SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 22.03.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/218 498

(32) Dátum priority: 25.03.94

(33) Krajina priority: US

(40) Dátum zverejnenia: 07.05.97

(86) Číslo PCT: PCT/US95/03196, 22.03.95

(21) Číslo dokumentu:

1197-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

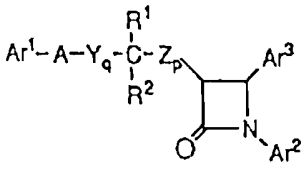
C 07D 205/08,
C 07C 229/34,
A 61K 31/395

(71) Prihlasovateľ: SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Kirkup Michael P., Lawrenceville, NJ, US;
Dugar Sundeep, Bridgewater, NJ, US;
Shankar Banderpalle B., Somerville, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované azetidinóny použiteľné ako látky, ktoré znižujú obsah cholesteru**

(57) Anotácia:
Opísané sú substituované azetidinóny, ktoré znižujú obsah cholesterolu, vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde Ar^1 je R^3 - substituovaný aryl, Ar^2 je R^4 - substituovaný aryl, Ar^3 je R^5 - substituovaný aryl, Y a Z sú nezávisle $-CH_2-$, -CH(nižší alkyl) alebo -C(nižší dialkyl)-, A je -0-, -S-, $-S(0)_2-$, R^1 je $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ alebo $-O(CO)NR^6R^7$, R^2 je vodík, nižší alkyl a aryl, alebo R^1 a R^2 sa spoločne = 0, q je 1, 2 alebo 3, p je 0, 1, 2, 3 alebo 4, R^5 sú 1-3substituenty, nezávisle vybrané z $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-nižší alkyl, $-NR^6SO_2$-aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-aryl, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, o-halogén, m-halogén, o-nižší alkyl, m-nižší alkyl, -(nižší alkylén)-$COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$, R^3 a R^4 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané z R^5, vodíka, p-nižšieho alkylu, arylu, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogénu, R^6, R^7 a R^8 sú vodík, nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl a R^9 je nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl, farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú, a kombinácie substituovaného azetidinónu a inhibítora biosyntézy cholesterolu na liečbu a prevenciu artérioskleródy, intermediáty a metódy prípravy týchto intermediátov.



(I)

Substituované azetidinóny použiteľné ako látky, ktoré znižujú obsah cholesterolu

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka substituovaných azetidinónov, ktoré sa používajú ako látky, ktoré znižujú obsah cholesterolu, na liečbu a prevenciu artérioskleróza a tiež sa týka kombinácie substituovaných azetidinónov podľa tohto vynálezu s inhibítormi biosyntézy cholesterolu na liečbu a prevenciu artérioskleróza. Týka sa tiež farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú tieto azetidinóny a ich kombinácie, spôsobu prípravy intermediátov, ktoré sa používajú pri syntéze uvedných azetidinónov a tiež nových intermediátov, ktoré sa pripravujú týmto spôsobom.

Doterajší stav techniky

Artériosklerotické koronárne choroby srdca predstavujú hlavnú príčinu úmrtí a kardiovaskulárnej chorobnosti v západnom svete. Rizikové faktory artériosklerotickej koronárnej choroby srdca zahŕňajú hypertenziu, diabetes mellitus, vrodené dispozície, mužské pohlavie, fajčenie cigariet a sérum cholesterol. Celkové hodnoty cholesterolu v prebytku 225 až 250 mg/dl sa spájajú s významným rastom rizika.

Cholesteryl estery sú hlavnou zložkou artériosklerotických poranení a hlavnou zásobnou formou cholesterolu v bunkách arteriálnych stien. Tvorba cholesteryl esterov je tiež kľúčovým krokom pri vstrebávaní cholesterolu z potravy v črevách.

Niekoľko azetidinónových zlúčenín bolo opísaných, že sú užitočné na znižovanie cholesterolu a/alebo na inhibíciu tvorby poranení, ktoré obsahujú cholesterol v arteriálnych stenách cicavcov. US patent č. 4,983,597 opisuje N-sulfonyl-2-azetidinóny ako látky znižujúce obsah cholesterolu a Ram a kol. v Indian J. Chem. Sect. B,29B, 12 (1990), str. 1134-7, opisuje 4-(2-oxoazetidín-4-yl)fenoxyalkanoáty ako látky, ktoré znižujú obsah tuku. Európska patentová publikácia č. 264,231 opisuje1-substituované-4-fenyl-3-(2-oxoalkylidén)-2-azetidinóny ako inhibítory agregácie krvných doštičiek.

Európsky patent č. 199,630 a európska patentová prihláška č. 337,549 opisuje ako inhibítory elastázy substituované azetidinóny, ktoré sú užitočné pri liečení zápalových stavov, ktoré vedú k deštrukcii tkaniva a sú spájané s rôznymi chorobnými stavmi, napr. artériosklerózou. WO93/02048 opisuje substituované β-laktámy, ktoré sú použiteľné ako látky, ktoré znižujú obsah cholesterolu.

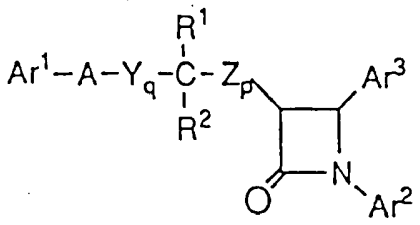
Okrem regulácie cholesterolu z potravy, regulácia homeostázy cholesterolu v celom tele ľudí a zvierat zahŕňa moduláciu biosyntézy cholesterolu, biosyntézu žlčových kyselín a katabolizmus lipoproteínov z plazmy, obsahujúcich cholesterol. Pečeň je hlavným orgánom, ktorý je zodpovedný za biosyntézu cholesterolu a jeho katabolizmus a z týchto dôvodov je hlavným určovateľom hodnôt cholesterolu v plazme. Pečeň je miestom syntézy a sekrécie lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), ktoré sa následne metabolizujú na lipoproteín s nízkou hustotou (LDL). LDL sú prevládajúce lipoproteíny, ktoré nesú cholesterol v plazme a vzrast ich koncentrácie je vo vzťahu s rastom hepatitického lipoproteínu.

Keď sa vstrebávanie cholesterolu v črevách zníži, znamená to, že sa menej cholesterolu dopravuje do pečene. Dôsledkom tejto akcie je pokles produkcie hepatitického lipoproteínu (VLDL) a vzrast hepatitického výskytu cholesterolu v plazme, hlavne ako LDL. Práve tento čistý efekt inhibície vstrebávania cholesterolu črevami vedie k poklesu hodnôt cholesterolu v plazme.

Inhibícia biosyntézy cholesterolu s inhibítormi 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reduktázy (EC 1.1.1.34) sa javila ako efektívna cesta k zníženiu cholesterolu v plazme (Witzum, Circulation, 80,5 (1989), str. 1101-1114) a k zníženiu artériosklerózy. Kombinácia terapie s inhibítormi HMG CoA reduktázy a s inhibítormi žlčových kyselín sa ukázala oveľa účinnejšia u ľudských hyperlipidemických pacientov, než ako činidlo v monoterapii (Illingworth, Drugs, 36(Suppl. 3) (1988), str. 63-71)

Podstata vynálezu

Zlúčeniny z tohto vynálezu sú reprezentované vzorcom I



(I)

alebo ich farmaceuticky prijateľnými soľami, kde

Ar^1 je R^3 - substituovaný aryl

Ar^2 je R^4 - substituovaný aryl

Ar^3 je R^5 - substituovaný aryl

Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje $-CH_2-$, -CH(nižší alkyl) a -C(nižší dialkyl)-

A je -0-, -S-, $-S(0)_2-$

R^1 sa vyberá zo skupiny, ktorá sa skladá z $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$, R^2 sa vyberá zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, nižšieho alkylu a arylu alebo R^1 a R^2 sú spoločne = 0

q je 1, 2 alebo 3

p je 0, 1, 2, 3 alebo 4

R^5 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-nižší alkyl, $-NR^6SO_2$-aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $S(O)_{0-2}$-aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, o-halogén, m-halogén, o-nižší alkyl, m-nižší alkyl, -(nižší alkylén)-$COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$

R^3 a R^4 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z R^5, vodíka, p-nižšieho alkylu, arylu, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogénu

R^6, R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, nižšieho alkylu, arylu a aryl-substituovaného nižšieho alkylu a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

Prednosť sa dáva zlúčeninám vzorca I, kde Ar^1 je R^3- substituovaný fenyl, hlavne (4-R^3) - substituovaný fenyl. Ar^2 je výhodne R^4- substituovaný fenyl, predovšetkým (4-R^4) - substituovaný fenyl. Ar^3 je výhodne R^5- substituovaný fenyl, predovšetkým (4-R^5) - substituovaný fenyl. Dáva sa prednosť monosubstitúcii každého z Ar^1, Ar^2 a Ar^3.

Každé z Y a Z je výhodne -CH_2-. R^2 je výhodne vodík. R^1 je výhodne -OR^6, kde R^6 je vodík alebo skupina, ktorá sa ľahko metabolizuje na hydroxyl (ako je -$O(CO)R^6$, -$O(CO)OR^9$ a -$O(CO)NR^6R^7$, ktoré sú definované vyššie). Prednosť sa dáva tiež zlúčeninám, kde R^1 a R^2 sú spoločne = 0.

Súčet q a p je výhodne 1 alebo 2, výhodnejšie 1. Preferované sú zlúčeniny, kde p je nula a q je 1. Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny, kde p je nula, q je 1, Y je -CH_2- a R^1 je -OR^6, hlavne, keď R^6 je vodík.

Ďalšou uprednostňovanou skupinou zlúčenín je tá, kde Ar^1 je R^3- substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4- substituovaný fenyl a Ar^3 je R^5- substituovaný fenyl. Tiež sa dáva prednosť zlúčeninám, kde Ar^1 je R^3- substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4- substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5- substituovaný fenyl a súčet p a q je 1 alebo 2, predovšetkým 1. Ešte výhodnejšie sú tie zlúčeniny, kde Ar^1 je R^3- substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4- substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5- substituovaný fenyl, p je 0 a q je 1.

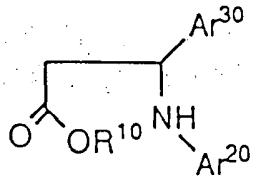
A je výhodne -O-.

R^3 je výhodne -$COOR^6$, -$CONR^6R^7$, -$SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $S(O)_{0-2}$-aryl, -NO_2 alebo halogén. Viac sa dáva prednosť R^3, ktoré je definované ako halogén, predovšetkým ako fluór alebo chlór.

R^4 je výhodne vodík, nižší alkyl, -OR^6, -$O(CO)R^6$, -$O(CO)OR^9$, -$O(CO)NR^6R^7$, -NR^6R^7, -COR^6 alebo halogén, kde R^6 a R^7 sú výhodne nezávisle vodík alebo nižší alkyl a R^9 je výhodne nižší alkyl. Viac sa preferuje R^4, ktoré je definované ako vodík alebo halogén, predovšetkým ako fluór alebo chlór.

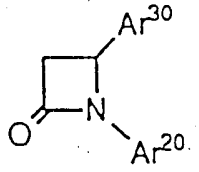
R^5 je výhodne -OR^6, -$O(CO)R^6$, -$O(CO)OR^9$, -$O(CO)NR^6R^7$, -NR^6R^7, -(nižší alkylén)-$COOR^6$ alebo -CH=CH-$COOR^6$, kde R^6 a R^7 sú výhodne nezávisle vodík alebo nižší alkyl a R^9 je výhodne nižší alkyl. Viac sa dáva prednosť R^5, ktoré je definované ako -OR^6, -(nižší alkylén)-$COOR^6$ alebo -CH=CH-$COOR^6$, kde R^6 je výhodne vodík alebo nižší alkyl.

