(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 963817 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 963817

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D205/08
A61K 31/395

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.03.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.09.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.09.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **22.03.1995 PCT/US1995/003196**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.03.1994 US 218498

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Schering Corporation,** 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Kirkup, Michael P.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Dugar, Sundeep,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Shankar, Bandarpalle B.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoidut atsetidinoniyhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä hypokolest eroleemisinä aineina

Substituerade azetidinonföreningar som är nyttiga som hypokolesterolem iska ämnen

L 3

Substituoidut atsetidinoniyhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä hypokolesteroleemisinä aineina. - Substituerade azetidinonföreningar som är nyttiga som hypokolesterolemiska ämnen.

Keksinnön kohteena on substituoidut atsetidinonit, jotka ovat hyödyllisiä hypokolesteroleemisinä aineina ateroskleroosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, sekä keksinnön mukaisten substituoitujen atsetidinonien ja kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin yhdistelmä ateroskleroosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät mainittuja atsetidinoneja ja yhdistelmiä, menetelmä valmistaa välituotteita, jotka ovat hyödyllisiä mainittujen atsetidinonien synteesissä ja mainitulla menetelmällä valmistetut uudet välituotteet.

Ateroskleroottinen sepelvaltimotauti on länsimaiden tärkein syy kuolemaan ja sydänverisuonisairastuvuuteen. Ateroskleroottisen sepelvaltimotaudin riskitekijöitä ovat mm. liiallinen verenpaine, sokeritauti, perheen sairaustausta, miessukupuolisuus, tupakanpoltto ja seerumin kolesteroli. Kokonaiskolesterolitasoon yli 225 - 250 mg/dl liittyy merkittävä riskin kohoaminen.

Kolesteryyliesterit ovat eräs valtimoinkovetusvaurioiden tärkeä komponentti ja kolesterolin tärkein varastointimuoto valtimon seinämäsoluissa. Kolesteryyliesterien muodostuminen on myös avainvaihe ruokavalion kolesterolin suolistoabsorptiossa.

Muutamien atsetidinoniyhdisteiden on raportoitu olevan käyttökelpoisia kolesterolin alentamisessa ja/tai kolesterolia sisältävien vaurioiden muodostumisen estämisessä nisäkkään valtimoseinämissä. Julkaisussa U.S. 4,983,597 kuvataan N-sulfonyyli-2-atsetidinonit antikolesteroleemisina aineina, ja julkaisussa: Ram et al.; Indian J Chem., osa B, 29B, 12 (1990) s. 1134-1137, kuvataan etyyli-4-(2-oksoatsetidin-4-yyli)fenoksialkanoaatit veren rasvapitoisuutta alentavina aineina. EP-patenttijulkaisussa 264,231 kuvataan 1-substituoitu-4-fenyyli-3-(2-oksoalky-

lideeni)-2-atsetidinonit verihiutaleiden aggregoitumisen estäjinä. Eurooppalainen patentti 199,630 ja eurooppalainen patenttihakemus 337,549 kuvaavat elastaasi-inhibiittorilla substituoituja atsetidinoneja, jotka mainitaan olevan käyttökelpoisia käsiteltäessä tulehduksenvastaisia tiloja, jotka johtavat erilaisiin sairastiloihin, esim. ateroskleroosiin, liittyvään kudoksen vaurioitumiseen. WO93/02048 kuvaa substituoituja β-laktaameja, jotka ovat hyödyllisiä hypokolesteroleemisina aineina.

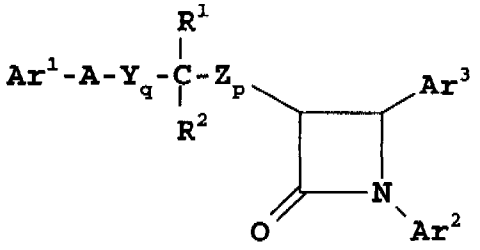
Dieettikolesterolin säädön lisäksi kokovartalon kolesterolin homeostaasin säätöön ihmisissä ja eläimissä liittyy kolesterolibiosynteesin, sappihappobiosynteesin ja kolesterolia sisältävän plasman lipoproteiinin katabolismin modulointi. Maksa on se pääelin, joka on vastuussa kolesterolibiosynteesistä ja katabolismista ja tästä syystä se on plasman kolesterolitasojen määrävä päätekijä. Maksa on erittäin alhaisen tiheyden omaava lipoproteiini (VLDL), jotka se jälkeen kierrätyksessä metabolisoituvat alhaisen tiheyden omaaviksi lipoproteiineiksi (LDL), synteesin ja erityksen paikka. LDL ovat pääasiallisia kolesterolia kantavia lipoproteiineja plasmassa ja niiden pitoisuuden lisääminen korreloi kasvavan ateroskleroosin kanssa.

Kun vähennetään kolesterolin absorbointia suolessa, keinolla millä hyvänsä, vähemmän kolesterolia syötetään maksaan. Tällaisen prosessin seurauksena on vähentynyt hepaattilipoproteiinien (VLDL) tuotanto ja plasmakolesterolin, pääasiassa LDL, hepatiittipuhdistuksen kohoaminen. Näin kolesterolin suolistoabsorboinnin inhiboinnin lopullisena vaikutuksena on plasman kolesterolitason aleneminen.

Kolesterolin biosynteesin inhiboiminen 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymillä A reduktaasi(EC1.1.1.34)inhibiittoreilla on osoittanut olevan tehokas tie alentaa plasmakolesterolia (Witzum, *Cirucaltion, 80*, 5 (1989), s. 1101-1114) ja alentavan ateroskleroosia. HMG CoA-reduktaasi-inhibiittorin ja sappihapposekvestrantin yhdistelmäterapia on osoitettu olevan

tehokkaampi hyperlipideemisissä ihmispotilaissa kuin kumpikin aines monoterapiassa (Illingworth, *Drugs, 36* (Suppl. 3) (1988), s 63-71).

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet on esitetty kaavalla I



I

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

Ar^1 on R^3-substituoitu aryyli;

Ar^2 on R^4-substituoitu aryyli;

Ar^3 on R^5-substituoitu aryyli;

Y ja Z ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta $-CH_2-$, -CH(alempi alkyyli)- ja -C(dialempi alkyyli)-;

A on -O-, -S-, -S(O)- tai $-S(O)_2-$;

R^1 on valittu joukosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ ja $-O(CO)NR^6R^7$;

R^2 on valittu joukosta vety, alempi alkyyli ja aryyli; tai

R^1 ja R^2 ovat yhdessä =O;

q on 1, 2 tai 3;

p on 0, 1, 2, 3 tai 4;

R^5 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-alempi alkyyli, $-NR^6SO_2$-aryyli, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, *o*-halogeeni, *m*-halogeeni, *o*-alempi alkyyli, *m*-alempi alkyyli, -(alempi alkyleeni)$-COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 ja R^4 ovat 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta R^5, vety, *p*-alempi alkyyli, aryyli, $-NO_2-$, $-CF_3$ ja *p*-halogeeni;

R^6, R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta vety, alempi alkyyli, aryyli ja aryyli-substituoitu alempi alkyyli; ja
R^9 on alempi alkyyli, aryyli tai aryyli-substituoitu alempi alkyyli.

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar^1 on R^3-substituoitu fenyyli, erityisesti (4-R^3)-substituoitu fenyyli. Ar^2 on mieluummin R^4-substituoitu fenyyli, erityisesti (4-R^4)-substituoitu fenyyli. Ar^3 on mieluummin R^5-substituoitu fenyyli, erityisesti (4-R^5)-substituoitu fenyyli. Kunkin Ar^1:n Ar^2:n ja Ar^3:n monosubstituutio on edullinen.

