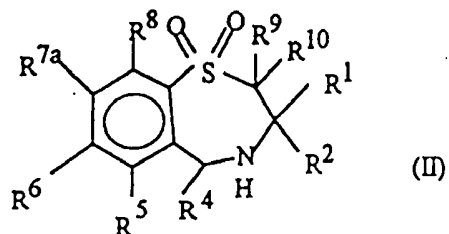
R^6 a R^8 sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a skupín, uvedených v definícii R^7 alebo

R^8 je atóm vodíka a R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny $-O-(CH_2)_m-O-$, kde m je 1 alebo 2,

a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca I sú výhodné tie, v ktorých sú R^8 atóm vodíka a R^6 a R^7 sú obe skupiny C_{1-6} alkoxy, ešte lepšie obe skupiny metoxy.

Výhodné uskutočnenia zlúčenín podľa vzorca I zahŕňujú zlúčeniny vzorcov II, III, IV alebo IVa



kde R^1 až R^{10} sú definované vyššie a R^{7a} je zvolený zo skupiny halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substitúovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$,

$\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$, $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$, $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, kde n , p a R^{12} až R^{15} majú rovnaký význam, ako je uvedené vyššie, s podmienkou, že v zlúčeninách vzorca III aspoň dve zo skupín R^5 až R^8 nie sú atómy vodíka

a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty.

Ak jedna alebo viac skupín R^3 až R^8 alebo R^{11} až R^{14} je substituovaná C_{1-6} alkylová skupina alebo obsahuje C_{1-6} alkylovú skupinu, substituenty môžu byť rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo skupín hydroxy, halogén, C_{1-6} alkoxy, COR^{16} , nitril, CO_2R^{16} , SO_3R^{16} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{N}^+\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{19}$, kde R^{16} až R^{19} sú rovnaké alebo rozdielne a sú zvolené zo skupín vodík alebo C_{1-6} alkyl.

Vhodným R^1 je metyl, etyl alebo n-propyl a s výhodou je R^1 etyl. Vhodným R je metyl, etyl, n-propyl, b-butyl alebo n-pentyl. S výhodou je R^2 n-butyl.

S výhodou je R^5 vodík.

R^7 a R^{7a} sú s výhodou zvolené z OR^{15} , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$, OCOR^{15} , OCF_3 , OCN , SCN , CHO , $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$, $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, kde p je celé číslo od 1 do 4, n je celé číslo od 0 do 3 a R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené zo skupín atóm vodíka a prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl. S výhodou sú R^7 a R^{7a} OR^{15} .

Skupiny R^9 a R^{10} sú s výhodou atóm vodíka, metyl alebo etyl. Skupiny R^9 a R^{10} sú s výhodou obe atóm vodíka.

Skupina R^4 je s výhodou pyridyl alebo fenyl, prípadne substituovaný, s výhodou v polohách 4 a/alebo 3, skupinami halogén, metyl, etyl, metoxy, etoxy, trifluórmetyl, hydroxy, karboxy alebo $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$. Skupina R^4 je s výhodou nesubstituovaný fenyl.

V zlúčeninách vzorca II sú s výhodou jedna alebo dve, lepšie jedna, zo skupín R^5 , R^6 a R^8 , iná než atóm vodíka a s výhodou je každá z nich zvolená zo skupín C_{1-4} alkyl, prípadne substituovaný skupinami fluór, C_{1-4} alkoxy, halogén a hydroxy. Najvýhodnejšie sú tieto skupiny zvolené zo skupín metyl, metoxy, hydroxy, trifluórmetyl a halogén. S výhodou

je skupina R^6 metoxy alebo bróm a skupiny R^5 a R^8 sú atómy vodíka. S výhodou je skupina R^{7a} C_{1-4} alkyl, prípadne substituovaný skupinami fluór, C_{1-4} alkoxy, halogén alebo hydroxy. Najvýhodnejšou je skupina R^{7a} metoxy, hydroxy alebo trifluórmetyl a ešte lepšie skupina R^{7a} je metoxy.

V zlúčeninách vzorca III, s výhodou aspoň jedna a lepšie dve zo skupín R^5 až R^8 sú atómy vodíka. S výhodou aspoň jedna zo skupín R^6 a R^7 nie je atóm vodíka. Ak skupiny R^5 až R^8 nie sú atómy vodíka, potom sú s výhodou C_{1-4} alkyl, prípadne substituovaný fluórom, C_{1-4} alkoxylom, halogénom alebo hydroxylom, výhodnejšie metylom, metoxylom, hydroxylom, trifluórmetylom alebo chlórrom a najvýhodnejšie metoxylom.

V zlúčeninách vzorca IV, s výhodou dve, tri alebo štyri zo skupín R^5 až R^8 sú atómy vodíka, ostatné sú C_{1-4} alkyl, prípadne substituovaný fluórom, C_{1-4} alkoxylom, halogénom alebo hydroxylom a najvhodnejšie metylom, metoxylom, hydroxylom, trifluórmetylom alebo chlórrom a s výhodou metoxylom.

V zlúčeninách vzorca IVa, s výhodou aspoň jedna a lepšie dve zo skupín R^5 až R^8 sú atómy vodíka. S výhodou aspoň jedna zo skupín R^6 a R^7 nie je atóm vodíka. Ak R^5 až R^8 sú iné než atóm vodíka, sú s výhodou C_{1-4} alkyl, prípadne substituovaný fluórom, C_{1-4} alkoxy, halogén alebo hydroxy, najvýhodnejšie metyl, metoxy, hydroxy, trifluórmetyl alebo chlór a s výhodou metoxy. Najvýhodnejšia je skupina R^1 n-butyl, R^2 je etyl, R^3 , R^5 , R^8 , R^9 a R^{10} sú atómy vodíka, R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl a R^6 a R^7 sú metoxyl.

Výhodné zlúčeniny vzorca I sú zvolené zo skupiny, ktorá zahŕňa:

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-7-brom-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid,

(3R,5R)-7-brom-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-7,8-diol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-7-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-4,8-diol,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-7-karbaldehyd-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-2-((3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-5-phenyl-1,4-benzotiazepin-7-yl)methoxy)ethanol-S,S-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-hydroxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-tiol-1,1-dioxid,

1,1-dioxid kyseliny (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-sulfónovej,

(7R,9R)-7-butyl-7-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-9-fenyl-1,3-dioxolo(4,5-H)-(1,4)-benzotiazepín-5,5-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8,9-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-metanol-S,S-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-7-nitro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-7-(metoxymetyl)-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7,8-diyl-diacetát-1,1-dioxid,

(8R,10R)-8-butyl-8-etyl-2,3,7,8,9,10-hexahydro-10-1,4-dioxono(2,3-H)(1,4)-benzotiazepín-6,6-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-7,8-dietoxy-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-8-etoxy-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid hydrochlorid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-karbaldehyd-1,1-dioxid,

3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-dietyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4,8-diol-1,1-dioxid,

(RS)-3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-hydroxy-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-8-etoxy-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8,9-trimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4,7,8-triol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4,7,8-tri-
metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-
dimetoxi-1,4-benzotiazepin-4-yl-acetát-S,S-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-
8-ol-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-metoxi-5-fenyl-1,4-benzo-
tiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

3,3-dibutyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-
ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-
fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénsulfát,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-
fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénfosfát,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzo-
tiazepin-8-yl-hydrogénsulfát,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzo-
tiazepin-8-yl-dihydrogénfosfát,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-
fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-asparagan a

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzo-
tiazepin-8-yl-asparagan.

Farmaceuticky prijateľné soli sú na lekárske použitie
zvlášť vhodné preto, že sú vzhľadom na rodičovské, teda zá-
sadité zlúčeniny lepšie rozpustné vo vode. Takéto soli musia
mať farmaceuticky prijateľný anión alebo kation. Vhodné far-

maceuticky prijateľné kyslé adičné soli zlúčenín podľa predkladaného vynálezu zahŕňujú soli, odvodené z anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, metáfosforečná, dusičná, sulfónová a sírová a z organických kyselín, ako je octová, benzénsulfónová, benzoová, citrónová, etánsulfónová, fumárová, glukonová, glykolová, izotionová, mliečna, laktobiiónová, maleínová, malónová, metánsulfónová, jantárová, p-toluénsulfónová, vinná a trifluóroctová. Na lekárske použitie je zvlášť výhodný chlorid. Vhodné farmaceuticky prijateľné zásadité soli zahŕňujú amónne soli, soli alkalických kovov, ako soli sodné a draselné a soli prvkov alkalických zemín, ako soli horečnaté a vápenaté.

Soli s aniónom, ktorý nie je farmaceuticky prijateľný, sú predmetom vynálezu ako užitočné medziprodukty na prípravu alebo čistenie farmaceuticky prijateľných solí a/alebo na použitie v neliečených aplikáciách, napríklad *in vitro*.

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) takúto zlúčeninu alebo jej aktívny metabolit.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu sú prekursori zlúčenín podľa vynálezu. Takéto prekursori môžu byť metabolizované *in vivo* za poskytnutia zlúčenín podľa vynálezu. Takéto prekursori môžu alebo nemusia byť same o sebe aktívne.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu tiež existovať v rôznych polymorfných formách, napríklad ako formy amorfné a kryštalické. Všetky polymorfné formy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú v rámci vynálezu a sú jeho ďalším aspektom.

Termín "alkyl" ako je tu používaný, označuje jednoväzbový radikál s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Podobne termín "alkoxy" sa vzťahuje na jednoväzbové radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom, pripojeným k základnej molekule prostredníctvom kyslíkového atómu. Termín "fenylalkoxy"

označuje jednoväzbovú fenylovú skupinu, pripojenú k dvojmo-nej C_{1-6} alkylénovej skupine, ktorá sama je pripojená k základnej molekule prostredníctvom kyslíkového atómu.

Zlúčeniny vzorca I existujú vo formách, kde centrálné uhľikové atómy $-C(R^1)(R^2)-$ a $-CHR^4-$ sú (je) chirálne. Predkladaný vynález vo svojom rámci zahrnuje každý možný optický izomér, ktorý v podstate neobsahuje, t.j. je sprevádzaný menej než 5 %, akéhokoľvek iného optického izoméru (izomérov) a zmesou jedného alebo viacerých optických izomérov v akýchkoľvek pomeroch, vrátane racemických zmesí.

Na účely tejto špecifikácie sú absolútne chiralita uvedných centrálnych uhľikov uvádzané v poradí $-C(R^1)(R^2)-$ a potom $-CHR^4-$.

V týchto prípadoch, kedy v $-C(R^1)(R^2)-$ a $-CHR^4-$ nebola určená absolútna stereochemia, sú zlúčeniny podľa vynálezu definované pomocou relatívnych polôh substituentov R^1/R^2 a H/R^4 . Teda také zlúčeniny, kde objemnejší zo substituentov R^1 a R^2 , teda substituent s vyššou hmotnosťou a substituent R^4 , sú oba umiestnené na rovnakej strane tiažepínového kruhu, sú tu označované ako "cis" a zlúčeniny, kde objemnejší zo substituentov je umiestnený na opačnej strane tiažepínového kruhu, sú tu označované ako "trans" a sú výhodnejšie. Odborníkom bude jasné, že ako zlúčenina "cis" tak aj "trans", podľa vynálezu môžu existovať v dvoch enantiomérnych formách, ktoré sú jednotlivo označované ako "+" alebo "-" podľa smeru otáčania roviny polarizovaného svetla pri prechode vzorkou zlúčeniny. Cis alebo trans zlúčeniny podľa vynálezu, v ktorom neboli rozlíšené jednotlivé enantioméry, sa tu označujú za použitia predpony "(+ -)".