Vynález sa týka tiež nového spôsobu prípravy intermediátov chirálnych β-aminoesterov vzorca II,



(II)

v ktorom Ar^{20} je Ar^2, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl. Ar^{30} je Ar^3, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl a $-C(O)OR^{10}$ je acylový radikál chirálneho alkoholu, vhodný na prípravu chirálnych 3-nesubstituovaných azetidinónov vzorca III,



(III)

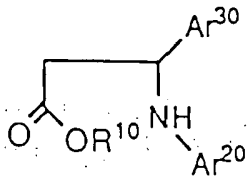
v ktorom Ar^{20} a Ar^{30} sú definované vyššie.

Spôsob prípravy zlúčenín vzorca II zahŕňa:

reakciu brómoctanu chirálneho alkoholu vzorca $R^{10}OC(O)CH_2Br$, v ktorom $R^{10}OH$ je opticky čistý chirálny alkohol, s imínom vzorca Ar^{20}-N=CH-Ar^{30}, kde Ar^{20} a Ar^{30} sú definované vyššie, so zinkom za vzniku β-aminoesteru vzorca II.

Intermediát vzorca II sa konvertuje na chirálny 3-nesubstituovaný azetidinón vzorca III cyklizáciou β-aminoesteru vzorca II Grinardovým činidlom.

Tento vynález sa tiež týka nových intermediátov vzorca II, to znamená zlúčenín vzorca II,



(II)

v ktorom Ar^{20} je R^4 - substituovaný aryl, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl a vhodne chránený amino-substituovaný aryl,

Ar^{30} je R^5 - substituovaný aryl, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl a vhodne chránený amino-substituovaný aryl,

$-C(O)OR^{10}$ je acylový radikál opticky čistého chirálneho alkoholu, ktorý sa vyberá zo skupiny, ktorá sa skladá z 1-mentylu, izopino-kamfenylu, (1S)-endo-bornylu, izomentylu, trans-2-fenylcyklohexylu alebo fenylmentylu.

R^5 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-nižší alkyl, $-NR^6SO_2$-aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $S(O)_{0-2}$-aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, -(nižší alkylén)-$COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$

R^4 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z R^5, vodíka, p-nižšieho alkylu, arylu, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogénu.

R^6, R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, nižšieho alkylu, arylu a aryl-substituovaného nižšieho alkylu a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

Tento vynález sa tiež týka použitia zlúčenín vzorca I ako látok, ktoré znižujú obsah cholesterolu, na zníženie hodnôt cholesterolu v plazme a na liečbu a prevenciu artériosklerózy u cicavov, ktoré takúto liečbu potrebujú.

Z iného hľadiska sa vynález týka farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje substituovaný azetidinón vzorca I vo farmaceuticky prijateľnom nosiči. Vynález sa tiež týka použitia tohto farmaceutického prípravku ako látky, ktorá znižuje obsah cholesterolu pre zníženie hodnôt cholesterolu v plazme a pri liečbe a prevencii

artérioskleróza a spôsobu prípravy tohto prípravku zmiešaním zlúčeniny vzorca I a farmaceuticky prijateľného nosiča.

Tento vynález sa týka tiež spôsobu zníženia hodnôt cholesterolu v plazme a spôsobu liečby a prevencie artérioskleróza, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva kombinácie substituovaného azetidinónového inhibítora absorpcie cholesterolu z tohto vynálezu s inhibítorom biosyntézy cholesterolu cicavom, ktoré takúto liečbu potrebujú.

To znamená, že sa vynález týka použitia substituovaného azetidinónového inhibítora absorpcie cholesterolu v kombinovanom použití s inhibítorom biosyntézy cholesterolu (a na druhej strane použitie inhibítora biosyntézy cholesterolu na kombinované použitie so substituovaným azetidinónovým inhibítorom absorpcie cholesterolu) na liečbu a prevenciu artérioskleróza alebo na zníženie hodnôt cholesterolu v plazme.

Z ďalšieho hľadiska sa vynález týka farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje účinné množstvo substituovaného azetidinónového inhibítora absorpcie cholesterolu, inhibítora biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky prijateľného nosiča. Použitie prípravku na liečbu a prevenciu artérioskleróza alebo na zníženie hodnôt cholesterolu v plazme sa tiež uvažuje, rovnako ako príprava tohto prípravku, zmiešaním substituovaného azetidinónového inhibítora absorpcie cholesterolu s inhibítorom biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky prijateľným nosičom. Z konečného hľadiska sa vynález týka súpravy, ktorá obsahuje v jednej časti účinné množstvo substituovaného azetidinónového inhibítora absorpcie cholesterolu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v druhej, oddelenej časti účinné množstvo inhibítora biosyntézy cholesterolu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Termín nižší alkyl, ktorý sa tu používa, znamená rozvetvený alebo nerozvetvený reťazec od 1 do 6 uhlíkových atómov. Podobne nižší alkylén znamená divalentný alkylový reťazec, rozvetvený alebo nerozvetvený reťazec, od 1 do 6 uhlíkových atómov.

Aryl znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl alebo indanyl.

Halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód radikály.

Vyššie uvedený obrat, v ktorom R^6, R^7 a R^8 sú, ako bolo povedané, nezávisle vybrané zo skupiny substituentov, znamená, že R^6, R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané, ale tiež to znamená, že tam, kde sa striedavo R^6, R^7 a R^8 vyskytujú viac, ako raz v molekule, tieto substituenty sa nezávisle volia, (napr. ak je R^1 $-OR^6$, kde R^6 je vodík, potom R^4 môže byť $-OR^6$, kde R^6 je nižší alkyl). Podobne, R^3, R^4 a R^5 sú nezávisle zvolené zo skupiny substituentov, kde je prítomných viac ako jeden R^3, R^4 a/alebo R^5, substituenty sa nezávisle vyberajú. Odborníci vedia rozoznať, že veľkosť a povaha substituentov bude mať vplyv na množstvo prítomných substituentov.

Zlúčeniny z tohto vynálezu majú najmenej jeden asymetrický uhlíkový atóm a preto teda všetky izoméry, včítane diastereoizomérov a rotačných izomérov, sa považujú za súčasť tohto vynálezu. Vynález zahŕňa d a l izoméry, obidva v čistých formách a v zmesiach, vrátane racemických zmesí. Izoméry sa pripravujú za použitia bežných techník, ako je reakcia opticky čistého alebo opticky obohateného materiálu alebo separácia izomérov zlúčeniny vzorca I.

Odborníci si uvedomia, že jeden izomér niektorej zlúčeniny vzorca I bude vykazovať väčšiu farmakologickú aktivitu než druhé izoméry.

Zlúčeniny podľa vynálezu s amino skupinou tvoria farmaceuticky prijateľné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Príklady vhodných kyselín na tvorbu solí sú : kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citrónová, šťaveľová, malónová, salicylová, jablčná, fumarová, jantárová, askorbová, maleínová, metánsulfónová a iné minerálne a karboxylové kyseliny, dobre známe v tomto odbore. Soľ sa pripravuje kontaktom voľnej bázy s dostatočným množstvom žiadanej kyseliny, aby sa vytvorila soľ. Voľná báza sa môže uvoľňovať zo soli vhodným zriedeným roztokom zásady, ako je zriedený vodný roztok uhličitanu sodného. Voľná báza sa trocha líši od svojej soli v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, soľ je ale inak ekvivalentná voľnej báze pre účely vynálezu.

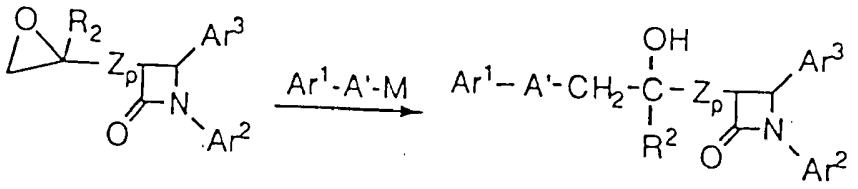
Určité zlúčeniny z tohto vynálezu sú kyslé, (napr. tie, ktoré majú karboxylovú skupinu). Tieto zlúčeniny tvoria farmaceuticky prijateľné soli s anorganickými a organickými zásadami. Príkladmi takých solí sú sodné, draselné, vápenaté, hlinité a strieborné soli a soli zlata. Tiež sa sem zahŕňajú soli, ktoré sa tvoria s farmaceuticky

prijateľnými amínmi, ako sú amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, N-metylglukamín a podobne.

Inhibítory syntézy cholesterolu, ktoré sa používajú v kombinácii podľa tohto vynálezu, zahŕňajú inhibítory HMG CoA reduktázy, ako sú lovastín, pravastín, fluvastín, simvastatín a Cl 981, inhibítory HMG CoA syntetázy, napríklad L-659 699 ((E,E-11[3´R-(hydroxymetyl)-4´-oxo-2´R-oxetanyl]-3,5,7R-trimetyl-2,4-undekánová kyselina), inhibítory syntézy skvalénu, napríklad skvalestatín 1 a inhibítory skvalénepoxidázy, napríklad NB-598 ((E)-N-etyl-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-3-[(3,3´-bitiofén-5-yl)metoxy]benzénmetánamín hydrochlorid). Prednosť sa dáva inhibítorom HMG CoA reduktázy, ako sú lovastatín, pravastatín a simvastatín.

Zlúčeniny vzorca I sa pripravujú známymi spôsobmi. Napríklad príprava zlúčenín vzorca I, v ktorom Ar^1, Ar^2, Ar^3 a Z_p sú opísané vyššie, Y je $-CH_2-$, q je 1, R^1 je -OH, A je -O- alebo -S- (napr. zlúčenina vzorca Ia), je opísaná v metóde 1:

Metóda 1



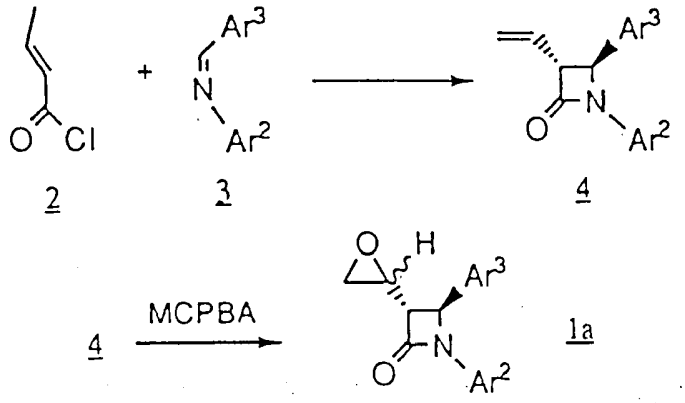
1 Ia

Azetidinón substituovaný epoxidom vzorca 1, reaguje so zlúčeninou vzorca Ar^1-A´-M, v ktorom A´ je -O- alebo -S- a kde M je kov, ako je sodík, draslík, lítium alebo horčík, v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán (THF) a v inertnej atmosfére, ako je N_2, za vzniku zlúčeniny vzorca Ia. Zlúčeniny vzorca 1 sa pripravujú tesne pred reakciou pôsobením roztoku Ar^1-OH alebo Ar^1-SH v inertnom rozpúšťadle, ako je THF, na suspenziu hydridu alkalického kovu alebo, ak M je horčík, na roztok alkyl Grinardových činidiel, ako je izopropylmagnézium bromid, v tom istom rozpúšťadle.