Y ja Z on kumpikin mieluummin $-CH_2-$. R^2 on mieluummin vety. R^1 on mieluummin $-OR^6$, jossa R^6 on vety, tai ryhmä, joka on helposti metaboloitavissa hydroksyyliksi (kuten edellä määritellyt $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ ja $-O(CO)NR^6R^7$). Edullisia ovat myös yhdisteet, joissa R^1 ja R^2 ovat yhdessä =O.

q:n ja p:n summa on mieluummin 1 tai 2, mieluiten 1. Edullisia ovat yhdisteet, jossa p on 0, q on 1, Y on $-CH_2-$ ja R^1 on $-OR^6$, erityisesti kun R^6 on vety.

Toinen ryhmä edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa Ar^1 on R^3-substituoitu fenyyli, Ar^2 on R^4-substituoitu fenyyli ja Ar^3 on R^5-substituoitu fenyyyli. Edullisia ovat myös yhdisteet, joissa Ar^1 on R^3-substituoitu fenyyli, Ar^2 on R^4-substituoitu fenyyli, Ar^3 on R^5-substituoitu fenyyli, ja p:n ja q:n summa on 1 tai 2, erityisesti 1. Vielä edullisempia ovat yhdisteet, joissa Ar^1 on R^3-substituoitu fenyyli, Ar^2 on R^4-substituoitu fenyyli, Ar^3 on R^5-substituoitu fenyyli, p on 0 ja q on 1.

A on mieluummin -O-.

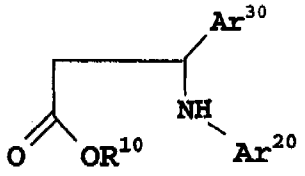
R^3 on mieluummin $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, NO_2 tai halogeeni. Edullisempi määritelmä

R^3:lle on halogeeni, erityisesti fluori tai kloori.

R^4 on mieluummin vety, alempi alkyyli, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, COR^6 tai halogeeni, jossa R^6 ja R^7 ovat mieluummin toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, ja R^9 on mieluummin alempi alkyyli. Vielä edullisempi määritelmä R^4:lle on vety tai halogeeni, erityisesti fluori tai kloori.

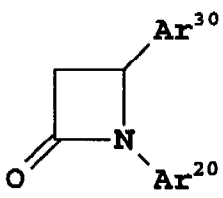
R^5 on mieluummin $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, -(alempi alkyleeni)$-COOR^6$ tai $-CH=CH-COOR^6$, jossa R^6 ja R^7 ovat mieluummin toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, ja R^9 on mieluummin alempi alkyyli. Vielä edullisempi määritelmä R^5:lle on $-OR^6$, -(alempi alkyleeni)$-COOR^6$ tai $-CH=CH-COOR^6$, jossa R^6 on mieluummin vety tai alempi alkyyli.

Keksinnön kohteena on myös uusi menetelmä valmistaa kiraalisia β-aminoesterivälituotteita, joilla on kaava II



II

jossa Ar^{20} on Ar^2, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli, Ar^{30} on Ar^3, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli, ja $-C(O)OR^{10}$ on kiraalisen alkoholin asyyliradikaali, jotka ovat hyödyllisiä valmistettaessa kiraalisia 3-substituoimattomia atsetidinoneja, joilla on kaava



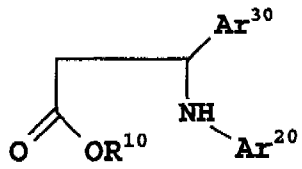
III

jossa Ar^{20} ja Ar^{30} tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmässä saatetaan reagoimaan kiraalisen alkoholin bromiasetaatti, jolla on kaava $R^{10}OC(O)CH_2Br$, jossa $R^{10}OH$ on optisesti puhdas kiraalinen alkoholi, kaavan Ar^{20}-N=CH-Ar^{30} mukainen imini, jossa Ar^{20} ja Ar^{30} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja sinkki, jolloin saadaan kaavan II mukainen β-aminoesteri.

Kaavan II mukainen välituote voidaan muuntaa kiraaliseksi 3-substituoimattomaksi atsetidinoniksi, jolla on kaava III, syklisoimalla kaavan II mukainen β-aminoesteri Grignardin reagenssilla.

Tämän keksinnön kohteena ovat myös uudet kaavan II mukaiset välituotteet, ts. kaavan II mukaiset yhdisteet



II

jossa Ar^{20} on R^4-substituoitu aryyli, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli;

Ar^{30} on R^5-substituoitu aryyli, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli;

$-C(O)OR^{10}$ on optisesti puhtaan kiraalisen alkoholin asyyliradikaali valittuna joukosta 1-mentyyli, isopino-kamfeyyli, (1S)-endo-bornyyli, isomentyyli, trans-2-fenyylisykloheksyyli tai fenyylimentyyli;

R^5 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna joukosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-alempi alkyyli, $-NR^6SO_2$-aryyli, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogeeni,

m-halogeeni, *o*-alempi alkyyli, *m*-alempi alkyyli, (alempi alkyleeni)-$COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$;
R^4 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta R^5, H, *p*-alempi alkyyli, aryyli, $-NO_2$, $-CF_3$ ja *p*-halogeeni;
R^6, R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta H, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli-substituoitu alempi alkyyli.

Tämän keksinnön kohteena on myös kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö hypokolesteroleemisena aineena plasman kolesterolitasojen alentamiseksi ja hoidettaessa ja ennaltaehkäistäessä ateroskleroosia tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.

Toisaalta keksinnön kohteena on farmaseuttinen seos, joka käsittää kaavan I mukaisen substituoidun atsetidinonin farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa. Keksinnön kohteena on myös mainitun farmaseuttisen seoksen käyttö hypokolesteroleemisena aineena plasman kolesterolitasojen alentamiseksi ja hoidettaessa ja ennaltaehkäistäessä ateroskleroosia, ja menetelmä valmistaa mainittuja seoksia sekoittamalla kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Esillä olevan keksinnön kohteena on myös menetelmä laskea plasman kolesterolitasoja, ja menetelmä hoitaa tai ennaltaehkäistäessä ateroskleroosia, jossa menetelmässä tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä tämän keksinnön substituoidun kolesterolia arbsorboivan atsetidinoni-inhibiittorin ja kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin yhdistelmää. Toisin sanoen esillä oleva keksintö kohdistuu substituoidun kolesterolia absorboivan atsetidinoni-inhibiittorin yhteiskäyttöön kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin kanssa (ja samalla lailla kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin käyttöön käytettäväksi yhdessä substituoidun kolesterolia absorboivan atsetidinoni-inhibiittorin kanssa) ateroskleroosin hoitoon ja ennaltaehkäisyyn tai plasman kolesterolitason alentamiseksi.

Eräässä lisäpiirteessä, keksintö kohdistuu farmaseuttiseen seokseen, joka sisältää tehokkaan määrän substituoitua kolesterolia absorboivaa atsetidinoni-inhibiittoria, kolesterolin biosynteesti-inhibiittoria ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa. Mainitun seoksen käyttöä atersokleroosin hoitamiseksi tai ennaltaestämiseksi tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi on myös tutkittu kuten myös mainitun seoksen valmistusta sekoittamalla substituoitua atsetidinonikolesterolin absorptioinhibiittoria, kolesterolin biosynteesi-inhibiittoria ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa. Viimeinen keksinnön piirre on se, että se kohdistuu kittiin, joka sisältää yhdessä säiliössä tehokkaan määrän substituoitua kolesterolia absorboivaa atsetidinoni-inhibiittoria farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa, ja erillisessä säiliössä tehokkaan määrän kolesterolin biosynteesi-inhibiittoria farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa.

Tässä käytettynä termi "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraa tai haarutunutta 1 - 6 hiiliatomista alkyyliketjua. Vastaavasti "alempi alkyleeni" tarkoittaa kahdenarvoista alkyyliketjua, suoraa tai haarutunutta, jossa on 1 - 6 hiiliatomia.