Podľa ďalších aspektov vynálezu sa tiež poskytujú:

- a) zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty a fyziologicky funkčné deriváty na použitie ako terapeutické prostriedky, zvlášť 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 vzorca

I a jej farmaceuticky prijateľné soli, solváty alebo fyziologicky funkčné deriváty, aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič a prípadne jeden alebo viac iných fyziologicky účinných prostriedkov,

c) použitie zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu na výrobu prostriedku na prevenciu a liečenie klinických stavov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny, napríklad hyperlipemického 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 vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcovi,

e) spôsob zníženia koncentrácie LDL a VLDL cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva látky znižujúcej koncentráciu cholesterolu vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcovi,

f) spôsob zníženia koncentrácie cholesterolu a esterov cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva látky znižujúcej koncentráciu cholesterolu alebo esterov cholesterolu vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcu,

g) spôsob zvýšenia fekálneho vylučovania žlčovej kyseliny cicavcom, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva látky zvyšujúcej fekálne vylučovanie žlčovej kyseliny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcom,

h) spôsob prevencie a liečenia klinického stavu cicavca, ako je človek, pre ktorých je indikovaný inhibítor absorpcie žlčových kyselín, napríklad hyperlipemického stavu, ako je ateroskleróza, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli,

solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcovi,

i) spôsob zníženia výskytu príhod, vzťahujúcich sa na koronárne srdcové ochorenia, u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny, znižujúcej výskyt príhod, vzťahujúcich sa na koronárne srdcové ochorenie, vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo fyziologicky funkčného derivátu cicavcovi,

j) spôsob zníženia koncentrácie cholesterolu v krvnej plazme alebo sére u cicavca, ako je človek, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva látky, znižujúcej koncentráciu cholesterolu vzorca I,

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

l) nové chemické medziprodukty pri príprave zlúčenín vzorca I,

m) zlúčeniny podľa príkladov syntéz 1 až 53, ako sa v prihláške opisujú.

Všetky ďalej uvedené odkazy na "zlúčeninu (zlúčeniny) podľa vzorca I" sa vzťahujú k vyššie opísanej zlúčenine (zlúčeninám) podľa vzorca I spolu s ich soľami, solvátmi alebo fyziologicky funkčnými derivátmi, ako je tu definované.

Množstvo zlúčeniny I, ktoré sa vyžaduje na dosiahnutie požadovaného biologického účinku, bude samozrejme závisieť na rade faktorov, napríklad na konkrétne zvolenej zlúčenine, zamýšľanom použití, spôsobe podávania a klinickom stave príjemcu. Všeobecne je denná dávka v rozmedzí od 0,3 mg do 100 mg (typicky od 3 mg do 50 mg) na deň a kilogram telesnej hmotnosti, napríklad 3 až 10 mg/kg/deň. Intravenózna dávka môže byť napríklad v rozmedzí od 0,3 mg do 1,0 mg/deň, ktorú je možné pohodlne podávať vo forme infúzie od 10 ng do 100 ng na kilogram a minútu. Na tento účel vhodné infúzne roztoky môžu napríklad obsahovať od 0,1 ng do 10 mg, typicky od 1 ng do 10 mg na mililiter. Jednotlivé dávky môžu napríklad obsahovať od 1 mg do 10 mg aktívnej zlúčeniny. Ampuly pre injekcie môžu napríklad obsahovať od 1 mg do 100 mg a jed-

notkové dávky prostriedku na orálne podávanie, ako tablety alebo kapsuly, môžu obsahovať napríklad od 1,0 do 1000 mg, typicky od 10 do 600 mg. V prípade farmaceuticky prijateľných solí sa vyššie uvedené hmotnosti vzťahujú k hmotnosti benzotiazepínového iónu, odvodeného od soli.

Na prevenciu a liečenie vyššie uvedených stavov môžu byť zlúčeniny podľa vzorca I použité ako zlúčeniny same o sebe, ale s výhodou 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 obidva a s výhodou je použitý so zlúčeninou ako prostriedok, obsahujúci jednotlivú dávku, napríklad tableta, ktorá môže obsahovať od 0,05 do 95 % hmotnostných aktívnej zlúčeniny. Môžu byť tiež prítomné iné farmakologicky aktívne zlúčeniny vrátane iných zlúčení vzorca I. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť pripravené niektorým zo známych farmaceutických postupov, ktoré sa v podstate zakladajú na miešaní zložiek.

Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu zahrnujú prostriedky, vhodné na orálne, rektálne, miestne, bukálne (napríklad sublingválne) a parenterálne (napríklad subkutánne, intramuskulárne, intradermálne alebo intravenózne) podávanie, hoci najvhodnejší spôsob v každom danom prípade bude závisieť na povahe a vážnosti liečeného stavu a na povahe konkrétnej zlúčeniny vzorca I, ktorá sa použije. V rámci vynálezu sú 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.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na orálne podávanie, môžu byť prítomné v oddelených jednotkách, ako sú kapsuly, tobolky, pastilky alebo tablety, vždy obsahujúce vopred určené množstvo zlúčeniny vzorca I; ako prášok alebo granuly; ako roztok alebo suspenzie vo vodnej alebo nevodnej kva-

paline; alebo ako emulzie olej vo vode alebo voda v oleji. Ako je uvedené, takéto prostriedky je možné pripraviť akýmkoliv vhodným farmakologickým postupom, ktorý zahrnuje krok zmiešania aktívnej zlúčeniny s nosičom (ktorý môže obsahovať jednu alebo viac 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 stlačením alebo zlisovaním práškovej alebo granulovanej zlúčeniny, prípadne s jednou alebo viacerými zložkami. Stláčané tablety môžu byť pripravené stlačením zlúčeniny vo voľnom sypkom stave, ako je prášok alebo granuly, vo vhodnom stroji, prípadne zmiešané spolu s väzbovou látkou, klznou látkou, inertnou zriedovacou a/alebo povrchovo aktívnou/dispergujúcou látkou (látkami). Lisované tablety môžu byť pripravené lisovaním práškových zlúčenín, navlhčených inertným kvapalným riedidlom, vo vhodnom stroji.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na bukálne (sublinguálne) podávanie zahrnujú pastilky, obsahujúce zlúčeninu 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 parenterálne podávanie, obsahujú bežne sterilné vodné prostriedky so zlúčeninou vzorca I, s výhodou izotonické s krvou alebo zamýšľaným miestom. Tieto prostriedky sa s výhodou podávajú intravenózne, hoci podávanie môže byť tiež uskutočnené subkutánne, intramuskulárne alebo intradermálne injekciou. Takéto prostriedky môžu byť pohodlne pripravené zmiešaním zlúčeniny s vodou a uvedením výsledného roztoku do sterilného a s krvou izotonického stavu. Prostriedky pre injekcie podľa vynálezu budú všeobecne obsahovať od 0,1 do 5 % hmotnostných aktívnej zlúčeniny.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na rektálne podávanie, sú zvyčajne vo forme čapíkov, obsahujúcich jednotlivú dávku. Môžu byť pripravené primiešaním zlúčeniny podľa vzor-

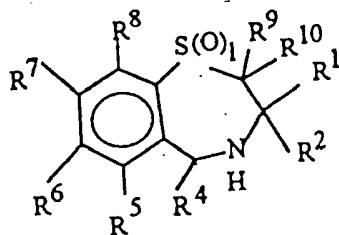
ca I s jedným alebo viacerými bežnými tuhými nosičmi, napríklad kakaovým maslom a potom vytvarovaním výslednej zmesi.

Farmaceutické prostriedky, vhodné na miestne podávanie na kožu, majú s výhodou formu masti, krému, omývacieho roztoku, pasty, gélu, spreja, aerosolu alebo oleja. Medzi možné nosiče je možné zahrnuť vazelinu, lanolín, polyetylénglykoly, alkoholy a kombinácie dvoch alebo viacerých týchto zložiek. Aktívna zlúčenina je všeobecne prítomná v koncentrácii od 0,1 do 15 % hmotnostných, napríklad od 0,5 do 2 % hmotnostných.

Je tiež možné transdermálne podávanie. Farmaceutické prostriedky, vhodné na transdermálne podávanie, môžu byť uskutočnené ako jednotlivé náplasti, prispôsobené na udržanie počas dlhšej doby v styku s epidermis príjemcu. Takéto náplasti s výhodou obsahujú aktívnu zlúčeninu vo vodnom roztoku, prípadne pufrovanom, rozpustené alebo dispergované v lepidle prostriedku alebo dispergované v polyméri. Vhodná koncentrácia aktívnej zlúčeniny je približne 1 až 35 %, s výhodou približne 3 až 15 %. Jednou z vhodných možností prenosu aktívnej zlúčeniny z náplasti môže byť elektrotransport alebo ionoforéza, ako je napríklad opísané v Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené bežnými, odborníkom známymi spôsobmi alebo analogicky ako postupy opísané v danej oblasti techniky.

Zlúčeniny podľa vzorca I, kde R^3 znamená atóm vodíka, môžu byť napríklad pripravené oxidáciou zodpovedajúcich zlúčenín vzorca V:

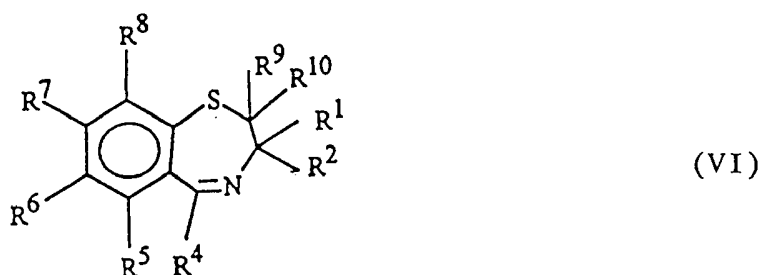


(V)

kde

R^1 až R^{10} sú definované vyššie a $I = 0$ alebo 1. Túto oxidáciu je možné vhodne uskutočňovať reakciou s peroxidom, napríklad peroxidom vodíka v prítomnosti kyseliny trifluóroctovej pri miernych teplotách od -20 do 50 °C a s výhodou pri -10 do 10 °C. Zlúčenina vzorca V, kde $I = 1$, môže byť pripravená zo zodpovedajúcej zlúčeniny, kde $I = 0$, čiastočnou oxidáciou za použitia peroxidu, ako je opísané vyššie.

Zlúčeniny vzorca V môžu byť pripravené redukciou imínovej väzby zlúčeniny vzorca VI

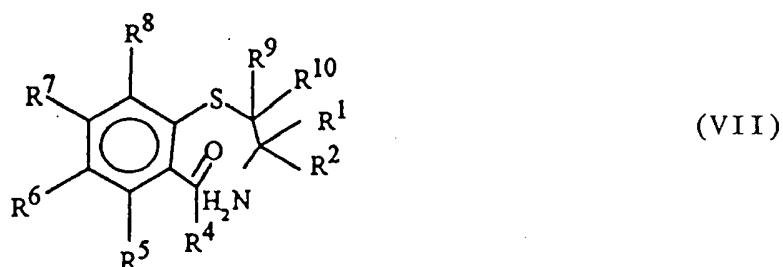


kde

R^1 až R^{10} sú definované vyššie, použitím napríklad zlúčeniny bóru, ako je boran, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad éteri ako THF, alebo katalytickou hydrogenáciou za použitia napríklad paládiového katalyzátora, ako 10 % PD/C pri miernych teplotách, napríklad -20 až 100 °C a s výhodou -10 až 50 °C.