Alternatívne zlúčenina vzorca 1 reaguje s Ar^1-OH alebo Ar^1-SH za prítomnosti takých reagentov, ako je $ZnCl_2$, za vzniku zlúčeniny vzorca Ia.

Príprava východiskových zlúčenín je ukázaná v nasledujúcich spôsoboch (na príklade zlúčenín, kde p je 0, napr. Z nie je prítomné), kde sa spôsobom A pripravujú zlúčeniny vzorca 1a, ktoré majú relatívnu orientáciu trans v 3- a 4- polohách β-laktámu a kde sa spôsobom B pripravujú zlúčeniny 1b, ktoré majú relatívnu orientáciu cis v 3- a 4- polohách β-laktámu :

Spôsob A :

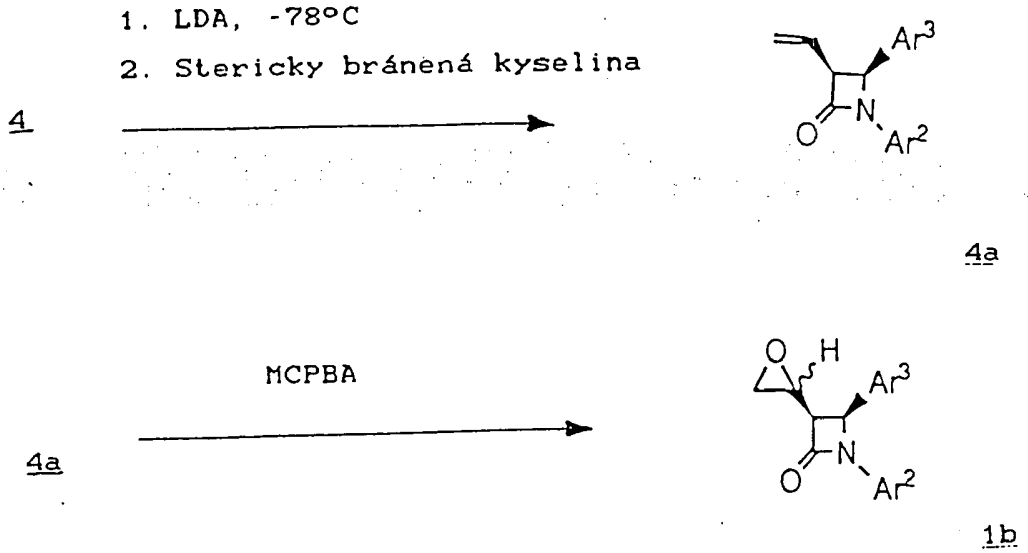


2 3 4

4 1a

V prvom kroku sa krotonyl chlorid 2 refluxuje v inertnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 alebo THF, s imínom vzorca 3, kde Ar^2a Ar^3 sú definované vyššie, za prítomnosti bázy, ako je tri-n-butylamín, trietylamín alebo diizopropyletylamín a vzniká trans-substituovaný 3-vinyl-2-azetidinón vzorca 4. Zlúčenina vzorca 4 potom reaguje s oxidovadlom, ako je MPCBA (m-chlórperbenzoová kyselina), v inertnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2, reakčná zmes sa rozkladá činidlom, ako je vodný roztok Na_2SO_3 a použijú sa bežné extrakčné a separačné techniky na získanie zmesi epimérov 3-oxiranyl-2-azetidinónu, ktoré sa delia HPLC.

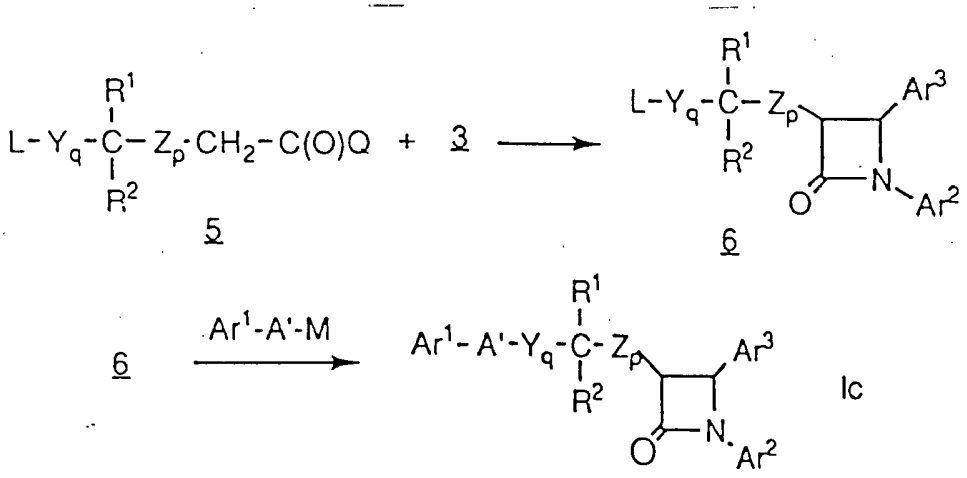
Spôsob B



3-vinyl-2-azetidinón vzorca 4 pôsobením silnej bázy, ako je lítium diizopropylamid (LDA), vo vhodnom rozpúšťadle, ako je THF, pri nízkych teplotách, napr. -78 °C a následným pôsobením stericky objemnej kyseliny, ako je 2,6-di-terc-butyl-4-metylfenol (BHT) a ľadovej kyseliny octovej alebo izovalérovej, reaguje za vzniku odpovedajúceho cis-3-vinyl-2-azetidinónu vzorca (4a). Zlúčenina vzorca 4a sa oxiduje spôsobom podobným spôsobu opísanému v spôsobe A a získa sa zlúčenina vzorca Ib.

Nasledujúca metóda 2 opisuje prípravu zlúčenín vzorca I, v ktorom Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1, R^2, Y_q a Z_p sú opísané vyššie a A je -O- alebo -S- (napr. zlúčenina vzorca Ic):

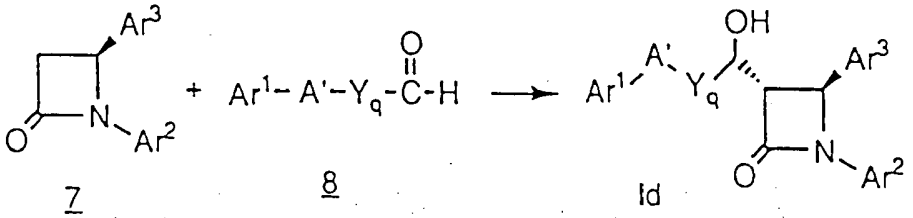
Metóda 2



Aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny vzorca 5, napríklad chlorid kyseliny, kde Q je chlór a kde L odstupujúca skupina ako halogenid, reaguje s imínom vzorca 3 za prítomnosti bázy, ako je trialkylamín (napr. trietylamín alebo tri-n-butylamín), pri izbovej teplote alebo pri zvýšenej teplote v inertnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 alebo toluén. Intermediát vzorca 6, ktorý potom pôsobením zlúčeniny vzorca Ar^1-A´-M, ako je opísaná v metóde 1, tvorí zlúčeninu vzorca Ic.

Metóda 3 opisuje prípravu zlúčenín vzorca Id, kde Ar^1, Ar^2, Ar^3 a Y_q sú opísané vyššie, R^1 je -OH, R^2 je vodík, p je 0 a A´ je -O- alebo -S- :

Metóda 3

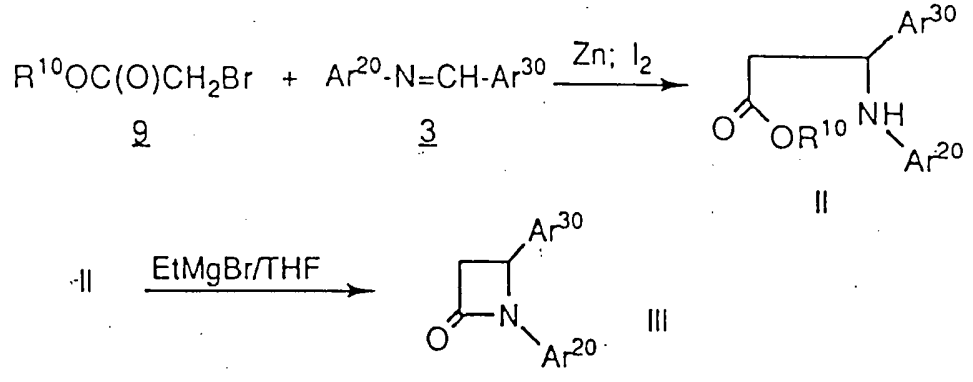


7 8 Id

Na 3-nesubstituovaný azetidinón vzorca 7 sa pôsobí silnou bázou, ako je LDA alebo lítium dicyklohexylamín, pri nízkych teplotách (napr. -70 až -78 °C), v inertnom rozpúšťadle, ako je THF a potom nasleduje reakcia s aldehydom vzorca 8. Ak je 3-nesubstituovaný azetidinón chirálny, produkty reakcie s aldehydom 8 sú neracemické.

Východiskové zlúčeniny vzorcov 2, 3, 5, 7 a 8 sú známe alebo sú pripravené známymi metódami v tomto odbore.

Chirálne východiskové zlúčeniny vzorca III, napríklad 7, sa pripravujú cyklizáciou intermadiátov chirálnych β-amino esterov vzorca II, tieto intermadiáty boli pripravené novým spôsobom, ktorý je opísaný vyššie. Postup prípravy zlúčenín vzorca III je uvedený v nasledujúcej reakčnej schéme:



9 3

kde Ar^{20}, Ar^{30} a R^{10} sú definované vyššie. Príklady vhodných chrániacich skupín pre hydroxy a amino-substituované arylové skupiny v Ar^{20}a Ar^{30} sú udané v tabuľke nižšie. Typické R^{10}-OH opticky čisté chirálne alkoholy sa volia zo skupiny, ktorá zahŕňa 1-mentyl, izopino-kamfenyl, (1S)-endo-bornyl, izomentyl, trans-2-fenylcyklohexyl a fenylmentyl. Na prípravu preferovaných zlúčenín sa dáva prednosť opticky čistým 1-mentyl, (-)izopino-kamfenyl, (1S)-endo-(-)-bornyl, (+)izomentyl, (-)-trans-2-fenylcyklohexyl a (-)fenylmentyl alkoholu.

V prvom kroku sa ekvimolárne množstvo brómoctanu vzorca 9 a imínu vzorca 3 nechá reagovať so zinkovým prachom v inertnom rozpúšťadle, ako je bezvodý dioxán, THF alebo dietyléter, výhodne za prítomnosti činidla, ktoré aktivuje zinok, ako je jód, pri teplote od 10 do 30 °C, výhodne od 23 do 25 °C, počas 23 až 48 hodín. Reakcia sa tiež výhodne uskutočňuje v ultrazvuku. Výsledný β-aminoester sa čistí bežnými spôsobmi, napríklad zinkový prach sa odfiltruje, prebytok imínu sa odkryštalizuje a β-aminoester sa potom kryštalizuje, naviac sa β-aminoester môže prečistiť bleskovou chromatografiou.