"Aryyli" on fenyyli, naftyyli, indenyyli, tetrahydronaftyyli tai indanyyli.

"Halogeeni" on fluori-, kloori-, bromi- tai jodiradikaali.

Edellä esitetty maininta, jonka mukaan R^6, R^7 ja R^8 sanotaan olevan toisistaan riippumatta valittu substituenttien ryhmästä, tarkoittaa, että R^6, R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta valittuja, mutta myöskin sitä, että silloin kun R^6, R^7 ja R^8 substituentit esiintyvät enemmän kuin kerran molekyylissä, nämä esiintymät ovat toisistaan riippumatta valittuja (esim. jos R on $-OR^6$, jossa R^6 on vety, R^4 voi olla $-OR^6$, jossa R^6 on alempi alkyyli). Vastaavasti R^3, R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta valittu substituenttien ryhmästä, ja kun useampi kuin yksi ryh-

mistä R^3, R^4 ja/tai R^5 on läsnä, substituentit ovat toisistaan riippumatta valittuja; alan ammttilainen havaitsee, että substituentin/substituenttien koko ja luonne vaikuttavat läsnäolevien substituenttien määrään.

Keksinnön yhdisteillä on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi ja sen vuoksi kaikki isomeerit mukaan lukien diastereomeerit ja rotationaaliset isomeerit, on tulkittu kuuluvaksi osana keksintöä. Keksintöön kuuluvat d- ja l-isomeerit sekä puhtaassa muodossa että seoksena mukaan lukien raseemiset seokset. Isomeerit voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaista tekniikka joko saattamalla reagoimaan optisesti puhtaat tai optisesti rikastetut lähtöaineet tai erottamalla kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerit.

Alan ammattimies tietää, että joidenkin kaavan I mukaisten yhdisteiden kohdalla, jokin isomeeri voi osoittaa suurempaa farmakologista aktiivisuutta kuin joku toinen isomeeri.

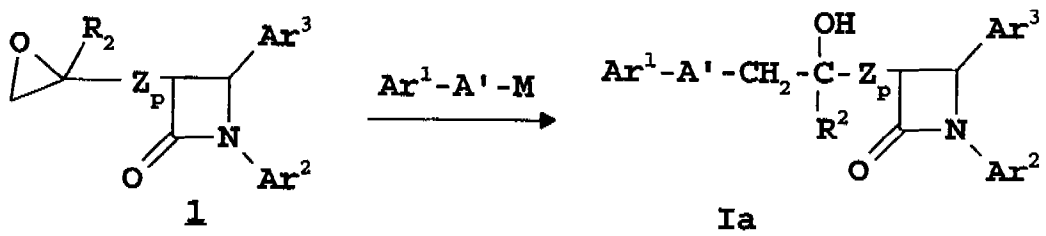
Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa on aminoryhmä, voi muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä sopivista hapoista suolan muodostukseen ovat suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, sitruunahappo, oksaalihappo, malonihappo, salisyylihappo, omenahappo, fumaarihappo, meripihkahappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, metaanisulfonihappo ja muut alalla hyvin tunnetut mineraali- ja karboksyylihapot. Suola valmistetaan saattamalla vapaa emäsmuoto kosketukseen riittävän määrän kanssa haluttua happoa suolan muodostamiseksi. Vapaa emäsmuoto voidaan kehittää käsittelemällä suolaa sopivalla laimennetulla emäsvesiliuoksella, kuten laimennetulla natriumbikarbonaattivesiliuoksella. Vapaa emäsmuoto eroaa vastaavasta suolamuodostaan jonkin verran joidenkin fysikaalisten ominaisuuksien suhteen, kuten liukoisuus polaarisiin liuottimiin, mutta suola on muuten ekvivalentti vastaavan vapaan emäsmuodon kanssa keksinnön mukaiseen tarkoitukseen.

Jotkut keksinnön mukaiset yhdisteet ovat happamia (esimerksiksi ne yhdisteet, joissa on karboksyyliryhmä). Nämä yhdisteet muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat natrium-, kalium-, kalsium-, alumiini-, kulta- ja hopeasuolat. Mukaan kuuluvat myös suolat, jotka ovat muodostuneet farmaseuttisesti hyväksyttävien amiinien kuten ammoniakin, alkyyliamiinien, hydroksialkyyliamiinien, N-metyyliglukamiinin ja vastaavien kanssa.

Kolesterolin biosynteesi-inhibiittoreihin, käytettäväksi yhdistelmänä esillä olevassa keksinnössä, kuuluu HMG CoA -reduktaasi-inhibiittoreita, kuten lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin ja Cl-981; HMG GoA syntetaasi-inhibiittorit, esimerkiksi L-659,699 ((E,E)-11-[3'R-(hydroksimetyyli)-4'-okso-2'R-oksetanyyli]-3,5,7R-trimetyyli-2,4-undekadienoiinihappo); skualeenisynteesi-inhibiittorit, kuten esimerkiksi skualestatin 1; ja skualeeniepoksidaasi-inhibiittorit, esimerkiksi NB-598 ((E)-N-etyyli-N-(6,6-dimetyyli-2-hepten-4-ynyyli)-3-[(3,3'-bitiofen-4-yyli)metoksi]bentseeni-metaaniamiinihydrokloridi). Edullisia HMB CoA-reduktaasi-inhibiittoreita ovat lovastatin, pravastatin ja simvastatin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 ja Z_p tarkoittavat samaa kuin edellä, Y on $-CH_2-$, q on 1, R^1 on OH ja A on -O- tai -S- (ts. kaavan Ia mukainen yhdiste), on kuvattu menetelmässä 1:

Menetelmä 1



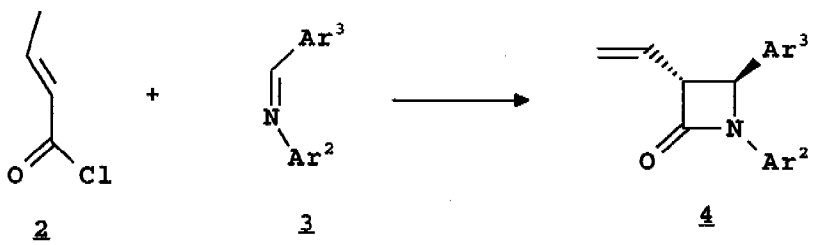
1 Ia

Kaavan 1 mukaista epokisidi-substituoitua atsetidinonia voidaan käsitellä kaavan Ar^1-A'-M mukaisella yhdisteellä, jossa A' on -O- tai -S-, ja jossa M on metalli kuten natrium, kalium, litium tai megnesium, inertissä liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa (THF) huoneenlämpötilassa ja inertissä ilmakehässä kuten N_2, jolloin saadaan kaavan Ia mukaista yhdistettä. Kaavan 1 mukaiset yhdisteet valmistetaan välittömästi ennen reaktiota käsittelemällä Ar^1-OH- tai Ar-SH-liuosta inertissä liuottimessa kuten THF:ssa suspensiolla, jossa on alkalimetallihydridiä, tai kun M on magnesium, liuoksella, jossa on alkyyli-Grignardin reagenssia kuten isopropyylimagnesiumbromidia samassa liuottimessa.

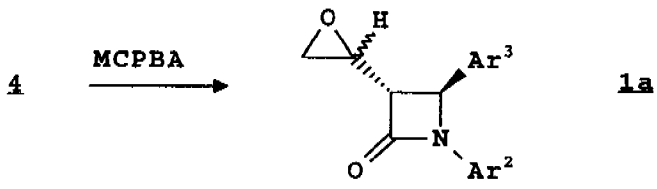
Vaihtoehtoisesti kaavan 1 mukaista yhdistettä voidaan käsitellä Ar^1-OH:lla tai Ar^1-SH:lla reagenssin kuten $ZnCl_2$:n läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan Ia mukainen yhdiste.