Zlúčeniny vzorca VI, ako sú tu definované, sú pokladané za nové a majú predstavovať ďalší aspekt predkladaného vynálezu, rovnako ako akýkoľvek možný optický izomér, ktorý je v podstate čistý, t.j. sprevádzaný menej než 5 % iného optického izoméru (izomérov) a ako zmesi jedného alebo viacerých optických izomérov v akýchkoľvek pomeroch, vrátane racemických zmesí.

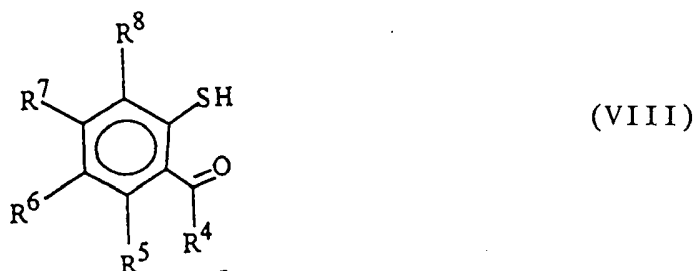
Zlúčeniny vzorca VI môžu byť pripravené cyklizáciou zlúčenín vzorca VII



kde

R^1 až R^8 sú definované vyššie, použitím napríklad azeotropnej destilácie alebo varu pod spätným chladičom v prítomnosti vhodného sušiaceho prostriedku, ako sú napríklad molekulárne sitá, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad 2,6-lutidíne, v prítomnosti kyseliny, ako HCl.

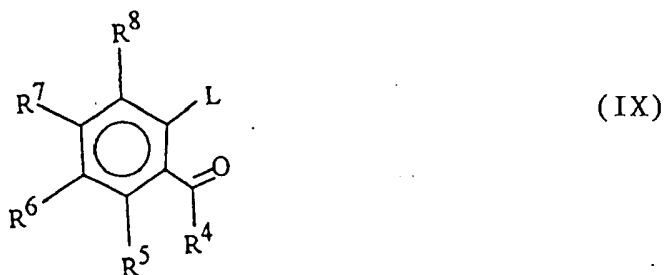
Zlúčeniny vzorca VII môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca VIII



kde

R^4 až R^8 sú definované vyššie, s vhodne substituovaným aziridínom, typicky v polárnom rozpúšťadle, napríklad v metanole.

Zlúčeniny vzorca VII môžu byť tiež pripravené reakciou zlúčeniny vzorca IX

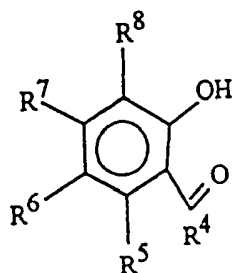


kde

R^4 až R^8 sú definované vyššie a L je vhodná odštiepiteľná skupina, napríklad halogén, so zlúčeninou vzorca $HSC(R^9)(R^{10})C(R^1)(R^2)HN_2$, kde R^1 , R^2 , R^9 a R^{10} sú definované vyššie.

Zlúčeniny vzorca IX môžu byť pripravené reakciou zodpovedajúcej kyseliny so zlúčeninou R^4H , kde R^4 je definované vyššie, typicky Friedel-Craftsovou reakciou za použitia napríklad chloridu hlinitého.

Zlúčeniny vzorca VII môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca X



(X)

kde

R⁵ až R⁸ sú definované vyššie, s nenukleofilnou bázou, ako je hydrid sodný, s následnou reakciou vzniknutej soli s N,N-dimetylkarbamoylchloridom, pyrolýzou vzniknutého O-aryldialkyltiokarbamátu na S-aryldialkyltiokarbamát (napríklad vo vysokovriacom rozpúšťadle, ako je tetradekán pri teplote približne 255 °C) a hydrolýzou (napríklad so silnou bázou, ako je KOH).

Zlúčeniny podľa vzorca VIII môžu byť pripravené aj reakciou zlúčenín podľa vzorca IX s hydrogénsulfidom sodným (NaSH).

Východiskové materiály, ktoré sú definované vyššie, môžu byť získané komerčne alebo môžu byť pripravené odborníkom v danej oblasti známym spôsobom alebo spôsobom, opísaným v chemickej literatúre, napríklad aziridíny môžu byť pripravené zo zodpovedajúcich 2-substituovaných 2-aminoetanolov.

Zlúčeniny vzorca V, kde jedna alebo viac skupín R⁵ až R⁸ je atóm halogénu, môžu byť premenené na zlúčeniny vzorca V, kde R⁵ až R⁸ sú iné funkčné skupiny, odborníkom v danej oblasti techniky známym spôsobom alebo spôsobom, získaným z chemickej literatúry.

Zlúčeniny vzorca I, kde R³ = OH, môžu byť pripravené zo zodpovedajúcich zlúčenín vzorca I, kde R³ = H, oxidáciou napríklad m-chlórperbenzoovou kyselinou.

Zlúčeniny vzorca I v podstate neobsahujúce iné optické izoméry môžu byť získané buď chirálnou syntézou, napríklad za použitia vhodného chirálneho východiskového materiálu (materiálov), ako je aziridín, alebo rozdelením produktov, získaných nechirálnou syntézou, napríklad chirálnou HPLC alebo klasickým delením chirálnymi kyselinami.

Prípadne premena zlúčeniny vzorca I alebo zlúčeniny

vzorca I s bázickým substituentom na zodpovedajúcu kyslú adičnú soľ môže byť uskutočnená reakciou s roztokom vhodnej kyseliny, napríklad jednej z vyššie uvedených kyselín. Prípadná premena zlúčeniny vzorca I s kyslým substituentom na zodpovedajúcu bázickú soľ môže byť uskutočnená reakciou s roztokom vhodnej bázy, napríklad hydroxidu sodného. Prípadná premena na fyziologicky funkčný derivát, ako je ester, môže byť uskutočnená odborníkom v danej oblasti známym spôsobom alebo spôsobom, získaným z chemickej literatúry.

Naviac môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I premenené na iné zlúčeniny vzorca I štandardnými spôsobmi, známymi odborníkom v danej oblasti techniky z literatúry, napríklad alkyláciou hydroxylovej skupiny.

Na lepšie porozumenie vynálezu sa uvádzajú nasledujúce ilustračné príklady, ktoré však nemajú byť v žiadnom prípade pokladané za obmedzujúce predmet vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-oxidu

a) Etyl-2-aminobutyrate hydrochlorid

Pri teplote 0 °C sa pod dusíkom mieša suspenzia 100 g kyseliny 2-aminomaslovej (Aldrich) v 300 ml absolútneho etanolu. Po kvapkách sa pridá 120,8 g tionylchloridu, vzniknutá reakčná zmes sa pri teplote 0 °C mieša cez noc a potom sa postupne zohreje na teplotu miestnosti. Vzniknutá biela suspenzia, ktorá sa 3 hodiny refluxuje, sa nechá 10 minút ochladiť a potom sa vleje do 600 ml ručne miešaného chladiaceho dietyléteru. Po filtrácii suspenzie sa vzniknutý tuhý produkt suší za vzniku 150 g bielej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ¹H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) Etyl-2-benzylidénaminobutyrate

Pri teplote miestnosti a pod dusíkom sa mieša roztok 149,6 g výslednej zlúčeniny z kroku a), 74,3 g síranu horečnatého a 246 ml trietylaminu v 1500 ml dichlórmetánu. Po pridání po kvapkách 94,9 g benzaldehydu (Aldrich) sa zmes mieša pri teplote miestnosti 3 hodiny, filtruje sa, zahustí sa a rozotrie s dietyléterom. Po filtrácii a zahustené vznikne 174 g žltého oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

c) (+ -)-etyl-2-benzylidénamino-2-etylhexanoát

Zmes 32,5 g 60% disperzie hydridu sodného v oleji a 700 ml N,N-dimetylformamidu (DMF) sa pri teplote miestnosti mieša pod dusíkom a po kvapkách sa pridá roztok 178,1 g výslednej zlúčeniny z kroku b) v DMF. Po 2 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa pridá roztok 149,5 g butyljodidu v DMF, reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny a následne sa vleje na ľadovo studenú zmes 560 ml vody, 300 ml dietyléteru a 120 g chloridu amónneho. Vzniknutá organická vrstva sa suší nad uhličitanom draselným a zahustí sa za vzniku 220 g hnedého oleja výslednej zlúčeniny.

d) (+ -)-etyl-2-amino-2-etylhexanoát

Do zmesi petroléteru a 10% hmotn. vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (421 ml) sa rozdelí 233,0 g výslednej zlúčeniny z kroku c) a vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Vodný podiel sa dvakrát extrahuje petroléterom a ochladí sa s etylacetátom v kúpeli ľadu a vody. Do zmesi sa pridá tuhý hydroxid sodný na dosiahnutie pH 10 a zmes sa extrahuje dvakrát etylacetátom. Spojené etylacetátové extrakty sa sušia nad uhličitanom draselným, zahustia sa a destilujú vo vákuu za vzniku bezfarebného oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

e) Kyselina (R)-2-amino-2-etylhexánová

Do vodného roztoku 100 g výslednej zlúčeniny z kroku d) sa pridá suspenzia 0,1 g esterázy prasačej pečene (Sigma-Aldrich-Fluka) vo vode. Vzniknutá reakčná zmes sa privedie na pH 9,7 pridaním 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a táto hodnota sa udržiava ďalším pridávaním 1 M roztoku hydroxidu sodného. Po pridaní vopred určeného množstva, 85 g 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného počas 10 minút, sa zmes premyje dietyléterom na odstránenie prebytku (S)-etyl-2-amino-2-etylhexanoátu. Vodný podiel sa odparí vo vákuu za vzniku tuhej bielej látky, ktorá obsahuje výslednú zlúčeninu ako jej sodnú soľ.