V druhom kroku sa β-aminoester cyklizuje pôsobením Grinardovho činidla, ako je izopropylmagnézium bromid alebo etylmagnézium bromid, v éterickom rozpúšťadle, ako je THF, pri teplote od -40 do 40 °C, výhodne pri teplote od 0 °C do izbovej teploty.

Po cyklizácii sa odstráni chrániaca skupina, ak je to potrebné, spôsobmi, ktoré sú v tomto odbore dobre známe.

Východiskové zlúčeniny vzorca 9 sa pripravujú reakciou sodného alkoxidu odpovedajúceho chirálneho alkoholu s brómacetyl chloridom pri teplote od -40 °C do izbovej teploty, výhodne od -20 °C do izbovej teploty, v inertnom rozpúšťadle, ako je THF alebo dietyléter.

V odpovedajúcich 3-nesubstituovaných azetidinónoch boli pre tieto východiskové chirálne alkoholy pozorované nasledujúce enantiomérne pomery:

Chirálny alkohol	Pomer
mentol	60 : 40
borneol	60 : 40
izomentol	75 : 25
izopinokamfenol	75 : 25

fenylcyklohexanol	99 : 1
fenylmentol	99 : 1

Zlúčeniny vzorca I , v ktorom A je -S(O)- alebo -$S(O)_2$- , sa pripravujú reakciou odpovedajúcej zlúčeniny, kde A je -S-, s oxidujúcim činidlom, ako je m-chlórperbenzoová kyselina (MCPBA).

Reaktívne skupiny, ktoré nie sú zahrnuté vo vyššie uvedených spôsoboch, sa v priebehu reakcií chránia bežnými chrániacimi skupinami, ktoré sa po reakcii odstraňujú štandardnými spôsobmi.

Tabuľka 1 znázorňuje niektoré typické chrániace skupiny.

Zistili sme, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu znižujú hodnoty lipidov a najmä hodnoty séra cholesterolu. Zistilo sa, že zlúčeniny podľa vynálezu inhibujú absorpciu cholesterolu v črevách a významne znižujú tvorbu pečeňových cholesteryl esterov u zvieracích modelov. Práve zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú látky, ktoré znižujú obsah cholesterolu na základe schopnosti inhibovať esterifikáciu a/alebo absorpciu cholesterolu v črevách. Preto sa používajú na liečbu a prevenciu artérioskleróz u cicavcov, predovšetkým u ľudí.

Okrem toho, z ďalšieho hľadiska týchto zlúčenín, sa vynález preto týka spôsobu zníženia hodnôt séra cholesterolu, metóda zahŕňa podávanie hypocholesterolemicky účinného množstva zlúčeniny vzorca I podľa tohto vynálezu cicavcom, ktoré takú liečbu potrebujú. Zlúčenina sa výhodne podáva vo farmaceuticky prijateľnom nosiči, ktorý je výhodný na orálne podávanie.

Tento vynález sa týka aj farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú zlúčeninu vzorca I podľa tohto vynálezu a farmaceuticky prijateľný nosič. Zlúčenina vzorca I sa podáva v akejkoľvek bežnej dávkovej forme, ako sú kapsuly, tablety, prášky, oblátky, suspenzie alebo roztoky. Formulácie a farmaceutické prípravky sa pripravujú s použitím bežných farmaceuticky prijateľných pomocných látok a aditív, bežnými technikami. Také farmaceuticky prijateľné pomocné látky a aditíva zahŕňajú netoxické kompatibilné plnidlá, spojivá, kypridlá, tlmivé roztoky, konzervačné činidlá, antioxidanty, lubrikanty, farbivá, zahusťovadlá, príchute, emulzifikátory a podobne.

Denná hypocholesterolemická dávka zlúčeniny vzorca I je od 0,1 do 30 mg/kg hmotnosti tela za deň, výhodne od 0,1 do 15 mg/kg. Pre človeka priemernej hmotnosti 70 kg je preto veľkosť dávky od 5 do 2000 mg drogy denne, výhodne od 5 do 1000 mg, droga sa podáva v jednej dávke alebo je rozdelená na 2 až 4 dávky. Priama dávka je však určená ošetrujúcim lekárom a závisí od sily podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti, podmienok a citlivosti pacienta.

Pre kombináciu podľa tohto vynálezu, kde sa substituovaný azetidinón podáva v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu, je typická denná dávka inhibítora biosyntézy cholesterolu od 0,1 do 80 mg/kg hmotnosti cicavca za deň, ktorá sa podáva v jednej alebo v rozdelených dávkach, obvykle raz alebo dvakrát denne: napríklad inhibítory HMG CoA reduktázy sa podávajú v dávkach od 10 do 40 mg raz až dvakrát denne, celková denná dávka je od 10 do 80 mg denne, ďalšie inhibítory biosyntézy cholesterolu sa podávajú v dávkach od 1 do 1000 mg raz až dvakrát denne, celková denná dávka je od 1 mg do 2 g za deň. Priamu dávku každej zložky kombinácie určí ošetrujúci lekár a táto dávka závisí od sily zlúčeniny, ktorá sa podáva, veku, hmotnosti, podmienok a citlivosti pacienta.

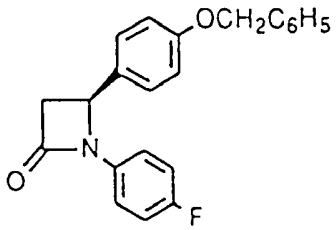
Tam, kde sa zložky kombinácie podávajú oddelene, množstvo dávok každej zložky za deň nie je nevyhnutne rovnaké, napríklad ak jedna zložka má dlhšie trvanie účinku, bude sa podávať menej často.

Keďže sa vynález týka znižovania hodnôt cholesterolu v plazme pôsobením kombinácie aktívnych zložiek, kde sa tieto aktívne zložky môžu podávať oddelene, potom sa vynález týka aj kombinovaných oddelených farmaceutických prípravkov vo forme súpravy. To znamená, že v súprave sú dve oddelené jednotky spojené a to farmaceutický prípravok inhibítora biosyntézy cholesterolu a farmaceutický prípravok azetidinónového inhibítora absorpcie. Súprava bude výhodne obsahovať pokyny na podávanie jednotlivých zložiek. Forma súpravy je vhodná najmä, ak sa jednotlivé komponenty musia podávať v rozdielnych dávkových formách (napr.orálna a parenterálna) alebo sa podávajú v rozdielnych intervaloch.

Nasledujú príklady prípravy východiskových 3-nesubstituovaných azetidinónov a zlúčenín vzorca I. Stereochémia je uvádzaná ako relatívna stereochémia, ak nie je

uvedené inak. Termín cis a trans odpovedá relatívnej orientácii v 3- a 4- polohách β-laktámu.

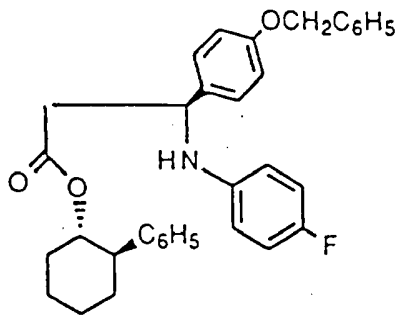
Príprava 1



Krok 1 : Príprava (+)-trans-2-fenylcyklohexylbrómacetátu

(+)-trans-2-fenylcyklohexanol (0.0113 mol) sa rozpustí v bezvodom THF, ochladí na -15 °C, pridá sa NaH (1,2 ekv.) po častiach a mieša sa 30 minút. Prikvapká sa brómacetylchlorid (1,5 ekv.) a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a reakcia sa rozloží po kvapkách terc-butanolom (5 ml) a vodou (10 ml). Zmes sa zohreje na izbovú teplotu, zriedi sa etylacetátom (EtOAc) a premyje sa následne vodou (2x50 ml) a soľankou (2x50 ml). Organická vrstva sa suší nad $MgSO_4$, prefiltruje sa a skoncentruje. Výsledná látka sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéli, elúcia hexán až 5% EtOAc/hexán.

Krok 2 : Príprava



Roztok zinkového prachu (2,88 g, 44 mmol) a jódu (0,3 g, 1,2 mmol) v bezvodom dioxáne (50 ml) sa refluxuje 1 hodinu, potom sa ochladí na izbovú teplotu. Banka sa umiestni do ultrazvukového kúpeľa, pridá sa zmes produktu z kroku 1 (7,4 mmol) a 4-benzyloxybenzylidén-(4-fluór)-anilín (1,87 g, 6 mmol) a zmes sa nechá v

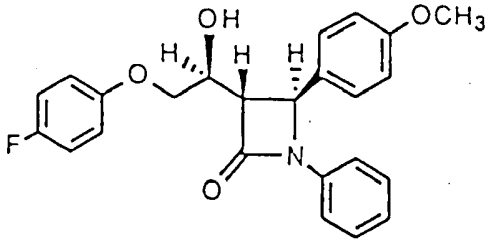
ultrazvukovom kúpeli 48 hodín pri izbovej teplote. Zinkový prach sa odfiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje. Výsledná látka sa znova rozpustí v minimálnom množstve EtOAc, po 1 hodine sa odfiltruje vykryštalizovaný nezreagovaný imín. Filtrát sa za vákua skoncentruje a opäť sa rozpustí v minimálnom množstve CH_3OH, aby vykryštalizoval požadovaný β-aminoester (1,2 g, 2,2 mmol). Materské lúhy sa skoncentrujú a chromatografujú sa na silikagéli bleskovou chromatografiou, elúcia 10 % hexán/EtOAc a získa sa dodatočný β-aminoester (0,3 g). T.t. = 129 - 131 °C, elementárna analýza

vypočítané pre $C_{34}H_{34}FNO_3$ C: 78,01, H: 6,50, N: 2,67

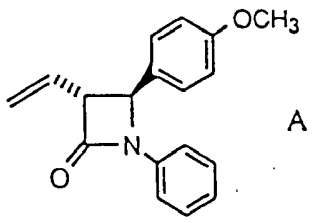
nájdené C: 77,62, H: 6,65, N: 2,74

Krok 3 : Roztok produktu z kroku 2 (0,18 mmol) v THF (5 ml) sa nechá reagovať pri 0 °C s etylmagnézium bromidom (1,2 ekv.), mieša sa 4 hodiny a potom sa reakcia nechá zohriať na izbovú teplotu. Reakcia sa ukončí vodným NH_4Cl (10 ml) a extrahuje sa éterom (50 ml). Organická vrstva sa suší nad $MgSO_4$ a skoncentruje sa. Produkt sa izoluje preparatívnou chromatografiou na silikagélových doskách, elúcia 20 % EtOAc/hexán. Produkt bol analyzovaný analytickou HPLC na chirálnej kolóne AS, elúcia propanol : hexán (20/80), retenčné časy pre dva enantioméry boli 15,3 a 16,4 min. pri prietoku 0,5 ml/min.