Kaavan 1 mukaisten lähtöaineiden valmistus on esitetty seuraavilla menetelmillä (esimerkkiyhdisteet, joissa p on 0, ts. Z ei ole läsnä), jossa menetelmässä A valmistetaan kaavan 1a mukaisia yhdisteitä, joilla on suhteellinen "trans"-orientaatio β-laktaamin 3- ja 4-asemissa, ja jossa menetelmässä B valmistetaan kaavan 1b mukaisia yhdisteitä, joilla on suhteellinen "cis"-orientaatio β-laktaamin 3- ja 4-asemissa:

Menetelmä A:



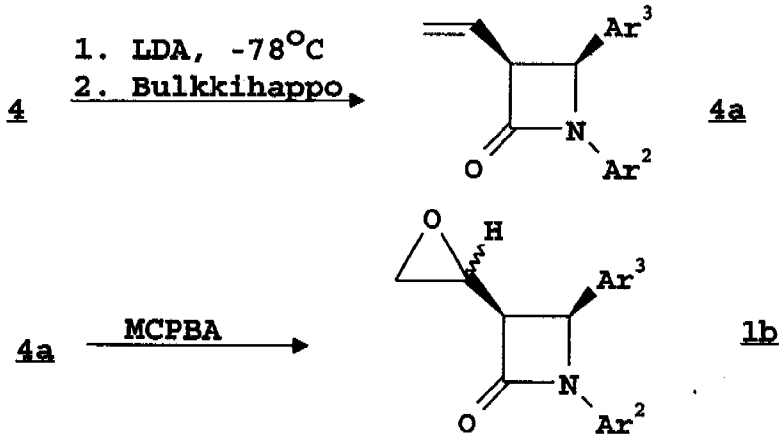
2 3 4



4 1a

Ensimmäisessä vaiheessa krotonyylikloridi (2) refluksoidaan kaavan 3 mukaisen iminin kanssa, jossa Ar^2 ja Ar^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa kuten CH_2Cl_2:ssa THF:ssa emäksen kuten tri-n-butyyliamiinin, trietyyliamiinin tai di-isopropyylietyyliamiinin läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan 4 mukaista trans-substituoitua 3-vinyyli-2-atsetidinonia. Sitten kaavan 4 mukaista yhdistettä käsitellään hapettimella kuten MCPBA:lla inertissä liuottimessa kuten CH_2Cl_2:ssa, reaktio sammutetaan reagenssilla kuten vesipitoisella Na_2SO_3:lla ja uutetaan tavanomaisesti ja käytetään erotustekniikkaa, jolloin saadaan seos, jossa on 3-oksiranyyli-2-atsetidinoniepimeerejä, jotka voidaan erottaa HPLC:lla.

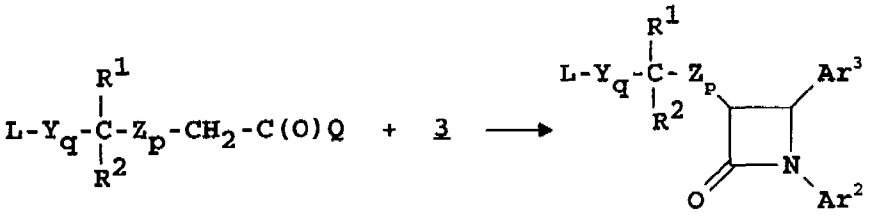
Menetelmä B:



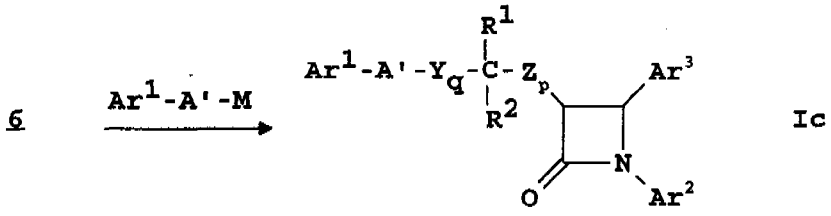
Kaavan 4 mukaista 3-vinyyli-2-atsetidinonia voidaan käsitellä vahvalla emäksellä kuten litiumdi-isopropyyliamidilla (LDA) sopivassa liuottimessa kuten THF:ssa alhaisissa lämpötiloissa, esimerkiksi -78°C:ssa, minkä jälkeen käsitellään bulkkihapolla kuten 2,6-di-*tert*-butyyli-4-metyylifenolilla (BHT), jääetikalla tai isovaleriaanahapolla, jolloin saadaan vastaavaa cis-3-vinyyli-2-atsetidinonia (4a). Kaavan 4a yhdiste voidaan hapettaa menetelmässä A kuvatulla tavalla, jolloin saadaan kaavan Ib mukaista yhdistettä.

Seuraava menetelmä 2 kuvaa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta, jossa Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1, R^2, Y_q ja Z_p tarkoittavat samaa kuin edellä, ja A on -O- tai -S- (ts. kaavan Ic mukainen yhdiste):

Menetelmä 2



5 6

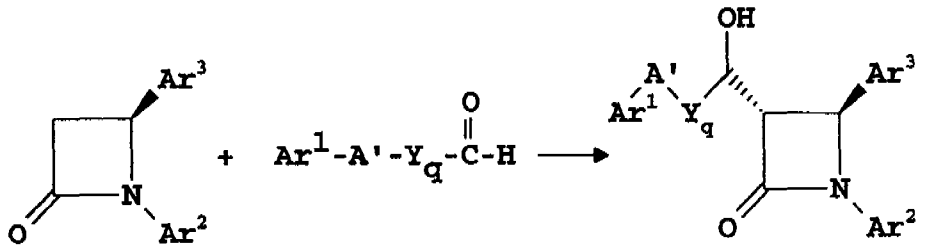


Ic

Kaavan 5 mukainen aktivoitu karboksyylihappojohdannainen, esimerkiksi happokloridi, jossa Q on kloori ja jossa L on poistuva ryhmä kuten halogenidi, voidaan saattaa reagoimaan kaavan 3 mukaisen iminin kanssa emäksen kuten trialkyyliamiinin (esim. trietyyliamiinin tai tri-n-butyyliamiinin) läsnäollessa huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa inertissä liuottimessa kuten CH_2Cl_2:ssa tai tolueenissa. Sitten kaavan 6 mukainen väliaine saatetaan reagoimaan kaavan Ar^1-A'-M mukaisen yhdisteen kanssa kuten on kuvattu menetelmässä 1, jolloin saadaan kaavan Ic mukainen yhdiste.

Menetelmä 3 kuvaa kaavan Id mukaisten yhdisteiden valmistusta, joissa Ar^1, Ar^2, Ar^3 ja Y_q tarkoittavat samaa kuin edellä, R^1 on OH, R^2 on H, p on 0 ja A' on -O- tai -S-:

Menetelmä 3:

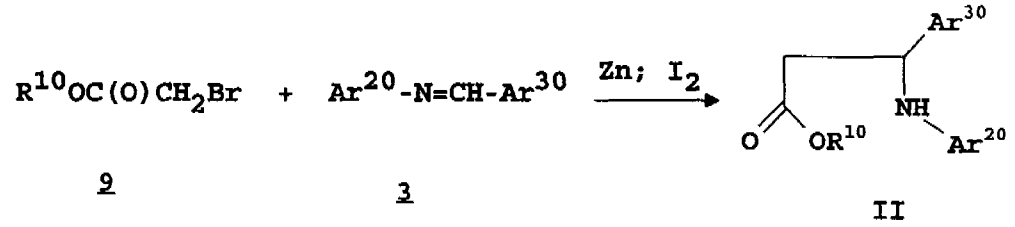


7 8 Id

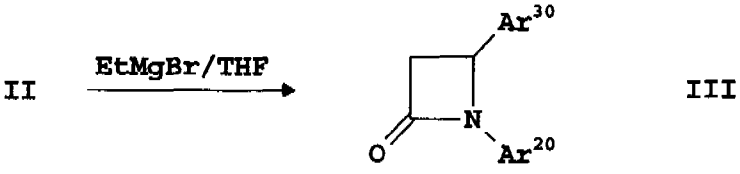
Kaavan 7 mukaista 3-substituoimatonta atsetidinonia käsitellään vahvalla emäksellä kuten LDA:lla tai litiumdisykloheksyyliamidilla alhaisissa lämpötiloissa (esimerkiksi -70°C:ssa - -78°C:ssa) inertissä liuottimessa kuten THF:ssa, minkä jälkeen saatetaan reagoimaan kaavan 8 mukaisen aldehydin kanssa. Kun 3-substituoimaton atsetidinoni on kiraalinen, tuotteet reaktiolla aldehydin 8 kanssa ovat ei-raseemisia.