f) (R)-2-amino-2-etylhexan-1-ol

Do 1,5 molárnych ekvivalentov 1 M roztoku lítiumaluminiumhydridu v tetrahydrofuráne sa pridá 20 g výslednej zlúčeniny z kroku e). Vzniknutá reakčná zmes sa 3 hodiny refluxuje, a následne sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C, reakcia sa ukončí pridaním vody a 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniknutá tuhá látka sa uvedie do suspenzie vo vode. Suspenzia sa 5 minút zohrieva na teplotu 50 °C, ochladí sa na teplotu miestnosti, pridá sa 100 ml dietyléteru a zmes sa mieša a filtruje. Po oddelení dietyléterových podielov sa vzniknutý produkt suší a zahustí vo vákuu za vzniku výslednej zlúčeniny ako oleja s výťažkom 82 %. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

g) (R)-2-amino-2-etylhexyl hydrogénsulfát

V 170 ml dichlórmetánu sa rozpustí 20,0 g výslednej zlúčeniny z kroku f) a pridá sa 26,8 g kyseliny chlór-sulfónovej. Vzniknutá reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 17 hodín, väčšina rozpúšťadla sa odstráni destiláciou a vzniknutá suspenzia sa zriedi acetónom, filtruje sa a suší

za vzniku bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine:

h) 2-hydroxy-4,5-dimetoxybenzaldehyd

Do roztoku 30,1 g benzoylchloridu (Aldrich) v 350 ml benzénu sa pridá 210 ml 1,0 M roztoku chloridu boritého (Aldrich) v dichlórmétáne. Po pridaní 30,0 g 3,4-dimetoxyfenolu (Aldrich) v 130 ml benzénu sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti 2,5 hodiny, pridá sa 55 ml 50% roztoku hydroxidu sodného a vzniknutá reakčná zmes sa 15 minút mieša. Organický podiel sa oddelí, suší a zahustí vo vákuu. Vzniknutý zvyšok sa 40 minút rozotiera s 1 M roztokom hydroxidu sodného a filtruje sa. Vodný zásaditý filtrát sa okyslí pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za vzniku 25,9 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 104 až 105 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

i) O-(2-benzoyl-4,5-dimetoxyfenyl)-N,N-dietyltiokarbamát

Do roztoku 130,4 g výslednej zlúčeniny z kroku h) v 1 l dioxánu sa pridá zmes 106,3 g trietylamínu (Aldrich), 6,5 g 4-dimetylamínopyridínu (Aldrich) a 86,4 g dietyltiokarbamoylu. Reakčná zmes sa 22 hodín za miešania refluxuje, ochladí sa na teplotu miestnosti a potom sa filtruje. Vzniknutý filtrát sa zahustí vo vákuu a pridá sa 600 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a následne 500 ml dietyléteru. Vzniknutá reakčná zmes sa nechá 45 minút stáť a filtruje sa. Tuhý podiel sa dôkladne premyje dietyléterom a suší sa vo vákuu v sušiackej peci za vzniku 120,5 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 94 až 95 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

j) S-(2-benzoyl-4,5-dimetoxyfenyl)-N,N-dietyltiokarbamát

Suspenzia 60,4 g výslednej zlúčeniny z kroku i) v 250

ml tetradekánu sa zahrieva na vnútornú teplotu 250 °C a 25 minút sa udržiava na tejto teplote. Reakčná zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli, rozpúšťadlo sa dekantuje a vzniknutý zvyšok sa rozotrie so 100 ml dietyléteru za vzniku 43,4 g béžovej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 114 až 116 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

k) 2-merkapto-4,5-dimetoxibenzofenón

Do roztoku 85,0 g výslednej zlúčeniny z kroku j) v 1 l zmesi metanolu a tetrahydrofuránu v pomere 1:1 sa pomaly pridá 58,6 g tuhého hydroxidu draselného. Zmes sa refluxuje 3 hodiny, reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Vzniknutý zvyšok sa rozotrie s 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa etylacetátom. Organický podiel sa oddelí, premyje sa dvakrát 250 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a následne sa trikrát premyje 400 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného. Vodné zásadité podiely sa zlúčia a okyslia pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za vzniku 54,8 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

l) (R)-2-(2-amino-2-etylhexyltio)-4,5-dimetoxibenzofurán

Do roztoku 48,8 g výslednej zlúčeniny z kroku g) v 250 ml vody sa pridá roztok 54,2 g výslednej zlúčeniny z kroku k) v 300 ml butylacetátu. Reakčná zmes sa mieša a zahrieva na vnútornú teplotu 93 °C. Po pridaní po kvapkách roztok 18,9 g NaOH v 250 ml vody sa reakčná zmes mieša 25 minút pri teplote 93 °C a následne sa ochladí na teplotu miestnosti. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku 78,5 g oranžovohnedého oleja výslednej zlúčeniny. Pôsobením éterového roztoku kyseliny chlorovodíkovej na voľnú bázu vznikne hydrochlorid ako svetložltá tuhá látka s teplotou topenia 75 až 78 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- m) (3R)-3-butyl-3-etyl-2,3-dihydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

V 400 ml 2,6-lutidínu sa rozpustí 78,0 g výslednej zlúčeniny z kroku l), pridá sa 0,70 g kyseliny p-toluénsulfónovej a reakčná zmes sa refluxuje za použitia Dean-Starkovho prístroja. Reakčná zmes sa refluxuje 22 hodín. Počas tejto doby sa odstráni rozpúšťadlo a nahradí sa čerstvým. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a na vzniknutý zvyšok sa pôsobí 300 ml 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 300 ml etylacetátu. Etylacetátový podiel sa oddelí, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku tmavočerveného oleja. Olej sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii roztokom hexánu a etylacetátu v pomere 4:1 za vzniku 64,1 g svetlohnedého oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- n) (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 64,0 g výslednej zlúčeniny z kroku m) v 350 ml tetrahydrofuránu sa pridá 200 ml 1 M roztoku diboranu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, pridá sa 150 ml 6 M roztoku kyseliny chlórovodíkovej a tetrahydrofurán sa odstráni zahustením vo vákuu. Vodný zvyšok sa privedie na zásadité pH pridaním 50% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátový podiel sa oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 85:15 za vzniku 25,5 g béžovej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 64 až 66 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- o) (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid

Do 30% roztoku 18,8 g peroxidu vodíka v 100 ml kyseliny trifluóroctovej sa pridá roztok 25,5 g výslednej zlúčeniny z kroku n) v 125 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, vleje sa do 800 ml vody a pridá sa 50% roztok hydroxidu sodného na dosiahnutie pH 10. Pridaním etylacetátu sa oddelí fáza a zmes sa 1 hodinu mieša. Organický podiel sa oddelí, suší a zahustí vo vákuu za vzniku tuhého podielu, ktorý sa nechá kryštalizovať z etanolu za vzniku 18,5 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 148 až 149 °C.

Elementárna analýza

Vypočítané: C 66,16, H 7,48, N 3,35, S 7,68

Nájdene: C 66,01, H 7,56, N 3,31, S 7,74.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,74 - 0,86 (6H, m), 1,07 - 1,39 (4H, m), 1,39 - 2,20 (4H, m), 3,83 (2H, q), 3,44 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,92 (1H, d), 6,11 (1H, s), 7,33 - 7,48 (6H, m).

Príklad 2

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxidu

Do roztoku 18,4 g výslednej zlúčeniny z kroku n) príkladu 1 v 500 ml metanolu sa pridá roztok 146,7 g oxónu (Aldrich) v 550 ml vody. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti a opatrne sa privedie na zásadité pH pridaním 50% roztoku hydroxidu sodného. Podiely sa oddelia pridaním etylacetátu a zmes sa 1 hodinu mieša. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku ružovej tuhej látky. Tento zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 65:35 za vzniku 6,7 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 174 až 175 °C.

Elementárna analýza

Vypočítané: C 63,72, H 7,21, N 3,23, S 7,39

Nájdene: C 63,81, H 7,22, N 3,19, S 7,47.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 3

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

a) (+ -)-2-amino-2-ethylhexan-1-ol

Do 450 ml bezvodého roztoku dietyléteru sa pod dusíkom pridá 22,2 g lítiumalumíniumhydridu. Po zriedení 129,0 g výslednej zlúčeniny z kroku d) príkladu 1 v 40 ml dietyléteru sa vzniknutý roztok po kvapkách pridá do reakčnej zmesi, ktorá sa následne 1 hodinu refluxuje a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Po kvapkách sa pridá 23 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a následne deionizovaná voda a vzniknutá suspenzia sa filtruje. Filtrát sa zahustí za vzniku 87,9 g bezfarebného oleja. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) (+ -)-2-butyl-2-ethylaziridín

Pod dusíkom sa zmieša 150 ml acetonitrilu a 20,0 g výslednej zlúčeniny z kroku a), reakčná zmes sa ochladí na teplotu 2 až 3 °C a po kvapkách sa pri zachovaní teploty pod 10 °C pridá 16,0 g kyseliny chlórsulfónovej (Aldrich). Chladiaci kúpeľ sa odstráni, suspenzia sa 80 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a znova sa destiluje s 50 ml vody. Po pridání 55,2 g 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a 50 ml vody sa zmes destiluje pri atmosferickom tlaku. Organický podiel sa oddelí od destilátu, suší sa nad tuhým hydroxidom draselným za vzniku 12,8 g výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

c) (+ -)-3-butyl-3-etyl-2,3-dihydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 6,5 g výslednej zlúčeniny z kroku b) v 200 ml 2,6-lutidínu sa pridá roztok 14,7 g výslednej zlúčeniny z kroku k) príkladu 1 v 50 ml 2,6-lutidínu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša, pridá sa 4,4 ml kyseliny chlorovodíkovej a vzniknutá reakčná zmes sa 17 hodín refluxuje v Dean-Starkovom prístroji. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozdelí do 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného a etylacetátu. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 7:3. Vznikne 12,0 g oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

d) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3-dihydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v krokoch n) až o) príkladu 1 za použitia výslednej zlúčeniny predchádzajúceho kroku c). Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 146 až 147 °C.

Elementárna analýza ($0,5 \text{ H}_2\text{O}$):

Vypočítané: C 64,54, H 7,35, N 3,24, S 7,40

Nájdené: C 64,76, H 7,56, N 3,28, S 7,52.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

Príklad 4

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxidu

Do roztoku 1,7 g výslednej zlúčeniny z kroku d) príkladu 3 v 100 ml metanolu sa pridá roztok 7,3 g oxónu

(Aldrich) v 100 ml vody a vzniknutá reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti. Po pridání vody a etylacetátu sa zmes mieša 1 hodinu, organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku peny. Po absorpcii na silikagél sa zvyšok čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 4:1 za vzniku 1,2 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky s teplotou topenia 172 až 174 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 63,72, H 7,21, N 3,23, S 7,39

Nájdené: C 63,79, H 7,26, N 3,18, S 7,47.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 5

Príprava (3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

a) O-(2-benzoyl-5-metoxyfenyl)dimetyltiobarbamát

Do roztoku 50,0 g 2-hydroxy-4-metoxybenzofenónu (Aldrich) v 300 ml dimetylformamidu sa pomaly pridá 8,8 g hydridu sodného (Aldrich). Po kvapkách sa pridá 43,0 g hexametylfosforamidu a vzniknutá reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Po pridání 37,0 g dimetylkarbamoylchloridu (Aldrich) sa zmes mieša cez noc pri teplote 50 °C. Reakčná zmes sa vleje do 300 ml deionizovanej vody a extrahuje sa zmesou petroléteru a chloroformu v pomere 1:4. Organický podiel sa premyje 10% roztokom hydroxidu sodného, nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustí sa za vzniku 40,0 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) S-(2-benzoyl-5-metoxyfenyl)dimetyltiokarbamát

V 500 ml tetradekánu sa uvedie do suspenzie 97,4 g vý-

slednej zlúčeniny kroku a) a vzniknutá suspenzia sa 30 minút zahrieva na teplotu 255 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa po absorpcii na silikagél reakčná zmes čistí chromatografiou pri elúcii hexánom a potom zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 7:3 za vzniku 65,0 g žltohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 95 až 97 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

c) 2-merkapto-4-metoxybenzofenón

Do roztoku 28,0 g výslednej zlúčeniny kroku b) v 800 ml zmesi metanolu s tetrahydrofuránom v pomere 1:1 sa pomaly pridá 20,0 g tuhého hydroxidu draselného. Po 4 hodinách zahrievania pod refluxom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa metylénchlorid a roztok sa extrahuje 5% roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa suší a zahustí a vzniknutý zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánom a etylacetátu v pomere 99:1. Vznikne 17,1 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

d) (R)-2-(2-amino-2-ethylhexyltio)-4-metoxybenzofenón

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku l) príkladu 1 za použitia 46,4 g výslednej zlúčeniny kroku c) a 44,6 g výslednej zlúčeniny kroku g) príkladu 1. Zahustením organického podielu vznikne 66,5 g červeného oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

e) (3R)-3-butyl-3-etyl-2,3-dihydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku m) príkladu 1 za použitia 66,5 g výslednej zlúčeniny z kroku d). Chromatografiou na silikagéli pri elúcii zmesou

hexánu a etylacetátu v pomere 9:1 vznikne 54,5 g žltého oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- f) (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku n) príkladu 1 za použitia 54,4 g výslednej zlúčeniny z kroku e). Chromatografiou na silikagéli pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 9:1 vznikne 22,8 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- g) (3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 10,4 g výslednej zlúčeniny z kroku f) v 150 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 18,6 g brómu a reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Kyselina octová sa odstráni vo vákuu, pridá sa ďalších 100 ml kyseliny a zmes sa zahustí vo vákuu. Vzniknutý zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje sa metabisulfitom sodným a 1 M roztokom hydroxidu sodného. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku hnedého oleja. Pridaním éterového roztoku kyseliny chlorovodíkovej vznikne hydrochlorid ako tuhá látka, ktorá sa filtruje, premyje sa éterom a pridá sa 1 M roztok hydroxidu sodného a etylacetát. Vznikne 8,9 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- h) (3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v kroku o) príkladu 1 za použitia 8,2 g výslednej zlúčeniny z kroku g). Chromatografiou na silikagéli pri elúcii hexánu

a etylacetátu v pomere 4:1 vznikne pena, ktorá sa rozotrie s éterom za vzniku 5,0 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 132 až 134 °C.