Príklad 1



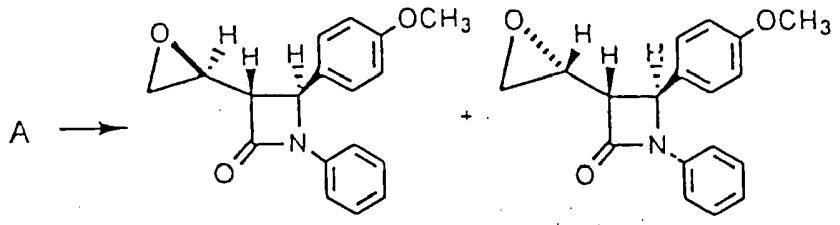
Krok 1 :



A

Roztok krotonylchloridu (1,81 ml, 0,02 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml) sa prikvapká v priebehu 1 hodiny do refluxujúceho roztoku tri-n-butylamínu (7,23 ml, 0,03 mol) a p-metoxybenzylidénanilínu (3,19 g, 0,015 mol) v CH_2Cl_2 (100 ml). Po pridaní sa roztok refluxuje 16 hodín a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Premyje sa vodou (2x100 ml) a soľným roztokom (1x100 ml), potom sa suší nad Na_2SO_4, prefiltruje sa a koncentruje. Výsledný olej sa mieša s prebytkom hexánu, prefiltruje sa a získa sa tuhá žltá látka (2,5 g). Látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia EtOAc/hexán (1 : 5) a získa sa tuhá biela látka (2,0 g, výťažok 49 %), t.t. = 119 - 120 °C, MS-EI : $M^+ = 279$

Krok 2 :



B - 1 (hlavný) B - 2 (minoritný)

Do miešaného roztoku z kroku 1 (zlúčenina A) (1,0 g, 0,0036 mol) v CH_2Cl_2 (40 ml) sa pri izbovej teplote pridá po častiach MCPBA (1,9 g, 0,01 mol).Po 36 hodinách sa reakcia rozloží prikvapkaním vodného 10 % Na_2SO_3. Vodná vrstva sa oddelí a organická vrstva sa premyje po sebe 5 % $NaHCO_3$ (2x50 ml), vodou (1x50 ml) a soľným roztokom (1x50 ml), suší sa nad Na_2SO_4 a koncentruje sa. Výsledná látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia EtOAc/hexán (2 : 1) a získa sa zmes epimérov epoxidu ako belavá tuhá látka (1,0 g, výťažok 96 %). Ďalej sa čistí HPLC, elúcia 5 % EtOAc/CH_2Cl_2 a získa sa:

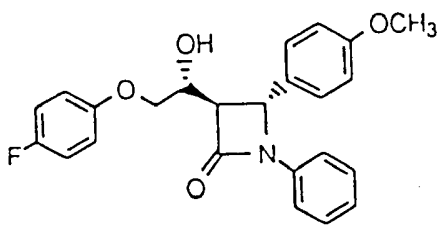
menej polárny epoxid 0,27 g, t.t.= 85 - 88 °C, MS-EI : M^+ 295

viac polárny epoxid 0,54 g, t.t.= 138 - 141 °C, MS-EI : M^+ 295

Krok 3 : Do suspenzie NaH (0,53 g 60 % disperzie v oleji, 0,013 mol) v THF (35 ml) sa pri izbovej teplote pridá 4-fluórfenol (2,26 g, 0,02 mol) a mieša sa 30 minút a vznikne číry roztok. Potom sa pridá hlavný produkt z kroku 2 (zlúčenina B - 1) (2,0 g, 0,0067 mol) a mieša sa pri izbovej teplote 3 dni. Reakčná zmes sa zriedi EtOAc, premyje

vodou (1x30 ml), potom soľným roztokom (2x3 ml), suší sa nad Na_2SO_4, prefiltruje sa a koncentruje, získa sa hnedý olej (3,1 g). Olej sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia EtOAc/hexán (1 : 2) a získa sa požadovaná zlúčenina ako racemická zmes (1,23 g, výťažok 45 %) (rel.(1'S, 3S, 4S)-1-fenyl-3-[1-hydroxy-2-(4-fluórfenoxy)etyl]-4-(4-metoxyfenyl)-2-azetidinón).

Racemát z kroku 3 sa štiepi s použitím HPLC kolóny Chiracel AS, elúcia hexán - izopropanol (80 : 20) a získa sa :



Enantiomér A

0,095 g t.t. = 168 - 169 °C

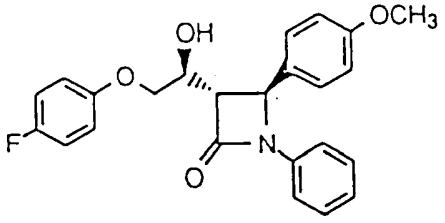
$[\alpha]_D^{22,8}$ = +36,7°

MS-EI : M^+ 407,1

Vysokorozlišovacie MS :

vypočítané = 407,1533

zistené = 407,1539



Enantiomér B

0,082 g t.t. = 171 - 172 °C

$[\alpha]_D^{22,8}$ = -41,4°

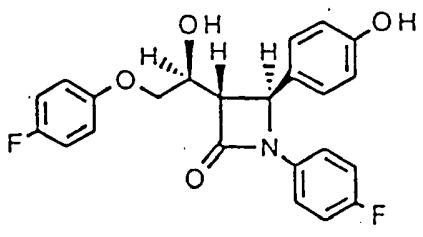
MS-EI : M^+ 407,1

Vysokorozlišovacie MS :

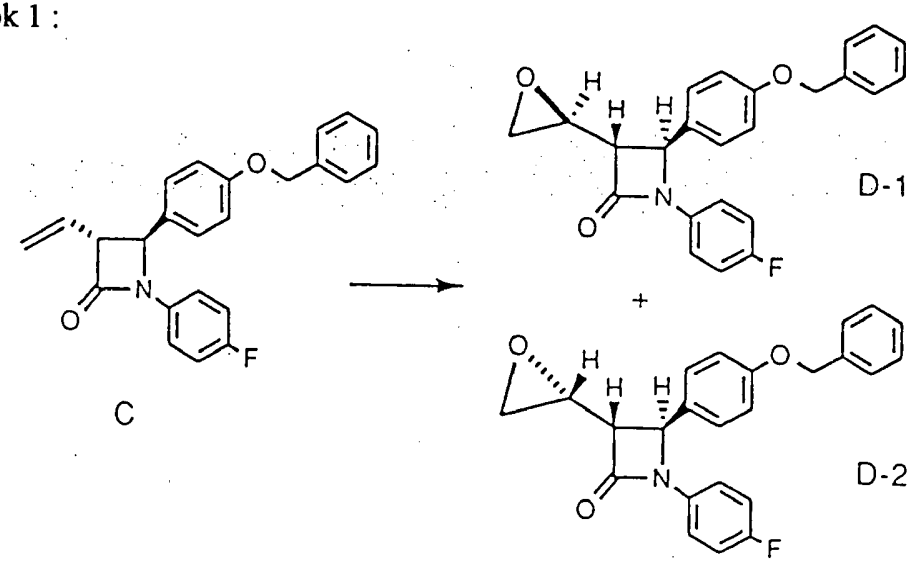
vypočítané = 407,1533

zistené = 407,1547

Príklad 2



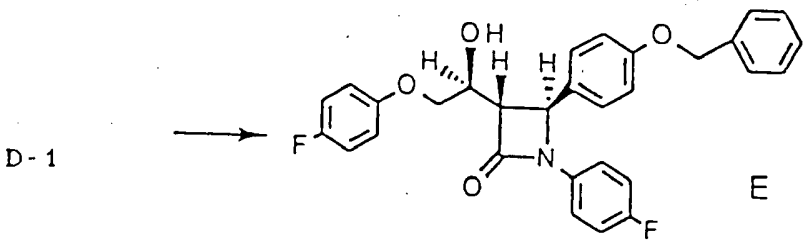
Krok 1 :



Do roztoku zlúčeniny C (5,0 g, 13,4 mmol) v CH_2Cl_2 (70 ml) sa pridá MCPBA (7,0 g, 40 mmol) a $NaHCO_3$ (3,0 g). Mieša sa pod N_2 36 hodín (reakcia prebehne na 95 %) a potom sa pridá malé množstvo $(CH_3)_2S$ (cca 1 ml) a mieša sa 30 minút. Do vodného roztoku $NaHCO_3$ sa extrahujú kyslé vedľajšie produkty a vylejú sa. Organická vrstva sa premyje soľankou, suší nad $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odparí za vákua. Surová látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia 20 % etylacetát (EtOAc)/hexán až 30 % EtOAc/hexán a získa sa : izomér 1 (zlúčenina D-1) 1,7 g, MS-EI : $M^+ = 389$

izomér 2 (zlúčenina D-2) 2,3 g, MS-EI : $M^+ = 389$.

Krok 2 :



Do roztoku 4-fluórfenolu (0,715 g, 6,38 mmol) v THF (20 ml) sa pridá suspenzia 80 % NaH (100mg, 3,5 mmol, premyté hexánom) v THF. Keď reakčná zmes prestane bublať, pridá sa do nej roztok produktu z kroku 1 (zlúčenina D-1) (0,45 g, 0,00115 mol) v THF a reakcia sa nechá pod N_2 dva dni pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa rozloží

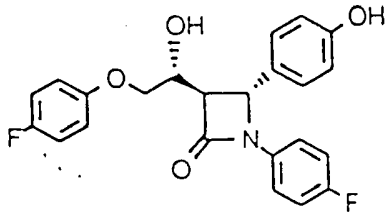
vodným Na_2CO_3 (20 ml), produkt sa extrahuje EtOAc, suší nad $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odparí za vákua. Výsledná látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia 5 % EtOAc/CH_2Cl_2 až 40 % EtOAc/CH_2Cl_2.

Krok 3 : Roztok produktu z kroku 2 (zlúčenina E) (0,185g, 0,00037 mol) v etanole sa zmieša s 10 % Pd/C (120 mg). Za miešania sa pomocou vývevy zmes evakuuje, potom sa privedie dusík. Táto procedúra sa niekoľkokrát opakuje, aby sa odstránil kyslík. Privedie sa vodík a udržuje sa pri 101,3 kPa 18 hodín. Za vákua sa odstráni vodík a znovu sa privedie dusík. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit a skoncentruje sa do sucha. Čistí sa preparatívnou chromatografiou, elúcia 15 % EtOAc/CH_2Cl_2 a získa sa 0,102 g požadovanej zlúčeniny (rel. (1'S, 3S, 4S)-1-(4-fluórfenyl)-3-[1-hydroxy-2-(4-fluórfenoxy)etyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinón).

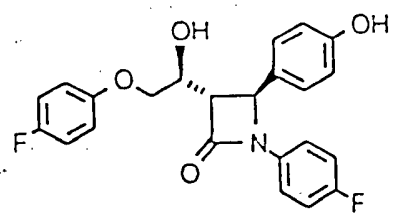
Vysokorozlišovacie MS FAB : $C_{23}H_{20}NO_4F_2$ (M+1) vypočítané : 412,1360
nájdené : 412,1368

Elementárna analýza : vypočítané : C = 67,15, H = 4,64, N = 3,41, F = 9,25
nájdené : C = 67,00, H = 4,87, N = 3,26, F = 9,09

Racemický 1-(4-fluórfenyl)-3-[1-hydroxy-2-(4-fluórfenoxy)etyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinón sa štiepi použitím HPLC kolóny Chiracel AS, elúcia hexán/izopropanol (70 : 30) a dáva :

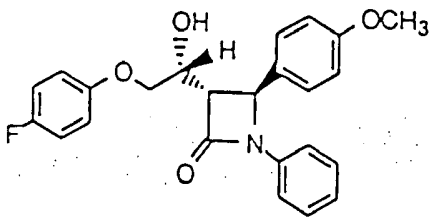


Enantiomér A (1'R, 3R, 4R)
$[\alpha]_D^{21}$ = +33,2°
($CHCl_3$)



Enantiomér B (1'S, 3S, 4R)
$[\alpha]_D^{21}$ = -39,0°
($CHCl_3$)

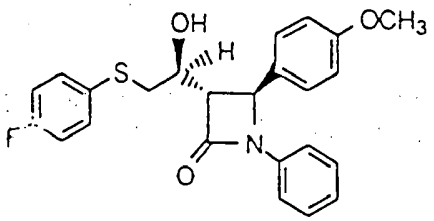
Príklad 3



Menej polárny izomér z kroku 2, príkladu 1 (zlúčenina B-2), sa spracúva spôsobom z kroku 3, príkladu 1 a získa sa požadovaná zlúčenina (rel.(1'R, 3S, 4S)-1-fenyl-3-[1-hydroxy-2-(4-fluórfenoxy)etyl]-4-(4-metoxyfenyl)-2-azetidinón) ako racemát. T.t. = 125 - 129 °C.