Kaavan 2, 3, 5, 7 ja 8 mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai valmistetaan alalla tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan III mukaiset kiraaliset lähtöaineet, joista 7 on esimerkkinä, voidaan valmistaa syklisoimalla kaavan II mukaiset kiraaliset β-aminoesterivälituotteet, jotka välituotteet valmistetaan uudella edellä kuvatulla menetelmällä. Menetelmä valmistaa kaavan II mukaisia yhdisteitä on esitetty seuraavalla reaktiokaaviolla:



9 3 II



II III

jossa Ar^{20}, Ar^{30} ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin edellä. Sopivia suojaryhmiä hydroksi- tai amino-substituoiduille aryyliryhmille Ar^{20}:ssa ja Ar^{30}:ssa on esitetty esimerkein alla olevassa taulukossa. Tyypilliset $R^{10}OH$ optisesti puhtaat kiraaliset alkoholit on valittu joukosta 1-mentyyli, isopino-kamfeyyli, (1S)-endo-bornyyli, isomentyyli, trans-2-fenyylisykloheksyyli ja fenyylimentyyli. Valmistettaessa kaavan III mukaisia edullisia yhdisteitä, edullisia optisesti puhtaita alkoholeja ovat 1-mentyyli, (-)-isopino-kamfeyyli, (1S)-endo-(-)-bornyyli, (+)-isomentyyli, (-)-trans-2-fenyylisykloheksyyli ja (-)-fenyylimentyyli.

Ensimmäisessä vaiheessä ekvimolaariset määrät kaavan 9 mukaista bromiasetaattia ja kaavan 3 mukaista imiiniä saatetaan reagoimaan sinkkipölyn kanssa inertissä liuottimessa kuten vdettömässä dioksaanissa, THF:ssa ja dietyylieetterissä, mieluummin sinkkiä aktivoivan aineen kuten jodin läsnäollessa, lämpötilassa 10 - 30°C, mieluummin 23 - 25°C noin 24 - 48 tuntia. Reaktio suoritetaan mieluummin ultrakäsittelemällä. Saatu β-aminoesteri puhdistetaan tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi sinkkipöly erotetaan suodattamalla, ylimäärä imiiniä kiteyteään ja sitten β-aminoesteri kiteytetään; ylimääräinen β-aminoesteri voidaan ottaa talteen flash-kromatografoimalla.

Toisessa vaiheessa β-aminoesteri syklisoidaan käsittelemällä Grignardin reagenssilla kuten isopropyylimagnesiumbromidilla tai etyylimagnesiumbromidilla eetterisessä liuottimessa kuten THF:ssa -40 - 40°C:ssa, mieluummin lämpötilassa välillä 0°C ja huoneenlämpötila.

Syklisoinnin jälkeen suojaryhmät voidaan poistaa tarvittaaessa alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan 9 mukaiset lähtöaineet valmistetaan saattamalla vastaavan kiraalisen alkoholin natriumalkoksidi reagoimaan bromiase

tyylikloridin kanssa lämpötilassa välillä -40°C ja huoneenlämpötila, mieluummin lämpötilassa välillä -20°C ja huoneenlämpötila inertissä liuopttimessa kuten THF:ssa tai dietyylieetterissä.

Erilaisille kiraalisille alkoholilähtöaineille havaittiin seuraavat enantiomeeriset suhteet vastaavissa 3-substituoimattomissa atsetidinoneissa:

Kiraalinen alkoholi	Suhde
mentoli	60:40
borneoli	60:40
isomentoli	75:25
isopinokamfeoli	75:25
fenyylisykloheksanoli	99:1
fenyylimentoli	99:1

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on -S(O)- tai -$S(O)_2$- voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavaa yhdistettä, jossa A on -S- hapettimella kuten m-klooriperoksibentsoehapolla (MCPBA).

Reaktiiviset ryhmät, jotka eivät ole mukana edellisissä menetelmissä, voidaan suojata reaktioiden aikana tavanomaisilla suojaryhmillä, jotka voidaan poistaa standardimenetelmillä reaktion jälkeen. Seuraaavassa taulukossa 1 esitetään joitakin tyypillisiä suojaryhmiä:

Taulukko 1

Suojattava ryhmä	Suojattava ryhmä ja suojaryhmä
-COOH	-COOalkyyli, -COObentsyyli, -COOfenyyli
>NH	>NCOalkyyli, >NCObentsyyli, >NCOfenyyli
	>$NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, >NCO(O)OC$(CH_3)_3$,
	>N-bentsyyli, >$NSi(CH_3)_3$, >NSi-C$(CH)_3$ (CH_3, CH_3)
$-NH_2$	-N (O, O)
-OH	$-OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OSi(CH_3)_3$, -OSi-C$(CH)_3$ (CH_3, CH_3)
	tai $-OCH_2$fenyyli

Olemme havainneet, että keksinnön mukaiset yhdisteet alentavat seerumin lipidipitoisuuksia, erityisesti seerumin kolesterolipitoisuuksia. Keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu inhiboivan kolesterolin suolisto-absorbointia ja huomattavasti alentavan maksan kolesteryyli-esterin muodostusta eläinkokeissa. Näin keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hypokolesteroleemisia yhdisteitä sen perusteella, että niillä on kyky inhiboida kolesterolin esteröintiä ja/tai suolistoabsorbointia; ne ovat tästä syystä käyttökelpoisia ateroskleroosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä nisäkkäissä, erityisesti ihmisissä.

Lisäksi keksinnön kohteena on menetelmä pienentää seerumin kolesterolipitoisuutta, jossa menetelmässä tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annetaan hypokolesteroleemisesti

tehokas määrä tämän keksinnön kaavan I mukaista yhdistettä. Yhdiste annetaan mieluummin farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa, joka soveltuu oraaliseen antoon.

Esillä olevan keksinnön kohteena on farmaseuttinen seos, jossa on tämän keksinnön kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa millä hyvänsä tavanomaisella annostelumuodolla kuten kapseleina, jauheina, lääkepusseina, suspensioina tai liuoksina. Formulaatiot ja farmaseuttiset seokset voidaan valmistaa tavanomaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita ja lisäaineita ja tavanomaisia tekniikkoja käyttäen. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita ja lisäaineita ovat mm. toksittomat yhteensopivat täyteaineet, sideaineet, hajoamista edistävät aineet, puskuroimisaineet, säilöntäaineet, hapetuksenestoaineet, voiteluaineet, aromiaineet, sakeutusaineet, väriaineet, emulgoimisaineet ja vastaavat.

Päivittäinen hypokolestereeminen annos kaavan I mukaista yhdistettä on noin 0,1 - 30 mg/kg ruumiin painoa päivittäin, edullisesti noin 0,1 - noin 15 mg/kg. Keskimääräisellä ruumiin painolla 70 kg annostustaso on noin 5 mg - noin 2000 mg lääkeainetta päivässä, mieluummin noin 5 - noin 1000 mg, annettuna yksittäisenä annoksena tai jaettuna 2- 4 annokseen. Tarkka annos on kuitenkin riippuvainen lääkärin määräyksestä ja riippuu annosteltavan yhdisteen tehosta, potilaan iästä, painosta, kunnosta ja reaktioista.