Elementárna analýza:

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

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,64 - 0,81 (6H, m), 0,97 - 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).

Príklad 6

Príprava (3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxidu

Do roztoku 2,4 g výslednej zlúčeniny z kroku h) príkladu 5 v 50 ml metylénchloridu sa pridá 0,90 g 57 až 86% roztoku kyseliny metachlórbenzoovej (Aldrich) v 50 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, pridá sa 100 ml 50 roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa 30 minút mieša. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí sa vo vákuu za vzniku peny, ktorá sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 9:1. Vznikne pena, ktorá sa rozotrie s éterom za vzniku 1,3 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 202 až 204 °C.

Elementárna analýza:

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

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

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 7

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7,8-diol-1,1-dioxidu

V 36 ml ľadovej kyseliny octovej a 36 ml 48% roztoku bromovodíka sa rozpustí 5,0 g výslednej zlúčeniny z kroku o) príkladu 1. Vzniknutý roztok sa 2 hodiny mieša pod refluxom, reakčná zmes sa vleje na ľadovo chladnú vodu a privedie sa pH na hodnotu 7 pridaním 50% roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa filtruje za vzniku tuhej látky, ktorá sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 3:2. Vznikne 1,6 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 117 až 118 °C.

Elementárna analýza (0,30 H₂O):

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

Nájdené: 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).

Príklad 8

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-ol-1,1-dioxidu

Chromatografiou reakčnej zmesi v príklade 7 vzniknú zmesi, ktoré sa zlúčia a znova sa čistia chromatografiou pri elúcii toluénom a zmesou toluénu a etylacetátu v pomere 95:5. Vznikne 0,29 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 155 až 156 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 65,48, H 7,24, N 3,47, S 7,95

Nájdené: 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).

Príklad 9

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-ol-1,1-dioxidu

Chromatografiou reakčných zmesí z príkladu 7 vzniknú výsledné zlúčeniny príkladov 7 a 8. Počas chromatografie v príklade 8 vznikne ďalší produkt ako 0,35 g bielej tuhej látky s teplotou topenia 165 až 166 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 65,48, H 7,24, N 3,47, S 7,95

Nájdené: C 65,32, H 7,28, N 3,49, S 8,00.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 10

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

a) O-(2-benzoyl-5-metoxyfenyl)dimetyltiokarbamát

Do roztoku 50,0 g 2-hydroxy-4-metoxybenzofenónu (Aldrich) v 300 ml dimetylformamidu sa pomaly pridá 8,8 g hydridu sodného (Aldrich). Po kvapkách sa pridá 43,0 g hexametylfosforamidu a vzniknutá reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní 37,0 g dimetylkarbamoylchloridu (Aldrich) sa zmes mieša cez noc pri teplote 50 °C. Reakčná zmes sa vleje do 300 ml deionizovanej vody a extrahuje sa zmesou petroléteru a chloroformu v pomere 1:4. Organický podiel sa premyje 10% roztokom hydroxidu sodného, nasýteným roztokom chloridu sodného a zahustí sa za vzniku 40,0 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčene.

b) S-(2-benzoyl-5-metoxyfenyl)dimetyltiokarbamát

V 500 ml tetradekánu sa uvedie do suspenzie 97,4 g výslednej zlúčeniny z kroku a) a vzniknutá suspenzia sa 30 minút zahrieva na teplotu 255 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa po absorpcii na silikagél reakčná zmes čistí chromatografiou pri elúcii hexánom a potom zmesou hexánov a etylacetátu v pomere 7:3 za vzniku 65,0 g žltohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 95 až 97 °C. Výsledky ¹H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

c) 2-merkapto-4-metoxybenzofenón

Do roztoku 28,0 g výslednej zlúčeniny z kroku b) v 800 ml zmesi metanolu s tetrahydrofuránu v pomere 1:1 sa pomaly pridá 20,0 g tuhého hydroxidu draselného. Po 4 hodinách zahrievania pod refluxom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa metylénchlorid a roztok sa extrahuje 5% roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa suší a zahustí a vzniknutý zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánov a etylacetátu v pomere 99:1. Vznikne 17,1 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ¹H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

d) Etyl-2-aminobutyrate hydrochlorid

Pri teplote 0 °C sa pod dusíkom mieša suspenzia 100 g kyseliny 2-aminomaslovej (Aldrich) v 300 ml absolútneho etanolu. Po kvapkách sa pridá 120,8 g tionylchloridu, reakčná zmes sa pri teplote 0 °C mieša cez noc a postupne sa zahreje na teplotu miestnosti. Vznikne biela suspenzia, ktorá sa 3 hodiny refluxuje, nechá sa 10 minút stáť a potom sa vleje do 600 ml ručne miešaného chladeného roztoku dietyléteru. Po filtrácii suspenzie sa vzniknutý tuhý produkt suší za vzniku 150 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ¹H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

e) Etyl-2-benzylidénaminobutyrate

Pri teplote miestnosti a pod dusíkom sa mieša roztok 149,6 g výslednej zlúčeniny z kroku d), 74,3 g síranu horečnatého a 246 ml trietylaminu v 1500 ml dichlórmétanu. Po pridání po kvapkách 94,9 g benzaldehydu (Aldrich) sa zmes mieša pri teplote miestnosti 3 hodiny, filtruje sa, zahustí a rozotrie s dietyléterom. PO filtrácii a zahustení vznikne 174 g žltého oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

f) (+ -)-etyl-2-benzylidénamino-2-etylhexanoát

Zmes 32,5 g 60% disperzie hydridu sodného v oleji a 700 ml N,N-dimetylformamidu (DMF) sa mieša pod dusíkom pri teplote miestnosti a po kvapkách sa pridá roztok 178,1 g výslednej zlúčeniny kroku e) v DMF. Po 2 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa pridá roztok 149,5 g butyljodidu v DMF, reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny a následne sa vleje na ľadovo strudenú zmes 560 ml vody, 300 ml dietyléteru a 120 g chloridu amónneho. Vzniknutý organický podiel sa suší nad uhličitanom draselným a zahustí sa za vzniku 220 g hnedého oleja výslednej zlúčeniny.

g) (+ -)-etyl-2-amino-2-etylhexanoát

Do petroléteru a 421 ml 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa rozdelí 233,0 g výslednej zlúčeniny z kroku f) a vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Vodný podiel sa dvakrát extrahuje petroléterom a ochladí sa etylacetátom v kúpeli ľadu a soli. Do zmesi sa pridá tuhý hydroxid sodný na dosiahnutie pH vodného podielu 10 a zmes sa extrahuje dvakrát etylacetátom. Zlúčené etylacetátové extrakty sa sušia nad uhličitanom draselným, zahustia sa a destilujú vo vákuu za vzniku bezfarebného oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

h) (+ -)-2-amino-2-ethylhexan-1-ol

Do 450 ml bezvodého dietyléteru sa pod dusíkom pridá 22,2 g lítiumalumíniumhydridu. Po zriedení 129,0 g výslednej zlúčeniny z kroku g) 40 ml dietyléteru sa vzniknutý roztok po kvapkách pridá do reakčnej zmesi, ktorá sa následne 1 hodinu refluxuje a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa po kvapkách 23 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a následne deionizovaná voda a vzniknutá suspenzia sa filtruje. Filtrát sa zahustí za vzniku 87,9 g bezfarebného oleja. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

i) (+ -)-2-butyl-2-ethylaziridín

Pod dusíkom sa zmieša 150 ml acetonitrilu a 20,0 g výslednej zlúčeniny z kroku h), reakčná zmes sa ochladí na teplotu 2 až 3 °C a po kvapkách sa pri zachovaní teploty pod 10 °C pridá 16,0 g kyseliny chlórsulfónovej (Aldrich). Chladiaci kúpeľ sa odstráni, suspenzia sa 80 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a znova sa destiluje s 50 ml vody. Po pridaní 55,2 g 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a 50 ml vody sa zmes destiluje pri atmosferickom tlaku. Organický podiel sa oddelí od destilátu a suší sa nad tuhým hydroxidom draselným za vzniku 12,8 g výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

j) (+ -)-3-butyl-3-ethyl-8-metoxy-5-fenyl-2,3-dihydrobenzotiazepín

Do roztoku 118,5 g výslednej zlúčeniny kroku c) v 400 ml 2,6-lutidínu sa pridá roztok 55,2 g výslednej zlúčeniny z príkladu 1, kroku i) v 100 ml 2,6-lutidínu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša, pridá sa 9,0 g kyseliny p-toluénsulfónovej a vzniknutá reakčná zmes sa 17 hodín refluxuje v Dean-Starkovom prístroji. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozdelí do 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného

a etylacetátu. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 85:15. Vznikne 124,3 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

k) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 12,3 g výslednej zlúčeniny z kroku j) v 150 ml tetrahydrofuránu sa pridá 40 ml 1 M roztoku diboranu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, pridá sa 50 ml 6 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a roztok sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa privedie na zásadité pH pridaním 50% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Etylacetátový podiel sa oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánov a potom toluénom za vzniku 4,9 g žltého oleja. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

l) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid

Do 50 ml 30% roztoku peroxidu vodíka v kyseline trifluóroctovej sa pridá roztok 4,9 g výslednej zlúčeniny z kroku k) v 50 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, vleje sa do 200 ml deionizovanej vody, a následne sa pridá tuhý hydroxid sodný na pH 14. Reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny na teplotu 45 °C a potom sa extrahuje dichlórmetánom. Organický podiel sa oddelí, suší a zahustí za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 9:1. Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 123 až 125 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 68,18, H 7,54, N 3,61, S 8,27

Nájdené: C 68,19, H 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).