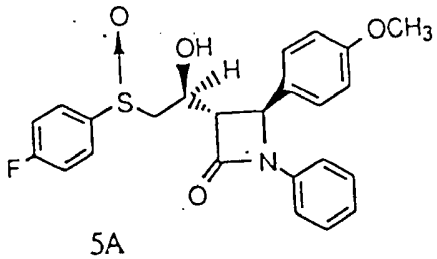
Vysokorozlišovacie MS FAB : (M+1) vypočítané : 408,1611
nájdené : 408,1600

Príklad 4

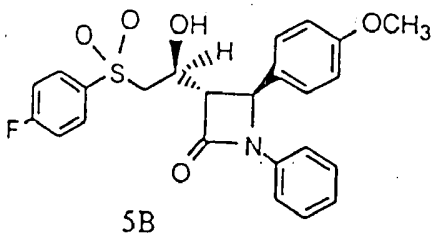


Použije sa spôsob, ktorý je obdobný príkladu 1, kroku 3, substitúcia sa robí 4-fluórtiofenolom namiesto 4-fluórfenolom, riedi sa éterom namiesto EtOAc. Po skoncentrovaní sa vyextrahovaný produkt kryštalizuje zo zmesi éter-hexán a získa sa tuhá biela látka (0,3 g, 70 %), t.t. = 129 - 130 °C, vysokorozlišovacie MS FAB :
vypočítané : 424,1383
nájdené : 424,1394

Príklad 5



5A



5B

Do roztoku produktu z príkladu 4 (0,27 g, 0,637 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) sa pri 0 °C po častiach pridá MCPBA (0,12 g, 0,695 mmol) a mieša sa 2 hodiny. Reakcia sa ukončí s $(CH_3)_2S$ (0,5 ml), zriedi sa CH_2Cl_2, premyje sa 5 % $NaHCO_3$ (2x20 ml) a soľným roztokom (1x20 ml), suší sa nad Na_2SO_4, prefiltruje sa a skoncentruje. Výsledná látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia EtOAc/hexán (1 : 1) a (2 : 1) a získajú sa dve zložky :

5A, viacej polárna zložka : 0,22 g

5B, menej polárna zložka : 0,0259g, , vysokorozlišovacie MS FAB :

vypočítané : 456,1281,

zistené : 456,1280.

Ďalej sa 5A čistí HPLC, elúcia 25 % hexán/EtOAc a získajú sa izoméry A a B :

Izomér A (menej polárny, 5A-1) : t.t. = 141 - 143 °C

vysokorozlišovacie MS FAB : vypočítané : 440,1332,

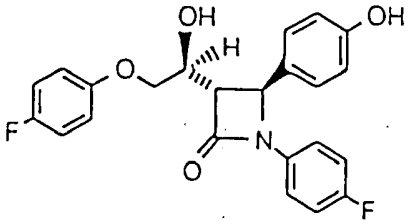
zistené : 440,1348

Izomér B (viac polárny, 5A-2) : t.t. = 176 - 179 °C

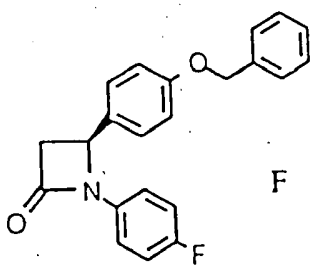
vysokorozlišovacie MS FAB : vypočítané : 440,1332,

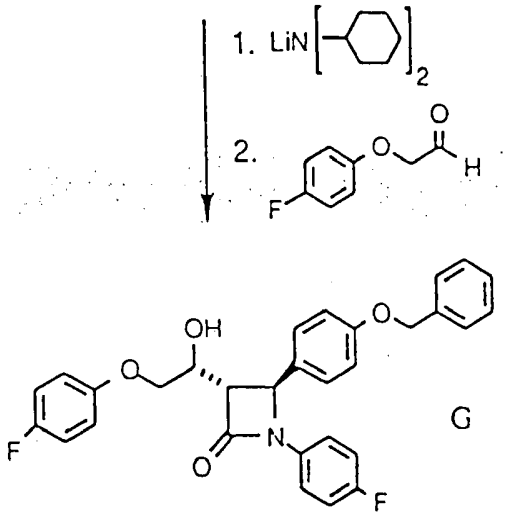
zistené : 440,1352.

Príklad 6



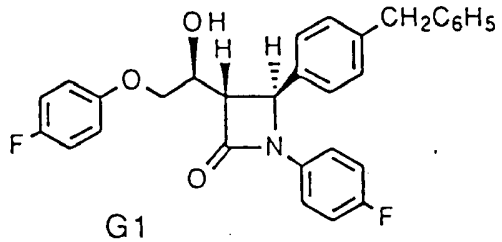
Krok 1:



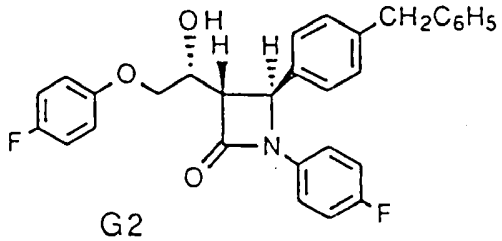


G

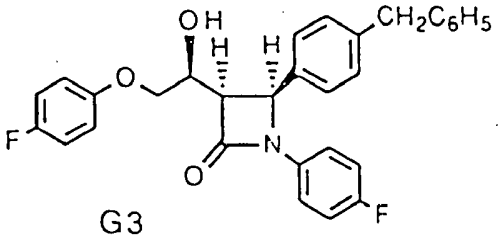
Roztok lítiumdicyklohexylamidu (5,7 mmol) v THF (40 ml) sa pripraví reakciou studeného roztoku (0 °C) dicyklohexylamínu v THF s 1 ekv. n-butyllítia (5,7 mmol, 3,6 ml 1,6 M roztoku v hexáne). Vzniknutý roztok sa vychladí na -70 °C a pridá sa predchladený (-70 °C) roztok zlúčeniny F (1,74 g, 5 mmol) cez kanylu. Po 15 minútach sa pomaly a za miešania pridá roztok 4-fluórfenoxyacetaldehydu (1 g, 6,5 mmol) v THF. Po 30 minútach pri -78 °C sa reakcia ukončí ľadovou kyselinou octovou (0,6 ml). Produkt sa extrahuje do éteru, éterová vrstva sa premyje vodným $NaHCO_3$, suší sa nad $MgSO_4$ a rozpúšťadlo sa odparí za vákua. Výsledná látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia 3 : 1 hexán/EtOAc až 1 : 1 EtOAc/hexán. Požadované frakcie sa skoncentrujú a získajú sa tri zlúčeniny G1, G2 a G3 :



G1

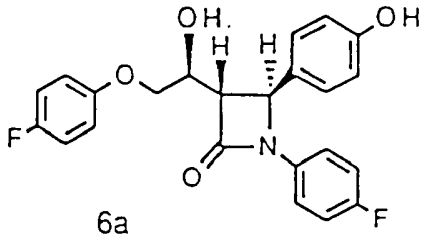


G2

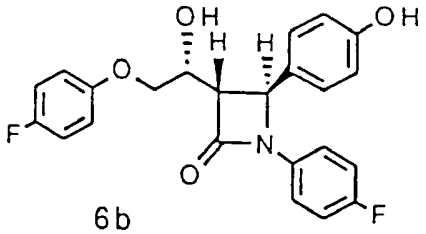


G3

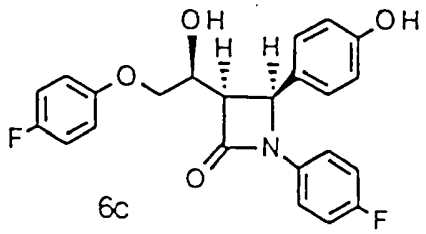
Krok 2 : Na odstránenie benzylovej skupiny zo zlúčenín G1, G2 a G3 sa použije spôsob, ktorý je obdobný spôsobu opísanému v príklade 2, kroku 3 a získajú sa zlúčeniny 6a, 6b a 6c :



6a



6b



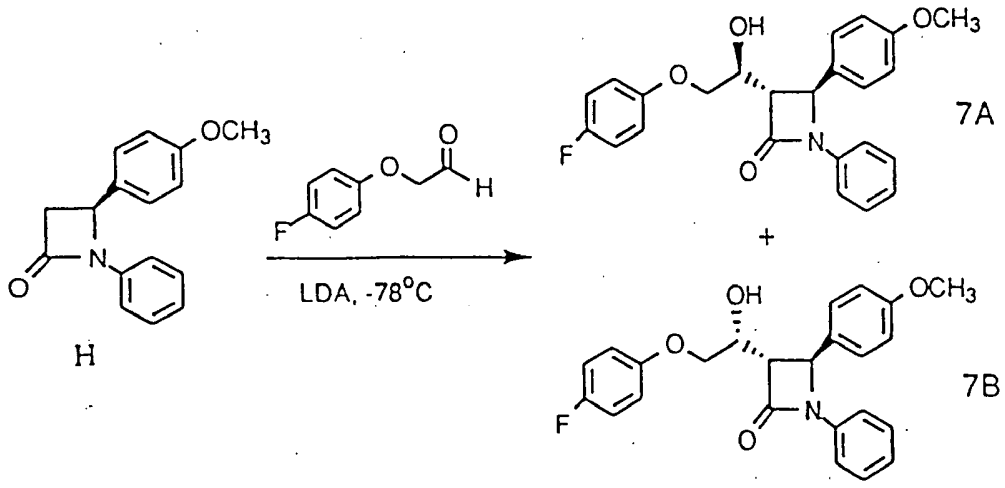
6c

Racemická zlúčenina 6a sa delí na svoje enantioméry preparatívnou HPLC chromatografiou na kolóne Chiracel AS, elúcia hexán/izopropyl alkohol (70 : 30). (Zlúčenina 6a je totožná s produktom príkladu 2.)

6b : t.t. = 130 - 131 °C

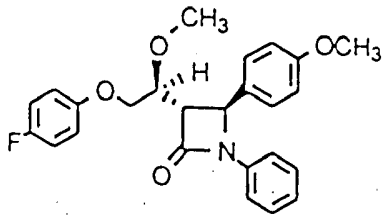
6c : vysokorozlišovacie MS FAB : vypočítané : 412,1360,
zistené : 412,1364.