Tämän keksinnön yhdistelmästä, jossa substituoitu atsetidinoni annetaan yhdessä kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin kanssa, tyypillinen päivittäisannos kolesterolin biosynteesi-inhibiittoria on 0,1 - 80 mg/kg nisäkkään paino päivää kohti annettuna yksittäisenä annoksena tai jaettuna annoksiin, tavallisesti kerran tai kaksi päivässä: esimerkiksi HMG CoA-reduktaasi-inhibiittoreilla noin 10 - noin 40 mg annosta kohti annetaan 1 - 2 kertaa päivässä, jolloin saadaan kokonaispäiväannokseksi

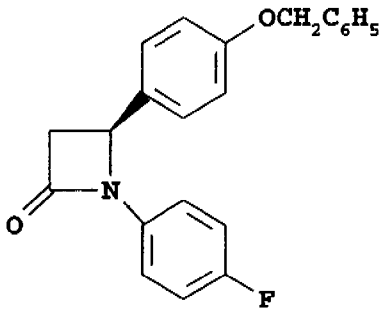
noin 10 - 80 mg päivä, ja kolesteorlin biosynteesi-inhibiittoreilla noin 1 - 1000 mg annosta kohti annetaan 1 - 2 kertaa päivässä, jolloin kokonaispäiväannos on noin 1 mg - 2 g päivä. Jaettavan yhdisteen minkä tahansa komponentin tarkan annoksen määrää lääkäri ja riippuu annettavan yhdisteen tehosta, potilaan iästä, painosta, kunnosta ja reaktiosta.

Silloin kun yhdistelmän komponentit annetaan erikseen, kunkin komponentin annosten määrä päivässä ei välttämättä tarvitse olla sama, esim. silloin, kun jonkun komponentin aktiivisuus kestää pidempään, niin sellaista komponenttia voidaan antaa harvemmin.

Koska esillä oleva keksintö kohdistuu plasman kolesterolitason alentamiseen käsittelemällä aktiivisten ainesten yhdistelmällä, joissa mainitut aktiiviset yhdisteet voidaan antaa erikseen, keksintö kohdistuu myöskin yksittäisten farmaseuttisten seosten yhdistämiseen kittimuodossa. Toisin sanoen kysymyksessä on kitti, jossa kaksi erillistä yksikköä yhdistetään: kolesterolin biosynteesin farmaseuttinen inhibiittoriseos ja substituoitu atsetidinoni kolesterolin absorbointia inhiboiva farmaseuttinen seos. Kitti sisältää edullisesti ohjeen erillisten komponenttien annostelua varten. Kittimuoto on erityisen edullinen kun erilliset komponentit on annettava erilaisina annostusmuotoina (esim. oraalisina tai parenteraalisina) tai annetaan erilaisina annostusmäärinä.

Seuraavassa annetaan esimerkkejä 3-substituoimattomien atsetidinonilähtöaineiden ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksesta. Mainittu stereokemiallinen rakenne on suhteellinen stereorakenne ellei muuta ole mainittu. Termit cis ja trans viittaavat suhteellisiin orientaatioihin β-laktaamin 3- ja 4-asemissa ellei toisin ole mainittu.

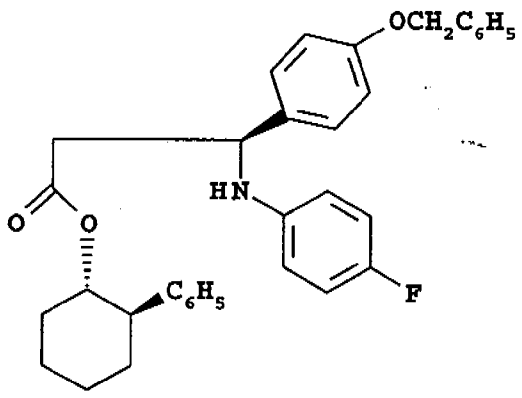
Valmistus 1



Vaihe 1: (+)-trans-2-fenyylisykloheksyylibromiasetaatin valmistus

(+)-trans-2-fenyylisykloheksanoli (0,0113 mol) liuotetaan vedettömään THF:iin, jäähdytetään -15°C:een, lisätään NaH:ä (1,2 ekv.) annoksissa ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Lisätään tipottain bromiasetyylikloridia (1,5 ekv.) ja sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäähdytetään 0°C:een ja sammutetaan t-butanolilla (5 ml) ja vedellä, tipottain (10 ml). Seos lämmitetään huoneenlämpötilaan, laimennetaan etyyliasetaatilla (EtOAc) ja pestään peräkkäin vedellä (2x50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (2x50 ml). Orgaaninen kerros kuivataan $MgSO_4$:lla, suodatetaan ja väkevöidään. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä flash-kromatografisesti eluoiden heksaanilla → 5 % EtOAc/heksaanilla.

Vaihe 2:



:n valmistus

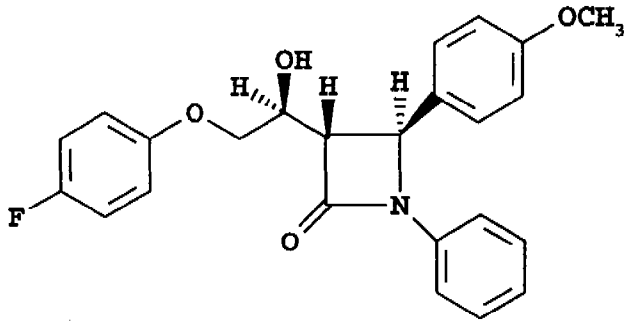
Liuosta, jossa on Zn-pölyä (2,88 g, 44 mmol) ja jodia (0,3 g, 1,2 mmol) vedettömässä dioksaanissa (50 ml) refluksoidaan tunnin ajan, sitten jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Kolvi upotetaan ultraäänihauteeseen, lisätään seos, jossa on vaiheen 1 tuotetta (7,4 mmol) ja 4-bentsyylioksibentsylideeni(4-fluori)-aniliinia (1,87 g, 6 mmol) ja äänikäsitellään 48 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sinkkipöly erotetaan suodattamalla seliitillä, ja suodos väkevöidään. Saatu jäännös liuotetaan uudelleen minimimäärään EtOAc:a; tunnin kuluttua kitetynyt reagoimaton imiini erotetaan suodattamalla. Suodos väkevöidään tyhjössä, ja saatu jäännös liuotetaan uudelleen minimimäärään CH_3OH:a halutun β-aminoesterin (1,2 g, 2,2 mmol) kiteyttämiseksi. Emäliuos väkevöidään, ja se flash-kromatografoidaan silikageelillä eluoiden 10 % heksaani/EtOAc:lla, jolloin saadaan vielä β-aminoesteriä (0,3 g). sp.: 129-131°C.

Alkuaineanalyysi laskettu $C_{34}H_{34}FNO_3$:lle C 78,01 H 6,50 N 2,67

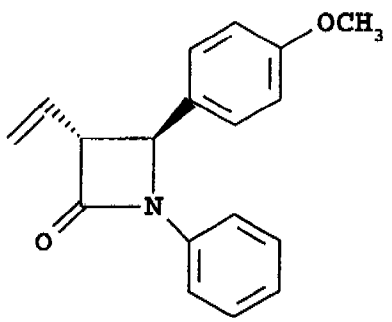
saatu: C 77,62 H 6,65 N 2,74.