Príklad 11

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxidu

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v príklade 7 za použitia 4,8 g výslednej zlúčeniny z kroku 1) príkladu 10. Chromatografiou na silikagéli pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 4:1 vznikne 1,8 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 130 až 132 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 67,53, H 7,28, N 3,75, S 8,58

Nájdené: C 67,26, H 7,21, N 3,76, S 8,65.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 12

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4,8-diol-1,1-dioxidu

V 100 ml metylénchloridu sa rozpustí 1,0 g výslednej zlúčeniny z príkladu 11, reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 0,55 g 57 až 86% roztoku kyseliny m-chlórperbenzoovej (Aldrich). Reakčná zmes sa 5 hodín mieša v ľadovom kúpeli a potom sa pridá 5% roztok hydrogénuhličitanu sodného, ktorý neutralizuje prebytok kyseliny. Organický po-

diel sa oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku zvyšku, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu za vzniku 0,68 g svetlo-žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 213 až 214 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 64,76, H 6,99, N 3,60, S 8,23

Nájdené: C 64,86, H 7,03, N 3,63, S 8,31.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 13

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metyl-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

a) 3-metylfenylbenzoát

Do miešaného roztoku 25,0 g m-krezolu (Aldrich) a 27,2 g trietylamínu (Aldrich) v 500 ml éteru sa po kvapkách pridá roztok 32,5 g benzoylchloridu (Aldrich) v 200 ml éteru. Vzniknutá reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, filtruje sa a éterový filtrát sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou. Po sušení nad síranom sodným sa éterový podiel oddelí, suší sa a zahustí vo vákuu za vzniku 104,0 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky s teplotou topenia 45 až 47 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) 2-hydroxy-4-metylbenzofenón

Pri teplote 70 °C sa rozohreje 48 g výslednej zlúčeniny z kroku a) a po častiach sa pridá 30,2 g chloridu hlinitého. Vzniknutá reakčná zmes sa 5 minút zahrieva na teplotu 200 °C, ochladí sa na teplotu miestnosti a vzniknutá tuhá látka

sa rozdrví na prášok, ktorý sa pomaly pridá do zmesi 800 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a ľadu. Zmes sa extrahuje éterom, éter sa premyje vodou a éterové podiely sa oddelia. Po sušení a zahustení vznikne zvyšok, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii toluénom za vzniku 39 g žltého oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

c) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metyl-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v častiach a) až l) príkladu 10 za použitia výslednej zlúčeniny z kroku b) tohto príkladu. Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 121 až 122 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 71,12, H 7,87, N 3,77, S 8,63

Nájdené: C 71,23, H 7,94, N 3,67, S 8,74.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 14

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxidu

a) (+ -)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3-dihydro-8-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 30,2 g výslednej zlúčeniny z kroku g) z príkladu 5 (racemát) v 300 ml benzénu sa priamo pridá 16,9 g 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinónu. Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva a mieša pod refluxom, ochladí sa na teplotu miestnosti, pridá sa 200 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a zmes sa 30 minút mieša. Organické podiely sa oddeľia, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného a 1

M roztokom hydroxidu sodného. Benzénový podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku oleja. Tento zvyšok sa rozpustí v hexáne, filtruje sa a zahustí za vzniku 25,8 g červeného oleja. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- b) (+ -)-3-butyl-7-karbaldehyd-3-etyl-2,3-dihydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín

Do roztoku 25,8 g výsledného produktu z kroku a) v 500 ml hexánu chladeného v kúpeli ľadu sa pridá 49,0 ml 1,6 M roztoku n-butyllítia. Reakčná zmes sa 25 minút mieša, pridá sa 9,0 g 4-formylmorfolínu a ľadový kúpeľ sa odstráni. Reakčná zmes sa 2,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti, reakcia sa skončí pridaním 250 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho a zmes sa 60 minút mieša. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku 26,9 g červeného oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 85:15 za vzniku 13,9 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- c) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd

Do roztoku 19,0 g výsledného produktu z kroku b) v 250 ml benzénu sa pridá 9,3 g etylénglykolu a 1,3 g pyridínium-p-toluénsulfonátu. Vzniknutá reakčná zmes sa refluxuje v Dean-Starkovom prístroji 17 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa na zmes pôsobí 15 minút 150 ml vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku 19,7 g hustého žltlooranžového oleja. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú dioxalánovému derivátu výslednej zlúčeniny. Po pôsobení hydridom boritým a následným postupom uvedeným v kroku n) príkladu 1 vznikne 3,5 g oranžového oleja výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

- d) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxid

Po rozpustení 3,5 g výslednej zlúčeniny z kroku c) v 60 ml zmesi t-butanolu a tetrahydrofuránu v pomere 1:4 sa do roztoku pridá 3,4 g N-metylmorfolín-N-oxidu a následne 5,0 ml 2,5% roztoku oxidu osmičelého v 2-metyl-2-propanole. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, zriedi sa 250 ml etylacetátu a organický podiel sa oddelí. Po jeho premytí dvakrát 150 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného sa organický podiel oddelí a suší. Po zahustení vznikne olej, ktorý sa rozotrie s dietyléterom za vzniku 3,10 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 127 až 128 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 66,48, H 7,03, N 3,37, S 7,72

Nájdene: C 66,26, H 7,04, N 3,30, S 7,82.

¹H NMR (DMSO-d₆) 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).

Príklad 15

Príprava (+ -)-trans-2-((3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-yl)metoxy)-etanol-S,S-dioxidu

Chromatografiou výslednej zlúčeniny z kroku c) príkladu 14 vznikne 2,3 g zodpovedajúceho sulfidu ako oleja. Výsledky ¹H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine. Tento olej sa spracuje podľa postupu uvedeného v kroku o) príkladu 1 za vzniku 0,65 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 83 až 85 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 65,05, H 7,64, N 3,03, S 6,95

Nájdene: C 64,82, H 7,72, N 2,99, S 6,91.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

Príklad 16

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-hydroxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxidu

Do 20 ml ľadovej kyseliny octovej a 20 ml 48% roztoku bromovodíka sa pridá 2,0 g výslednej zlúčeniny z kroku d) príkladu 14. Vzniknutá reakčná zmes sa 24 hodín zahrieva na teplotu 150 °C, zahustí sa vo vákuu a rozdelí sa do dietyléteru a 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku 0,85 g žltohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 158 až 159 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 65,81, H 6,78, N 3,49, S 7,99

Nájdene: C 65,63, H 7,04, N 3,32, S 7,74.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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), 11,33 (1H, široký s).

Príklad 17

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-tiol-1,1-dioxidu

Výsledná zlúčenina z príkladu 11 sa spracuje podľa postupu uvedeného v častiach i) až k) príkladu 1. Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 108 až 110 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 64,75, H 6,99, N 3,60, S 16,46

Nájdené: C 64,83, H 7,03, N 3,56, S 16,54.

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, široký s), 6,40 (1H, d), 7,26 - 7,40 (6H, m), 7,90 (1H, s).

Príklad 18

Príprava 1,1-dioxidu kyseliny (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-sulfónovej

V 13 ml DMSO sa rozpustí 5,3 g výslednej zlúčeniny z príkladu 17 a potom sa pridá 0,3 ml vody a 0,2 ml 48% roztoku bromovodíka. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 120 °C a počas 4 hodín sa odoberá destilát. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes zriedi 1 M roztokom hydroxidu sodného a filtruje sa skleneným lievikom so sintrom. Filtrát sa okyslí pridaním 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, tuhý podiel sa oddelí filtráciou a suší sa za vzniku 1,6 g béžovej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia vyššou než 295 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 57,64, H 6,22, N 3,20, S 14,65

Nájdené: C 57,48, H 6,19, N 3,25, S 14,73.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,82 - 0,95 (6H, m), 1,32 - 2,06 (8H, m), 2,54 (1H, d), 3,93 (2H, q), 4,70 (1H, široký s), 6,23 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,60 (6H, široký s), 7,84 (1H, d), 8,30 (1H, s).

Príklad 19

Príprava (7R,9R)-7-butyl-7-etyl-6,7,8,9-tetrahydro-9-fenyl-1,3-dioxolo(4,5-H)(1,4)-benzotiazepín-5,5-dioxidu

V 5 ml DMF sa rozpustí 0,74 g výsledného produktu príkladu 7. Po pridaní 0,50 g uhličitanu draselného a 0,47 g

brómchlóretánu sa vzniknutá reakčná zmes 2 hodiny mieša pri teplote 110 °C. Reakčná zmes sa filtruje cez celit, premyje sa etylacetátom a filtrát sa suší a zahustí za vzniku oleja. Chromatografiou na silikagéli pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 1:1 vznikne 0,68 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 71 až 73 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 65,81, H 6,78, N 3,49, S 7,99

Nájdené: C 65,89, H 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).

Príklad 20

Príprava (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8,9-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxidu

a) 2-hydroxy-3,4-metoxybenzaldehyd

Do ľadovo studeného roztoku 22,1 g benzoylchloridu a 25,0 g 1,2,3-trimetoxybenzénu v 250 ml 1,2-dichlóretánu sa pridá 21,8 g chloridu hlinitého. Vzniknutá reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote 0 až 5 °C a potom sa zahrieva 2 hodiny pod refluxom. Zmes sa vleje do 100 ml zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, mieša sa 30 minút a extrahuje sa dietyléterom. Organický podiel sa oddelí, suší sa a zahustí za vzniku 23,0 g tuhej látky, ktorá sa po absorpcii na silikagél čistí chromatografiou pri elúcii zmesou toluénu a etylacetátu v pomere 9:1 za vzniku 18,0 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 127 až 128 °C. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8,9-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid

Výsledná zlúčenina z kroku a) sa spracuje podľa postupu

uvedeného v častiach a) až l) príkladu 10. Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 142 až 144 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 66,16, H 7,48, N 3,35, S 7,68

Nájdene: C 66,03, H 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).

Príklad 21

Príprava (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxidu

a) 2-hydroxy-4,5-dimetoxy-4'-fluórbenzofenón

Do roztoku 16,8 ml 4-fluórbenzoylchloridu v 200 ml benzénu sa pridá 142 ml 1,0 M roztoku chloridu boritého v dichlórmétáne. Po pridaní roztoku 20,0 g 3,4-dimetoxyfenolu v 100 ml benzénu sa vzniknutá reakčná zmes 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, vleje sa na ľadovo studenú vodu a 15 minút sa mieša. Po pridaní 500 ml 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa zmes 17 hodín mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa extrahuje etylacetátom, etylacetát sa oddelí, zahustí sa a suší za vzniku 41,7 g oranžovej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Výsledky ^1H NMR zodpovedajú výslednej zlúčenine.

b) (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid

Výsledná zlúčenina z kroku a) sa spracuje podľa postupu uvedeného v častiach a) až o) príkladu 1 a v príklade 2. Vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 170 až 171 °C.

Elementárna analýza:

Vypočítané: C 61,18, H 6,70, N 3,10, S 7,10

Nájdene: C 61,28, H 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), 7,69 (1H, s).

Príklady 22 až 54

Všetky nasledujúce príklady boli pripravené spôsobom analogickým s príkladom 1, niektorým z ďalších v príkladoch definovaných spôsobov alebo odborníkom v danej oblasti techniky známymi chemickými postupmi. Vo všetkých prípadoch zodpovedali výsledky ^1H NMR a elementárne analýzy navrhovanej štruktúre.

22) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-metanol-S,S-dioxid, teplota topenia 122 až 123 °C

23) (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-7-nitro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid 0,40 hydrát, teplota topenia 122 až 123 °C

24) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-7-(metoxymetyl)-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 118 až 119 °C

25) (+ -)-trans-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-ol-1,1-dioxid 0,40 hydrát, teplota topenia 137 až 138 °C

26) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8,9-trimetoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 169 až 170 °C

- 27) (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7,8-diyl-diacetát-1,1-dioxid, teplota topenia 79 až 81 °C
- 28) (8R,10R)-8-butyl-8-ethyl-2,3,7,8,9,10-hexahydro-10-1,4-dioxono(2,3-H)(1,4)-benzotiazepín-6,6-dioxid, teplota topenia 82 °C
- 29) (3R,5R)-3-butyl-7,8-dietoxy-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid 0,20 hydrát, teplota topenia 110 až 111 °C
- 30) (+ -)-trans-3-butyl-8-etoxy-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 45 až 54 °C
- 31) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-(metyltio)-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid hydrochlorid, teplota topenia 194 až 197 °C
- 32) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid hydrochlorid, teplota topenia 178 až 181 °C
- 33) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-karbaldehyd-1,1-dioxid, teplota topenia 165 až 170 °C
- 34) 3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-yl-asparagan,
- 35) 3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 163 až 164 °C
- 36) 3,3-diethyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxo-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 101 až 103 °C

- 37) 3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxý-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 132 až 133 °C
- 38) 3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4,8-diol-1,1-dioxid, teplota topenia 225 až 227 °C
- 39) (RS)-3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-hydroxy-7,8-dimetoxý-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 205 až 206 °C
- 40) (+ -)-trans-3-butyl-8-etoxý-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid, teplota topenia 149 až 150 °C
- 41) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxý-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid, teplota topenia 109 až 115 °C
- 42) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8,9-trimetoxý-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid, teplota topenia 84 až 96 °C
- 43) (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4,7,8-triol-1,1-dioxid, teplota topenia 215 až 220 °C
- 44) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4,7,8-trimetoxý-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid, teplota topenia 169 až 187 °C
- 45) (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxý-1,4-benzotiazepín-4-yl-acetát-S,S-dioxid, teplota topenia 154 až 156 °C
- 46) 3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-ol-1,1-dioxid, teplota topenia 177 až 178 °C

- 47) 3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,
- 48) 3,3-dibutyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,
- 49) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénsulfát, teplota topenia 196,5 až 200 °C
- 50) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénfosfát,
- 51) 3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénsulfát,
- 52) 3,3-dietyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-dihydrogénfosfát,
- 53) (+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-asparagan.

Biologické merania

Inhibícia absorpcie žlčovej kyseliny *in vivo*

Inhibícia črevnej absorpcie žlčovej kyseliny sekvestrantami žlčovej kyseliny alebo chirurgicky čiastočným črevným bypasom je účinným spôsobom na zníženie koncentrácie LDL-cholesterolu v plazme. Iný prístup používa na zníženie absorpcie žlčovej kyseliny inhibíciu aktívneho črevného transportného systému absorpcie žlčovej kyseliny. Bolo ukázané, že táto inhibícia, meraná fekálnym vylučovaním žlčových kyselín, má za následok hypocholesterolemickú aktivitu¹.

(¹) Lewis, M. C.; Brieady, L. E.; and Root, C. Effects of 2164U90 on Ileal Bile Acid Absorption and Serum Choleste-

rol in Rats and Mice. J. Lipid, Research., 1995, 36, 1098 až 1105.

Fekálne vylučovanie žlčových kyselín

Samci krýs Sprague-Dawley s hmotnosťou 220 až 260 g boli umiestnené jednotlivo v klietkach a kŕmené normálnou stravou. Krysy boli rozdelené do 6 skupín po 10 až 12 krýs v skupine. Krysám boli dávkované žalúdočnou sondou (1 ml/100 g telesnej hmotnosti) testované zlúčeniny vo forme suspenzie v 0,5% metylcelulóze v 9:00 a 15:30 hodín po dobu dvoch dní. Kontrolná skupina dostávala 0,5% metylcelulózu. Druhý deň dve hodiny po rannej dávke bolo krysám orálne podané stopové množstvo (1,3 nmol) 23,25-⁷⁵-Se-aurín homocholovej kyseliny (⁷⁵SeHCAT) v 1,0 ml fyziologického roztoku. ⁷⁵SeHCAT, syntetický analóg žlčovej kyseliny, vyžarujúci gama žiarenie, ktorý je absorbovaný črevným systémom absorpcie žlčových kyselín podobne ako kyselina taurocholová, bol klinicky používaný ako meradlo črevnej absorpcie žlčových kyselín^{1,2}. Výkaly boli zhromažďované v priebehu 24 hodín po podaní ⁷⁵SeHCAT. Fekálny obsah ⁷⁵SeHCAT bol určovaný pomocou gama čítača Packard-Gamma 5000. Výsledné údaje sú uvedené v tabuľke 1, ako % inhibície ⁷⁵SeHCAT.

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

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

Tabuľka 1 (% inhibície $^{75}\text{SeHCAT}$)

Zlúčenina z príkladu	Dávka (mg/kg)		
	1,0	0,3	0,1
1		51	54
7		65	72
9		80	70
10		53	33
11		72	71
14	56	41	
16	44	34	
18	39	12	
24	49	24	
45	26	6	

V porovnaní so zlúčeninami podľa vynálezu spôsobovali zlúčeniny z medzinárodnej patentovej prihlášky WO 93/16055 v tomto teste pri koncentrácii 1,0 mg/kg 9% inhibíciu $^{75}\text{SeHCAT}$.

Príklady farmaceutických prostriedkov

V nasledujúcich príkladoch môže byť aktívnou zlúčeninou akákoľvek zlúčenina vzorca I a/alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo fyziologicky funkčný derivát. Aktívnou zlúčeninou je s výhodou (3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid alebo jedna zo zlúčenín príkladu 2 až 53.

i) Zloženie tabliet

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 stlačením.

Prostriedok A

	mg/tabletu	mg/tabletu
a) aktívna zložka	250	250
b) laktóza B.P.	210	26
c) glykolát sodného 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) glykolát sodného škrobu	20	12
e) povidón B.P.	15	9
f) stearan horečnatý	5	3
	500	500

Prostriedok C

	mg/tabletu
aktívna zložka	100
laktóza	200
škrob	50
povidón	5
stearan horečnatý	4
	359

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

Prostriedok D

	mg/tabletu
aktívna zložka	250
stearan horečnatý	4
predželatinizovaný škrob NF15	146
	400

Prostriedok E

	mg/tabletu
aktívna zložka	250
stearan horečnatý	5
laktóza	145
Avicel	100
	500

Prostriedok F

	mg/tabletu
a) aktívna zložka	500
b) hydroxypropylmetyl- celulóza (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, následnou prídavkom stearanu horečnatého a stlačením.

Prostriedok G (enterosolventná tableta)

Enterosolventné tablety prostriedku C je možné pripraviť poťahovaním tabliet vhodnými polymérmi, 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 zahŕňať 10 % (hmotnostných na množstvo použitého polyméru) plastifikátora, aby sa zabránilo praskaniu povleku počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahŕňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

Prostriedok H (enterosolventná tableta s riadeným uvoľňovaním)

Enterosolventné tablety prostriedku F je možné pripraviť poťahovaním tabliet vhodnými polymérmi, ako je ftalát acetátu celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxy-

propylmetylcelulózy 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 potahu počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahŕňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

ii) Prostriedky v kapsulách

Prostriedok A

Kapsuly môžu byť pripravené miešaním 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) glykolát sodného 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 4000 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 v kapsulách s riadeným uvoľňovaním môže byť pripravený extrudovaním zmiešaných zložiek a) až c) za použitia extrudéra, potom zaguľatením a sušením extrudátu. Usušené guľôčky sa poťahujú povlakom, ktorý riadi uvoľňovanie d) a plní sa do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl.

Prostriedok F (enterosolventné kapsuly)

	mg/kapsulu
a) aktívna zložka	250
b) mikrokryštalická celulóza	125
c) laktóza BP	125
d) acetát ftalát celulózy	50
e) dietylftalát	5
	555

Prostriedok v enterosolventných kapsulách môže byť pripravený extrudovaním zmiešaných zložiek a) až c) za použitia extrudéra, potom zaguľatením a sušením extrudéra. Usušené guľôčky sa poťahujú enterickým povlakom d) s obsahom zmäkčovadla e) a plnia sa do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl.

Prostriedok G (enterosolventné kapsuly s riadeným uvoľňovaním)

Enterosolventné kapsuly prostriedku E môžu byť pripravené poťahovaním guľôčok s riadeným uvoľňovaním 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 3Eudragitu L by tieto polyméry mali tiež zahŕňať 10 % (hmotnostných na množstvo použitého polyméru) plastifikátora, aby sa zabránilo praskaniu povlaku počas podávania alebo skladovania. Vhodné plastifikátory zahŕňujú dietylftalát, tributylcitrát a triacetín.

iii) Prostriedok pre intravenóznú injekciu

aktívna zložka	0,200 g
sterilný apyrogénny fosfátový	
pufer (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 filtruje sa sterilným mikroporéznym filtrom do sterilných 10 ml sklenených fľaštičiek (typ 1), ktoré sa uzavru sterilnými uzávermi a krytkami.

iv) Prostriedok pre intramuskulárnu injekciu

aktívna zložka	0,20 g
benzylalkohol	0,10 g
glykofurol 75	1,45 g
voda pre injekcie	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 uzatvára 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
ochucovacie 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 (Whitepsol H15-Dynamit NoBel)	1770
	2020

Jedna pätina tuku Whitepsol H15 sa roztaví v panve s parným plášťom pri maximálnej teplote 45 °C. Aktívna zložka sa preoseje sitom 200 lm a pridá sa do roztaveného základu za miešania Silversonovým miešadlom s rezacou hlavou, pokiaľ nie je dosiahnutá hladká disperzia. S udržovaním teploty 45 °C sa za stáleho miešania pridá k suspenzii zvyšný tuk. Suspenzia sa potom pretlačí nerezovým sitom 250 lm a za stáleho miešania sa nechá ochladiť na 40 °C. Pri teplote 38 až 40 °C sa podiely zmiešajú a s hmotnosťou 2,02 g sa plnia do vhodných plastických foriem a čapíky sa nechajú vychlaďiť na teplotu miestnosti.

vii) Pesar

	mg/pesar
aktívna zložka (63 lm)	250
bezvodá dextróza	380
zemiakový škrob	363
stearan horečnatý	7
	1000

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

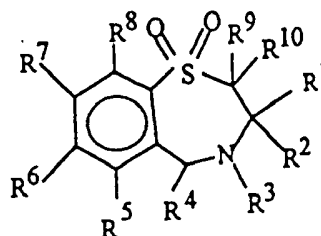
viii) Transdermálny prostriedok

aktívna zložka	200 mg
alkohol USP	0,1 ml
hydroxyetylcelulóza	

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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I:



(I)

kde

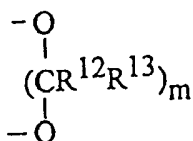
R¹ je C₁₋₆alkylová skupina s priamym reťazcom,R² je C₁₋₆alkylová skupina s priamym reťazcom,R³ je atóm vodíka alebo skupina OR¹¹, v ktorej R¹¹ je atóm vodíka, prípadne substituovaná C₁₋₆alkylová alebo C₁₋₆alkylkarbonylová skupina,R⁴ je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,

R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R¹⁵-acetylid, OR¹⁵, prípadne substituovaný C₁₋₆alkyl, COR¹⁵, CH(OH)R¹⁵, S(O)_nR¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, NHCN, CH₂OR¹⁵, CHO, (CH₂)_pCN, CONR¹²R¹³, (CH₂)_pCO₂R¹⁵, (CH₂)_pNR¹²R¹³, CO₂R¹⁵, NHCOCF₃, NHSO₂R¹⁵, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ a O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴ kde

p je celé číslo od 1 do 4,

n je celé číslo od 0 do 3 a

R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne substituované C₁₋₆alkylové skupiny alebo