Príklad 7



Azetidinón zlúčenina H (1,7 g, 7 mmol) sa rozpustí v bezvodom THF (50 ml) a ochladí na -78 °C. Pridá sa čerstvý LDA (1,2 ekv.) ako roztok v THF (10 ml) a mieša sa 45 minút pri -78 °C. Prikvapká sa fluórfenoxyacetaldehyd (1,3 g, 1,2 ekv.) v THF (5 ml) a mieša sa 4 hodiny. Reakčná zmes sa zohreje na 0 °C a reakcia sa ukončí vodným NH_4Cl (50 ml). Extrahuje sa éterom (200 ml), organická vrstva sa suší nad $MgSO_4$, prefiltruje sa a skoncentruje. Výsledná látka sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéli, elúcia hexán až 15 % EtOAc/hexán. NMR a chromatografická analýza ukazujú, že 7A je totožné s produktom z príkladu 1 a 7B je totožné s produktom z príkladu 3.

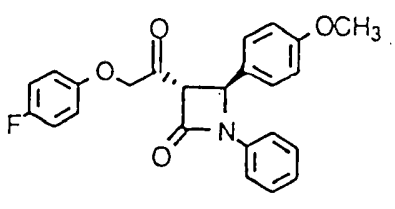
Príklad 8



Roztok produktu z príkladu 1, kroku 3 (0,15 g, 0,37 mmol) v THF reaguje so suspenziou NaH (0,017 g 60 % v oleji, 0,42 mmol) pri izbovej teplote. Po 15 minútach sa pridá CH_3I (0,07 ml, 1,12 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote 16 hodín. Zmes sa zriedi EtOAc, extrahuje soľankou, organická vrstva sa suší nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Výsledný olej sa čistí preparatívnou chromatografiou na silikagélových doskách, elúcia EtOAc/hexán (1 : 3) a získa sa 60 mg požadovanej zlúčeniny,

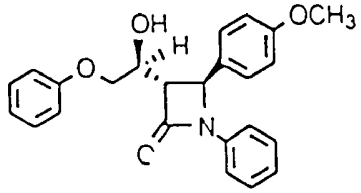
vysokorozlišovacie MS FAB (M+1): vypočítané : 422,1768,
zistené : 422,1763.

Príklad 9



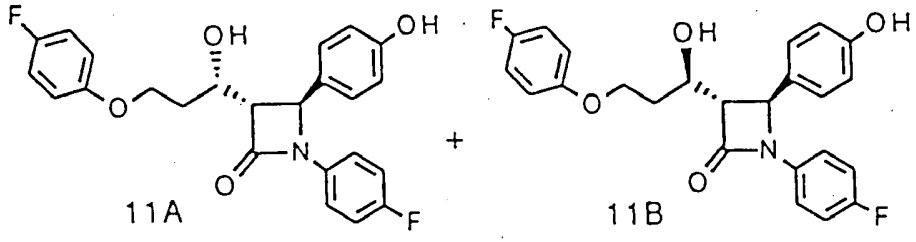
Roztok produktu z príkladu 1, kroku 3 (0,3 g, 0, 7 mmol) v CH_2Cl_2 reaguje s pyridínium chlórchromátom (0,55 g, 2,5 mmol) a kovovým hliníkom (0,4 g). Mieša sa pri izbovej teplote 3 dni. Prefiltruje sa cez celit a premyje CH_2Cl_2. Produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli, elúcia EtOAc/ hexán (1 : 3) a získa sa 0,23 g požadovanej zlúčeniny. Vysokorozlišovacie MS FAB (M+1): vypočítané : 406,1455,
zistené : 406,1422.

Príklad 10



Epoxid z príkladu 1, kroku 2 (zlúčenina B-1) reaguje spôsobom obdobným spôsobu z príkladu 1, kroku 3, fenol sa nahradí 4-fluórfenolom a získa sa požadovaná zlúčenina,
t.t. = 132 - 135 °C, vysokorozlišovacie MS FAB (M+1): 390.

Príklad 11



Azetidinón z prípravy 1 reaguje spôsobom opísaným v príklade 7, potom sa odstráni benzylová chrániaca skupina spôsobom opísaným v príklade 2, v kroku 3 a získajú sa požadované zlúčeniny.

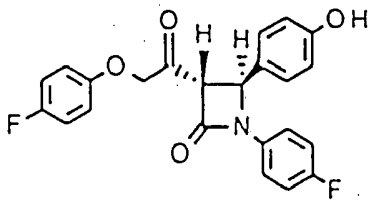
Izomér A : t.t. = 147 - 150 °C vysokorozlišovacie MS FAB (M+1):
vypočítané : 426,1517,
zistené : 426,1520.

Izomér B: t.t. = 146 - 148 °C vysokorozlišovacie MS FAB (M+1):

vypočítané : 426,1517,

zistené : 426,1508.

Príklad 12



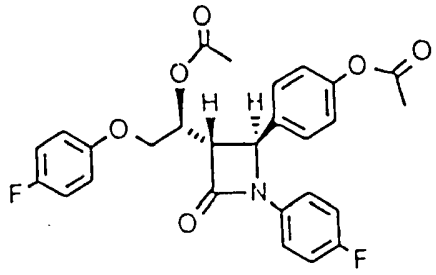
Produkt z príkladu 2, kroku 2 reaguje spôsobom opísaným v príklade 9, benzylová chrániaca skupina sa odstraňuje spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 2, v kroku 3 a získa sa požadovaná zlúčenina :

t.t. = 129 - 130 °C vysokorozlišovacie MS FAB (M+1):

vypočítané : 410,1216,

zistené : 410,1204.

Príklad 13



Do roztoku enantioméru B z príkladu 2 (0,025 g, 0,06 mmol) a pyridínu (0,024 ml, 0,296 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) sa pridá prebytok acetylchloridu (0,01 ml, 0,14 mmol) a mieša sa 2 hodiny pri izbovej teplote. Zmes sa zriedi CH_2Cl_2, premyje sa vodou a soľankou, suší sa nad Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odparí. Výsledný olej sa čistí preparatívnou HLPC, elúcia EtOAc/hexán (1 : 3) a získa sa požadovaná zlúčenina: vysokorozlišovacie MS :

vypočítané : 496,1558,

zistené : 496,1572.

Nasledujúce formulácie dávajú príklad dávkových foriem podľa tohto vynálezu. V každej termín "aktívna zlúčenina" označuje zlúčeninu vzorca I.

Príklad A

Tablety

č.	zložka	mg/tableta	mg/tableta
1	aktívna zlúčenina	100	500
2	laktóza	122	113
3	obilný škrob, potravinárska kvalita ako 10 % pasta v čistenej vode	30	40
4	obilný škrob potravinárska kvalita	45	40
5	stearát horečnatý	3	7
	Celkom	300	700

Spôsob výroby :

Vo vhodnom miešači sa miešajú zložky č. 1 a 2 10 až 15 minút. Zmes sa potom granuluje zložkou č. 3. Ak je to nevyhnutné, vlhké granuly sa drtia cez hrubé sito (napr. 1/4", 0,63 cm). Vlhké granuly sa vysušia. Sušené granuly sa, ak je to nevyhnutné, triedia a zmiešajú so zložkou č. 4 a miešajú 10-15 minút. Pridá sa zložka č. 5 a mieša 1-3 minúty. Zmes sa zlisuje na vhodnú veľkosť a spracuje sa na vhodnom tabletovacom stroji.

Príklad B :

Kapsuly

č.	zložka	mg/tableta	mg/tableta
1	aktívna zlúčenina	100	500
2	laktóza USP	106	123

3	obilný škrob		
	potravinárska kvalita	40	70
4	stearát horečnatý NF	4	7
	Celkom	250	700

Spôsob výroby

Zložky č. 1, 2 a 3 sa miešajú vo vhodnom miešači 10-15 minút. Pridá sa zložka č. 4 a miešajú sa 1-3 minúty. Zmes sa plní do vhodných dvojdielnych tvrdých želatínových kapsúl na vhodnom kapslovacom stroji.

Reprezentatívne prípravky, ktoré obsahujú inhibítor biosyntézy cholesterolu, sú v tejto oblasti dobre známe. Uvažuje sa, že tam, kde sa dve aktívne zložky podávajú ako jeden prípravok, sa vyššie opísané dávkové formy pre substituované azetidinóny môžu ľahko modifikovať s použitím znalostí z tohto odboru.

In vivo aktivita zlúčenín vzorca I sa určí nasledujúcim spôsobom.

In vivo stanovenie látky znižujúcej obsah tukov v hyperlipidemickom škrečkovi

Škrečkovia sú rozdelení do skupín po šiestich a podáva sa im sedem dní riadená cholesterolová diéta (Purina Chow 5001, ktorá obsahuje 0,5 % cholesterolu). Diétna spotreba sa monitoruje, aby sa určila expozícia cholesterolu z potravy za prítomnosti testovaných zlúčenín. Zvieratám sa dávkujú testované zlúčeniny raz za deň od začatia diéty. Dávkovanie je orálne žalúdočnou sondou, 0,2 ml obilného oleja samotného (kontrolná skupina) alebo roztoku (suspenzie) testovanej zlúčeniny v obilnom oleji. Všetky umierajúce zvieratá a v zlej fyzickej kondícii sú usmrtené. Po siedmich dňoch sa zvieratá anestezujú IM injekciou ketamínu a sú podrobené pitve. Krv sa zhromaždí vo vakuovaných skúmavkách, ktoré obsahujú EDTA na analýzu lipidov v plazme pečeň sa vyberie na analýzu lipidov v tkanive. Údaje sa udávajú ako percentá zníženia lipidov oproti kontrolnej skupine.

Škrečkovia boli použití v in vivo testoch, ako je opísané vyššie, nasledujúce údaje boli získané pre ukážkové zlúčeniny vzorca I. Zlúčeniny v nasledujúcej tabuľke odpovedajú číslam v príkladoch, údaje sú uvedené ako percentuálna zmena oproti kontrolnej skupine, preto záporné čísla indikujú pozitívny efekt zníženia lipidov.

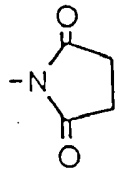
č. z príkladu	% zníženia		dávka
	sérum cholesterol	estery cholesterolu	mg/kg
5A1	-12	-71	10
12	-9	-27	1
6b	0	-39	10

Pre racemické zlúčeniny vzorca I alebo aktívne diastereoméry alebo enantioméry zlúčenín vzorca I, zlúčeniny, ktoré sa podávajú v dávkach 1-10 mg/kg, vykazujú zníženie v rozsahu od -96 do -15 % u esterov cholesterolu a zníženie od -51 do 0 % u séra cholesterolu. Zníženie u esterov cholesterolu je dôležitejšie meritko aktivity a aktívne zlúčeniny výhodne vykazujú rozsah od -30 do -96 % a výhodnejšie rozsah od -50 do -96 % zníženia u esterov cholesterolu.

Priemyselná využiteľnosť

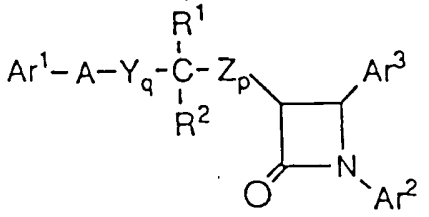
Substituované azetidinóny pripravené podľa tohto vynálezu sa užívajú ako látky znižujúce obsah cholesterolu pri liečbe a prevencii artérioskleróz. Substituované azetidinóny sa používajú ako inhibítory absorpcie cholesterolu v kombinovanom užití s inhibítormi biosyntézy cholesterolu vo farmaceutických prípravkoch na liečbu a prevenciu artérioskleróz alebo na znižovanie hodnôt cholesterolu v plazme.