Vaihe 3: Vaiheen 2 tuotteen liuosta (0,18 mmol) THF:ssa (5 ml) käsitellään 0°C:ssa etyylimagnesiumbromidilla (1,2 ekv.), sekoitetaan 4 tunnin ajan, ja reaktion annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktio sammutetaan vesipitoisella NH_4Cl:lla (10 ml) ja uutetaan eetterillä (50 ml). Orgaaninen kerros kuivataan $MgSO_4$:lla ja väkevöidään. Tuote eristetään preparatiivisella kromaotgrafialla silikageelilevyllä eluoiden 20 % EtOAc/-heksaanilla. Tuote analysoidaan käyttämällä kiraalista analyyttistä HPLC AS-pylvästä eluoiden i-propanoli:heksaanilla (20:80); retentioaika kahdelle enantiomeerille oli 15,3 ja 16,4 minuuttia viratusnopeudessa 0,5 ml/min.

Esimerkki 1



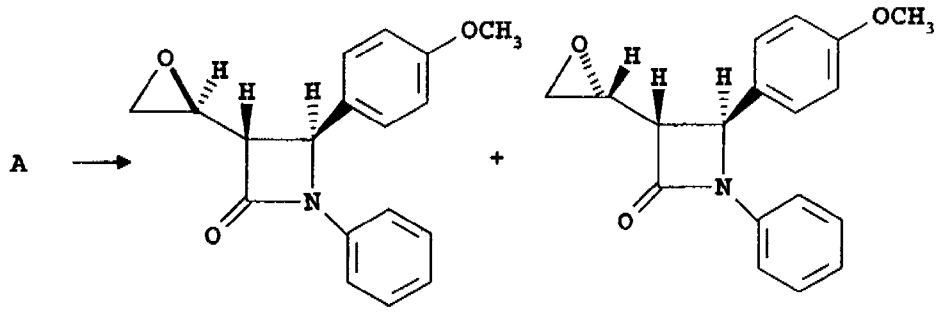
Vaihe 1:



A

Refluksointiliuokseen, jossa on tri-n-butyyliamiinia (7,23 ml, 0,03 mol) ja p-metoksibentsylideenianiliinia (3,19 g, 0,015 mol) CH_2Cl_2:ssa (100 ml) lisätään tipottain liuos, jossa on krotonyylikloridia (1,81 ml, 0,02 mol) CH_2Cl_2:ssa (50 ml) tunnin ajan. Lisäyksen jälkeen refluksoidaan 16 tunnin ajan, sitten jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Pestään vedellä (2x100 ml) ja suolaliuoksella (1x100 ml), sitten kuivataan Na_2SO_4:lla, suodatetaan ja väkevöidään. Saatu öljy sekoitetaan ylimäärään heksaania ja suodatetaan, jolloin saadaan keltaista kiinteää ainetta (2,5 g). Jäännös puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden ETOAc/heksaanilla (1:5), jolloin saadaan valkoista kiinteää ainetta (2,0 g, 49 %:n saanto), sp.: 119-120°C; EIMS: M^+=279.

Vaihe 2:



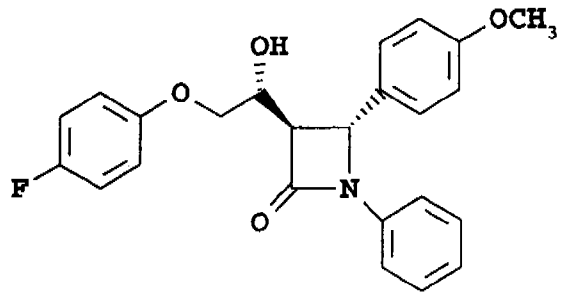
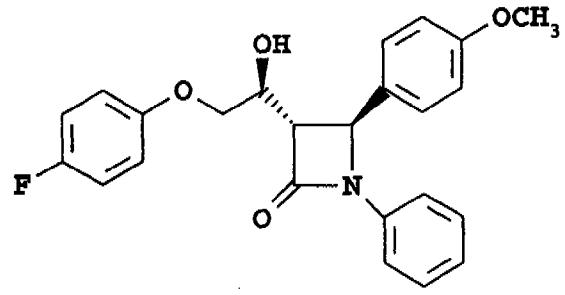
B-1 (päätuote) **B-2 (sivutuote)**

Sekoitettuun liuokseen, jossa on vaiheen 1 tuotetta (yhdiste A) (1,0 g, 0,0036 mol) CH_2Cl_2:ssa (40 ml) huoneenlämpötilassa lisätään MCPBA:a (1,9 g, 0,01 mol) annoksittain. 36 tunnin kuluttua reaktio sammutetaan lisäämällä tipottain vesipitoista 10 % Na_2SO_3:a. Vesikerros erotetaan, ja orgaaninen kerros pestään peräkkäin 5 % $NaHCO_3$:lla (2x50 ml), vedellä (1x50 ml) ja suolaliuoksella (1x50 ml), kuivataan Na_2SO_4:lla ja väkevöidään. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden EtOAc/heksaanilla (2:1), jolloin saadaan epoksidienantiomeerien seos vaaleahkona kiinteänä aineena (1,00 g, 96 %:n saanto). Puhdistetaan edelleen HPLC:lla eluoiden 5 % EtOAc/-CH_2Cl_2:lla, jolloin saadaan:
vähemmän polaarinen epoksidi: 0,27 g, sp.: 85-88°C, EIMS: M^+295
polaarisempi epoksidi: 0,54 g, sp.: 138-141°C, EIMS: M^+295.

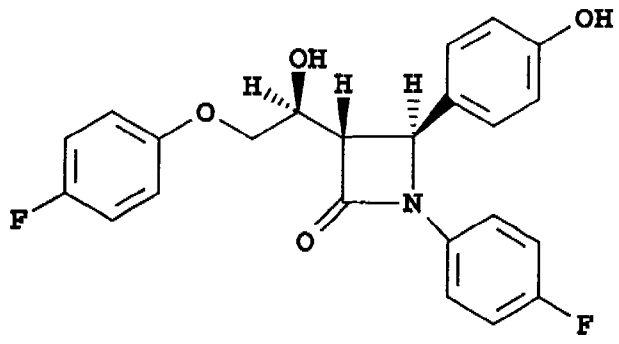
Vaihe 3: Suspensioon, jossa on NaH:ä (0,53 g 60 % dispersio öljyssä, 0,013 mol) THF:ssa (35 ml) huoneenlämpötilassa lisätään 4-fluorifenolia (2,26 g, 0,02 mol) ja sekoitetaan 30 minuutin ajan kunnes saadaan kirkas liuos. Vaiheen 2 päätuote (yhdiste B-1) (2,0 g, 0,0067 mol) lisätään ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 päivän ajan. Reaktioseos laimennetaan EtOAc:lla, pestään vedellä (1x30 ml), sitten suolaliuoksella (2x3 ml), kuivataan Na_2SO_4:lla, suodatetaan ja väkevöidään, jolloin saadaan ruskeaa öljyä (3,1 g). Öljy puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden EtOAc/heksaanilla (1:2), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä raseemisena seoksena (1,23 g,

45 %:n saanto) (rel-(1'S,3S,4S)-1-fenyyli-3-[1-hydroksi-2-(4-fluorifenoksi)etyyli]-4-(4-metoksifenyyli)-2-atsetidinoni).