R⁶ a R⁷ sú spojené za vytvorenia skupiny

kde

R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2

a

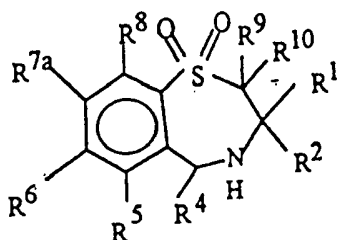
R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom

vodíka alebo C_{1-6} alkylom

za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,

a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1 vzorca II



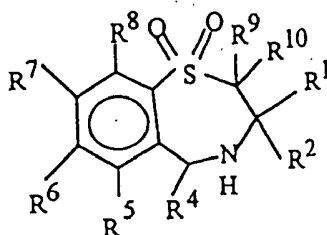
(II)

kde R^1 až R^{10} sú definované vyššie a

R^{7a} je zvolený zo skupiny halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, kde n , p a R^{12} až R^{15} majú rovnaký význam, ako je uvedené vyššie,

a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1 vzorca III

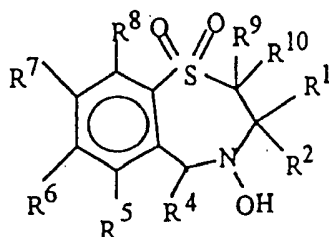


(III)

kde

R^1 až R^{10} sú definované v nároku 1,
a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

4. Zlúčeniny podľa nároku 1 vzorca IV

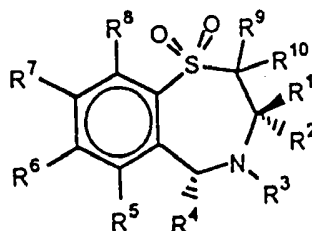


(IV)

kde

R^1 až R^{10} sú definované v nároku 1,
a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1 vzorca IVa



(IVa)

kde

R^1 až R^{10} sú definované v nároku 1,
a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde

- R^1 znamená C_{1-6} alkylovú skupinu s priamym reťazcom,
- R^2 znamená C_{1-6} alkylovú skupinu s priamym reťazcom,
- R^3 znamená atóm vodíka alebo hydroxyl,
- R^4 znamená nesubstituovaný fenyl,
- R^5 znamená atóm vodíka,
- R^9 a R^{10} sú oba atómy vodíka, a buď
- R^7 je zvolený zo skupiny halogén, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, $-S(O)_nR^{15}$,

-OC(O)R¹⁵, a CH₂OR¹⁵, kde R¹⁵ je atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl a R⁶ a R⁸ sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a skupín, uvedených v definícii skupiny R⁷ alebo R⁸ je atóm vodíka a R⁶ a R⁷ sú spojené za vytvorenia skupiny -O-(CH₂)_m-O-, kde m je 1 alebo 2, a ich soli, solváty a fyziologicky účinné deriváty.

7. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde obe skupiny R⁶ a R⁷ znamenajú metoxyskupinu.

8. Zlúčenina, zvolená zo skupiny:

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-7-bróm-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7,8-diol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-4,8-diol,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-2-((3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-yl)metoxy)etanol-S,S-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-hydroxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-karbaldehyd-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-tiol-1,1-dioxid,

1,1-dioxid kyseliny (+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-sulfónovej,

(7R,9R)-7-butyl-7-ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-9-fenyl-1,3-dioxolo(4,5-H)-(1,4)-benzotiazepín-5,5-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8,9-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepín-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7-metanol-S,S-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-7-nitro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-7-(metoxymetil)-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-7,8-diyl-diacetát-1,1-dioxid,

(8R,10R)-8-butyl-8-ethyl-2,3,7,8,9,10-hexahydro-10-1,4-dioxono(2,3-H)(1,4)-benzotiazepín-6,6-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-7,8-dietoxi-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-8-etoxi-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid hydrochlorid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-8-karbaldehyd-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-5-(4-fluórfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-metoxi-5-fenyl-1,4-benzotiazepín-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4,8-diol-1,1-dioxid,

(RS)-3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-hydroxy-7,8-dimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-8-etoxy-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-8-izopropoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8,9-trimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4-ol-1,1-dioxid,

(3R,5R)-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-4,7,8-triol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-4,7,8-trimetoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepin-4-yl-acetát-S,S-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7-metoxy-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

3,3-dibutyl-2,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-ol-1,1-dioxid,

(+ -)-trans-3-butyl-3-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénsulfát,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénfosfát,

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-hydrogénsulfát,

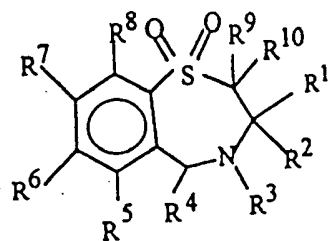
3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-dihydrogénfosfát,

(+ -)-trans-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-asparagan a

3,3-diethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,1-dioxo-5-fenyl-1,4-benzotiazepin-8-yl-asparagan.

9. Zlúčenina podľa nároku 8, ktorou je (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimetoxy-1,4-benzotiazepin-1,1-dioxid, alebo jeho soľ, solvát alebo fyziologicky účinný derivát.

10. Spôsob liečenia klinických stavov u cicavcov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny, ktorý zahrnuje podávanie účinného množstva inhibítora žlčovej kyseliny zlúčeniny vzorca I

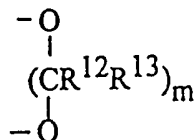


(I)

kde

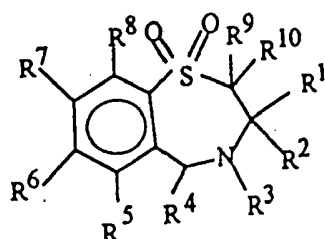
- R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^3 je atóm vodíka alebo skupina OR^{11} , v ktorej R^{11} je atóm vodíka, prípadne substituovaná C_{1-6} alkylová alebo C_{1-6} alkylkarbonylová skupina,

R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,
 R^5 , R^6 , R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ kde
 p je celé číslo od 1 do 4,
 n je celé číslo od 0 do 3 a
 R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne substituované C_{1-6} alkylové skupiny alebo
 R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny



kde
 R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2
a
 R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom vodíka alebo C_{1-6} alkylom
za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,
a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty.

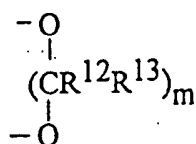
11. Spôsob liečenia hyperlipemických stavov u cicavcov, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny na liečenie hyperlipemických stavov vzorca I



(I)

kde

- R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^3 je atóm vodíka alebo skupina OR^{11} , v ktorej R^{11} je atóm vodíka, prípadne substituovaná C_{1-6} alkylová alebo C_{1-6} alkylkarbonylová skupina,
 R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,
 R^5, R^6, R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ kde
 p je celé číslo od 1 do 4,
 n je celé číslo od 0 do 3 a
 R^{12}, R^{13}, R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne substituované C_{1-6} alkylové skupiny alebo
 R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny



kde

R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2
a

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom vodíka alebo C_{1-6} alkylom

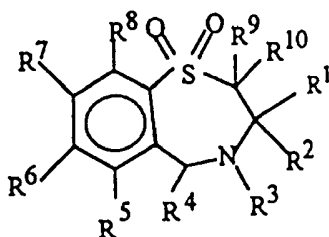
za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,

a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty.

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hyperlipemickým stavom je ateroskleróza.

13. Spôsob podľa nároku 11 alebo 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podávanie zlúčeniny vzorca I, kde obe skupiny R^6 a R^7 znamenajú $-OCH_3$.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu vzorca I



(I)

kde

- R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
- R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
- R^3 je atóm vodíka alebo skupina OR^{11} , v ktorej R^{11} je atóm vodíka, prípadne substituovaná C_{1-6} alkylová alebo C_{1-6} alkylkarbonylová skupina,
- R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,
- R^5 , R^6 , R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$,

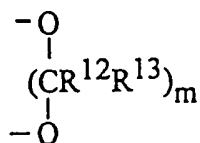
$O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ kde

p je celé číslo od 1 do 4,

n je celé číslo od 0 do 3 a

R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne susbtituované C_{1-6} alkylové skupiny alebo

R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny



kde

R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2 a

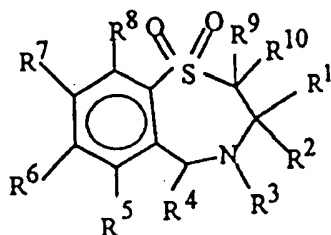
R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom vodíka alebo C_{1-6} alkylom

za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,

a ich soli, solváty alebo fyziologicky účinné deriváty, aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič a prípadne jeden alebo viac ďalších fyziologicky účinných prostriedkov.

15. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu vzorca I, kde obe skupiny R^6 a R^7 znamenajú $-OCH_3$.

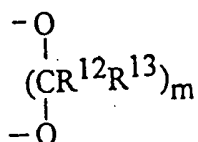
16. Spôsob výroby zlúčeniny vzorca I



(I)

kde

- R^1 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^2 je C_{1-6} alkylová skupina s priamym reťazcom,
 R^3 je atóm vodíka alebo skupina OR^{11} , v ktorej R^{11} je atóm vodíka, prípadne substituovaná C_{1-6} alkylová alebo C_{1-6} alkylkarbonylová skupina,
 R^4 je pyridyl alebo prípadne substituovaný fenyl,
 R^5, R^6, R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne, zvolené vždy zo skupiny vodík, halogén, kyano, R^{15} -acetylid, OR^{15} , prípadne substituovaný C_{1-6} alkyl, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ a $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ kde
 p je celé číslo od 1 do 4,
 n je celé číslo od 0 do 3 a
 R^{12}, R^{13}, R^{14} a R^{15} sú nezávisle zvolené z atómu vodíka a prípadne substituované C_{1-6} alkylové skupiny alebo
 R^6 a R^7 sú spojené za vytvorenia skupiny



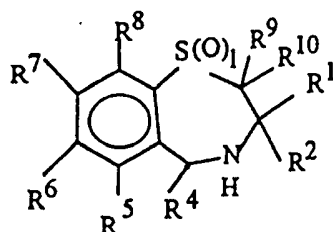
kde

R^{12} a R^{13} sú ako je definované vyššie a m je 1 alebo 2
a

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý z nich je atómom vodíka alebo C_{1-6} alkylom,
za predpokladu, že ak R^3 je atóm vodíka, buď R^7 nie je atóm vodíka alebo aspoň dve zo skupín R^5, R^6, R^7 a R^8 nie sú atómy vodíka,
a ich soli, solvátov alebo fyziologicky účinných derivátov,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje

a) ak R^3 je atóm vodíka, oxidáciu zlúčeniny vzorca V



(V)

kde

R^1 až R^{10} sú definované vyššie a $I = 0$ alebo 1 ,

b) ak R^3 je skupina OH, oxidáciu zlúčeniny vzorca I, kde R^3 je atóm vodíka a prípadne

c) rozdelenie takto získanej zmesi izomérov a/alebo premenu takto vytvorenej zlúčeniny I na zodpovedajúcu soľ, solvát alebo jej fyziologicky účinný derivát.

17. Zlúčenina vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo jej fyziologicky účinný derivát na použitie v lekárstve.

18. Zlúčenina vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, solvát alebo jej fyziologicky účinný derivát na použitie pri prevencii a liečení klinických stavov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny.

19. Použitie zlúčeniny vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 9 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, solvátu alebo jej fyziologicky účinného derivátu na použitie pri prevencii a liečení klinických stavov, pre ktoré je indikovaný inhibítor absorpcie žlčovej kyseliny.