Tabuľka 1

Chránená skupina	Chránená a chrániaca skupina
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOfenyl
>NH	>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOfenyl >Nbenzyl, >NSi$(CH_3)_3$, >NSi$(CH_3)_2$-C$(CH)_3$ >N$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$
-NH_2	
-OH	-OCH_3, -OCH_2OCH_3, -O$Si(CH_3)_3$, -O$Si(CH_3)_2$-C$(CH)_3$, -OCH_2fenyl

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina štruktúrneho vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že

Ar^1 je R^3 - substituovaný aryl

Ar^2 je R^4 - substituovaný aryl

Ar^3 je R^5 - substituovaný aryl

Y a Z sa nezávisle vyberajú zo skupiny, ktorá obsahuje $-CH_2-$, -CH(nižší alkyl) a -C(nižší dialkyl)-

A je -0-, -S-, $-S(0)_2-$

R^1 sa volí zo skupiny, ktorá obsahuje $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$,

R^2 je vybrané zo skupiny, ktorá obsahuje vodík, nižší alkyl a aryl

alebo R^1 a R^2 sú spoločne 0

q je 1, 2 alebo 3

p je 0, 1, 2, 3 alebo 4

R^5 sú 1-3 substituenty, ktoré sa nezávisle volia zo skupiny, ktorá obsahuje $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-nižší alkyl, $-NR^6SO_2$-aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-aryl, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, o-halogén, m-halogén, o-nižší alkyl, m-nižší alkyl, -(nižší alkylén)-$COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$

R^3 a R^4 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z R^5, vodíka, p-nižšieho alkylu, arylu, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogénu

R^6, R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, nižšieho alkylu, arylu a aryl-substituovaného nižšieho alkylu a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že Ar^1 je R^3 - substituovaný fenyl, kde R^3 je $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyl, $S(O)_{0-2}$-aryl, $-NO_2$ alebo halogén, Ar^2 je R^4 - substituovaný fenyl, kde R^4 je vodík, nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-COR^6$ alebo halogén, kde R^6 a R^7 sú nezávisle vodík alebo nižší alkyl a R^9 je nižší alkyl a Ar^3 je R^5 - substituovaný fenyl, kde R^5 je $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, -(nižší alkylén)-$COOR^6$ alebo $-CH=CH-COOR^6$, kde R^6 a R^7 sú nezávisle vodík alebo nižší alkyl a R^9 je nižší alkyl.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že každé Y a Z je $-CH_2-$ a súčet p a q je 1 alebo 2.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že R^1 je $-OR^6$, kde R^6 je vodík a R^2 je vodík alebo R^1 a R^2 súčasne sú = 0.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že sa volí zo skupiny, ktorá sa skladá z :

rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón

3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón

rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-1-(4-fluórfenyl)-2-azetidinón

3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-1-(4-fluórfenyl)-2-azetidinón

rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(R)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón

rel-3(S)-[2-[(4-fluórfenyl)tio]-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón

rel-3(S)-[2-[(4-fluórfenyl)sulfinyl]-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón

rel-3(S)-[2-[(4-fluórfenyl)sulfonyl]-1(S)-hydroxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón
rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy))-1(S)-metoxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón
rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy))-1-oxoetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón
rel-3(S)-[1(S)-hydroxy-2-fenoxyetyl]-4(S)-(4-metoxyfenyl)-1-fenyl-2-azetidinón
rel-3(S)-[3-(4-fluórfenoxy)-1(R)-hydroxypropyl]-1-(4-fluórfenyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinón
rel-3(S)-[3-(4-fluórfenoxy)-1(S)-hydroxypropyl]-1-(4-fluórfenyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinón
(3S,4S)-3-[2-(4-fluórfenoxy)-1-oxoetyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-1-(4-fluórfenyl)-2-azetidinón
rel-3(S)-[2-(4-fluórfenoxy)-1(R)-hydroxyetyl]-1-(4-fluórfenyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinón
3(S)-[1(S)-(acetyloxy)-2-(4-fluórfenoxy)etyl]-4(S)-[4-(acetyloxy)fenyl]-1-(4-fluórfenyl)-2-azetidinón

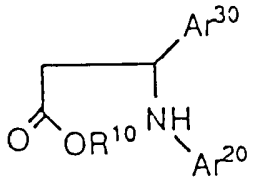
6. Spôsob liečby alebo prevencie artérioskleróza alebo zníženia hodnôt cholesterolu v plazme u cicavcov, ktoré takú liečbu potrebujú, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5, buď samotnej alebo v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu.

7. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje účinné množstvo zlúčeniny, ktorá znižuje cholesterol, podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5, buď samotnej alebo v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu, vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

8. Použitie zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5 na prípravu lieku na liečbu alebo prevenciu artérioskleróza alebo na zníženia hodnôt cholesterolu v plazme, v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5, buď samotnú alebo v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky prijateľný nosič.

9. Súprava, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje v oddelených častiach v jednom balení farmaceutické prípravky na použitie v kombinácii na liečbu alebo prevenciu artérioskleródzy alebo na zníženia hodnôt cholesterolu v plazme, ktoré obsahujú v jednej časti účinné množstvo inhibítora biosyntézy cholesterolu a v druhej časti účinné množstvo zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5 vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

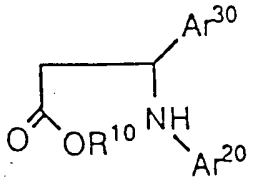
10. Spôsob prípravy chirálnych β-aminoesterov vzorca II



II

kde Ar^{20} je Ar^2, ako je definované v nároku 1, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl, Ar^{30} je Ar^3, ako je definované v nároku 1, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl, $-C(O)OR^{10}$ je acylový radikál chirálneho alkoholu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa reakciu brómocetánu chirálneho alkoholu vzorca $R^{10}OC(O)CH_2Br$, v ktorom $R^{10}OH$ je opticky čistý chirálny alkohol, s imínom vzorca Ar^{20}-N=CH-Ar^{30}, kde Ar^{20} a Ar^{30} sú definované vyššie a so zinkom, ktorá poskytuje β-aminoester vzorca II.

11. β-aminoester vzorca II



II

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že

Ar^{20} je R^4 - substituovaný aryl, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl,

Ar^{30} je R^5 - substituovaný aryl, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl,

-C(O)OR[10] je acylový radikál opticky čistého chirálneho alkoholu, ktorý sa volí zo skupiny, ktorá obsahuje 1-mentyl, izopino-kamfenyl, (1S)-endo-bornyl, izomentyl, trans-2-fenylcyklohexyl alebo fenylmentyl

R^5 sú 1-3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z -OR^6, -$O(CO)R^6$, -$O(CO)OR^9$, -$O(CH_2)_{1-5}OR^9$, -$O(CO)NR^6R^7$, -NR^6R^7, -$NR^6(CO)R^7$, -$NR^6(CO)OR^9$, -$NR^6(CO)NR^7R^8$, -NR^6SO_2-nižší alkyl, -NR^6SO_2-aryl, -$CONR^6R^7$, -COR^6, -$SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-aryl, $S(O)_{0-2}$-alkyl, -$O(CH_2)_{1-10}$-$COOR^6$, -$O(CH_2)_{1-10}$-$CONR^6R^7$, -(nižší alkylén)-$COOR^6$, -CH=CH-$COOR^6$

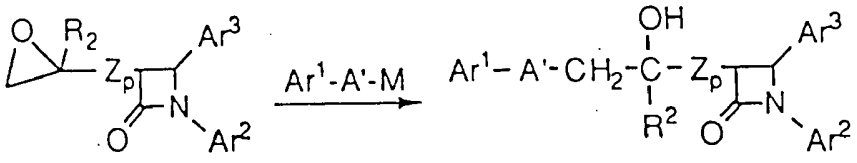
R^4 sú 1-3 substituenty, ktoré sa nezávisle volia zo skupiny, ktorá obsahuje R^5, vodíka, p-nižší alkyl, aryl, -NO_2, -CF_3 a p-halogén

R^6, R^7 a R^8 sú nezávisle volia zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, nižšieho alkylu, arylu a aryl-substituovaného nižšieho alkylu

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

12. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa :

Spôsob A :



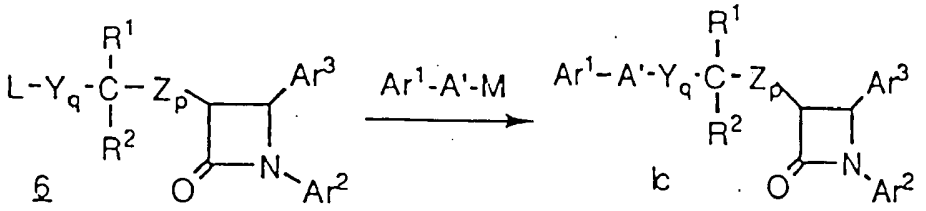
1 Ia

reakciu azetidinónu vzorca 1, ktorý je substituovaný epoxidom, kde Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 a Z_p sú opísané v nároku 1, so zlúčeninou vzorca Ar^1-A'-M, kde Ar^1 je opísané v nároku 1, A' je -O- alebo -S- a kde M je kov, ako je sodík, draslík, lítium alebo horčík, v inertnom rozpúšťadle, pri izbovej teplote a v inertnej atmosfére, ktorá poskytuje zlúčeninu vzorca I, kde Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 a Z_p sú opísané v nároku 1, A' je -O- alebo -S-, je -CH_2-, q je 1 a R^1 je OH (napr. zlúčenina vzorca Ia).

Spôsob B :

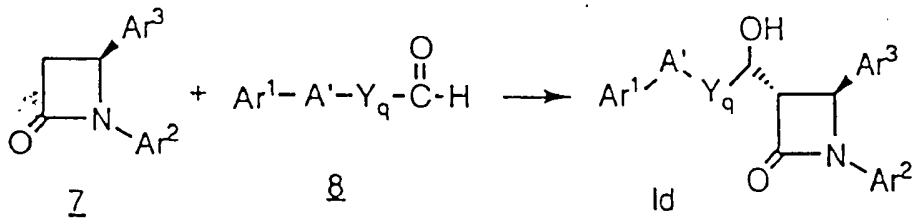
reakciu zlúčeniny vzorca I, ako je definovaná v spôsobe A, s Ar^1-OH alebo Ar^1-SH, kde Ar^1 je definované v nároku 1, za prítomnosti takého reagenta, ako je $ZnCl_2$, ktorá poskytuje zlúčeninu vzorca Ia, ako je definované v spôsobe A.

Spôsob C :



reakciu zlúčeniny vzorca 6, kde Ar^2, Ar^3, R^1, R^2 ,Y_q a Z_p sú opísané v nároku 1 a L je odstupujúca skupina, ako je halogenid, so zlúčeninou vzorca Ar^1-A´-M, ako je opísaná v spôsobe A a získa sa zlúčenina vzorca I, kde Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1, R^2 ,Y_q a Z_p sú opísané vyššie a A je -O- alebo -S- (napr. zlúčenina vzorca Ic) alebo

Spôsob D :



reakciu 3-nesubstituovaného azetidinónu vzorca 7, kde Ar^2 a Ar^3 sú definované v nároku 1, so silnou bázou pri nízkych teplotách v inertnom rozpúšťadle, po ktorej nasleduje reakcia s aldehydom vzorca 8, kde Ar^1 a Y_q sú definované v nároku 1 a A´ je -O- alebo -S-, ktorá poskytuje zlúčeninu vzorca I, kde Ar^1, Ar^2, Ar^3 a Y_q sú opísané vyššie, R^1 je OH, R^2 je vodík, p je O a A´je -O- alebo -S- (napr. zlúčenina vzorca Id).