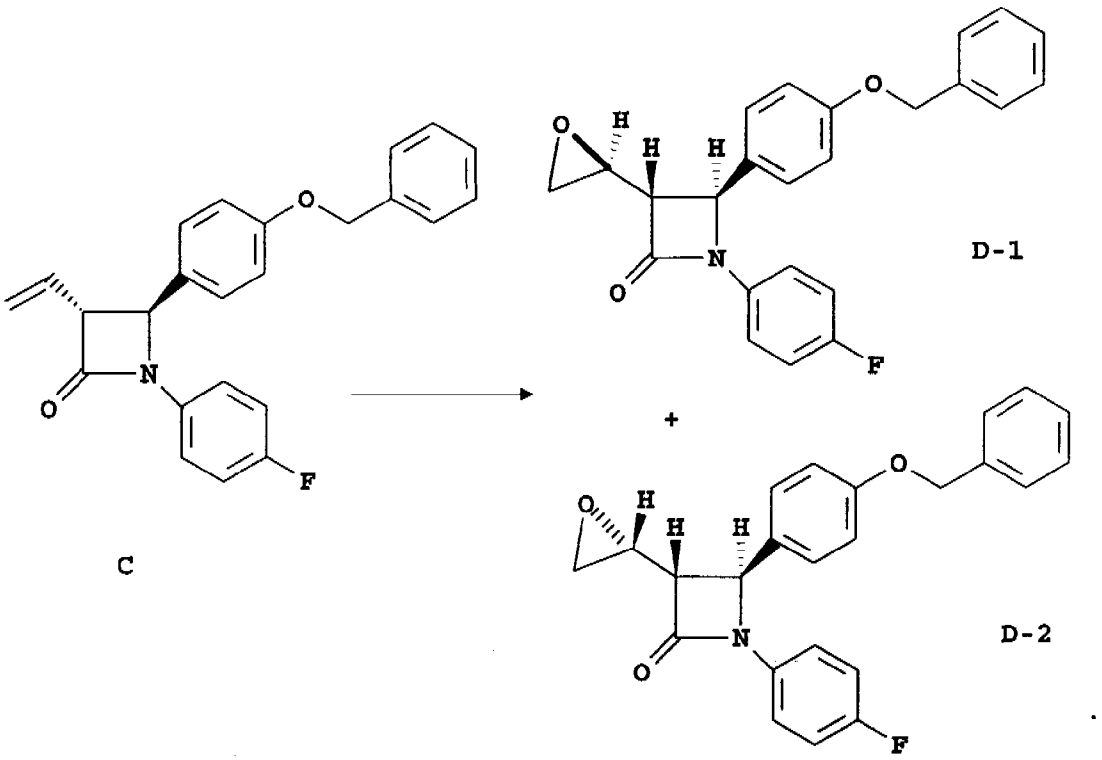
Vaiheen 3 rasemaatti hajotetaan käyttäen preparatiivista Chiracel® AS HPLC-pylvästä eluoiden heksaani-isopropanolilla (80:20), jolloin saadaan:

	Enantiomeeri A: 0,095 g; sp.: 168-169°C; $[\alpha]_D^{22,8}$ = +36,7°; EIMS: M^+ 407,1 Suuren erotuskyvyn MS: lask.=407,1533; hav.=407,1539
	Enantiomeeri B: 0,082 g; sp.: 171-172°C; $[\alpha]_D^{22,8}$ = -41,4° Suuren erotuskyvyn MS: lask.=407,1533; hav.=407,1547

Esimerkki 2

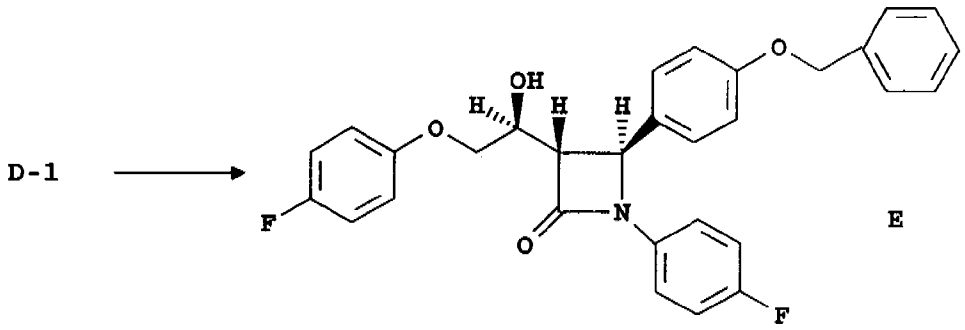


Vaihe 1:



Liuokseen, jossa on yhdistettä C (5,0 g, 13,4 mmol) CH_2Cl_2:ssa (70 ml) lisätään MCPBA:a (7 g, 40 mmol) ja $NaHCO_3$:a (3 g). Sekoitetaan N_2:n alla 36 tunnin ajan (reaktio tapahtui 95 %:sti), sitten lisätään pieni määrä $(CH_3)_2S$:a (noin 1 ml) ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Happamat sivutuotteet uutetaan $NaHCO_3$-vesiliuokseen ja poistetaan. Orgaaninen kerros pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan $MgSO_4$:lla, ja liuotin poistetaan tyhjössä. Raakajäännös puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden 20 % etyyliasetaatti (EtOAc)/heksaanilla → 30 % EtOAc/heksaanilla, jolloin saadaan:
isomeeri 1 (yhdiste D-1), 1,7 g, EIMS: M^+=389
isomeeri 2 (yhdiste D-2), 2,3 g, EIMS: M^+=389.

Vaihe 2:



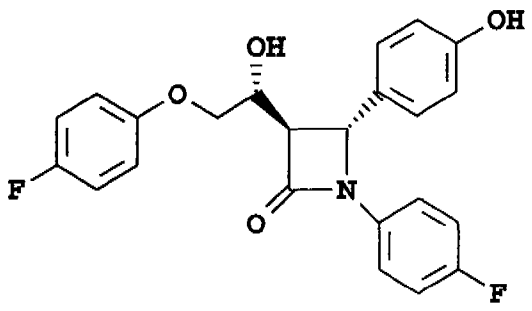
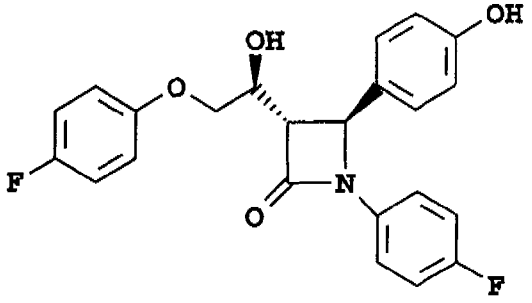
Liuokseen, jossa on 4-fluorifenolia (0,715 g, 6,38 mmol) THF:ssa (20 ml) lisätään suspensio, jossa on 80 % NaH:ä (100 mg, 3,5 mmol, esipesty heksaanilla) THF:ssa. Kuplimisen lakattua tähän liuokseen lisätään liuos, jossa on vaiheen 1 tuotetta (yhdiste D-1) (0,45 g, 0,00115 mol) THF:ssa ja reaktiota pidetään N_2:n alla huoneenlämpötilassa 2 päivää. Reaktioseosta käsitellään vesipitoisella Na_2CO_3:lla (20 ml), tuote uutetaan EtOAc:lla, kuivataan $MgSO_4$:lla, ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden 5 % EtOAc/CH_2Cl:lla → 40 % EtOAc/CH_2Cl_2:lla.

Vaihe 3: Liuosta, jossa on vaiheen 2 tuotetta (yhdiste E) (0,185 g, 0,00037 mol) etanolissa käsitellään 10 % Pd/C:llä (120 mg). Sekoitetaan imutyhjössä, sitten lisätään N_2-kaasua, tämä menetelmä toistetaan useita kertoja hapen poistamiseksi. Vetykaasua lisätään ja pidetään 1 atm:ssa 18 tunnin ajan. Vety poistetaan tyhjössä ja N_2 lisätään uudelleen. Reaktioseos suodatetaan Celite®:n läpi ja väkevöidään lasiin. Puhdistetaan preparatiivisesti TLC:lla eluoiden 15 % EtOAc/CH_2Cl_2:lla, jolloin saadaan 0,102 g otsikkoyhdistettä (rel-(1'S,3S,4S)-1-(4-fluorifenyyli)-3-[1-hydroksi-2-[4-fluorifenoksi]etyyli)-4-(4-hydroksifenyyli)-2-atsetidinoni).

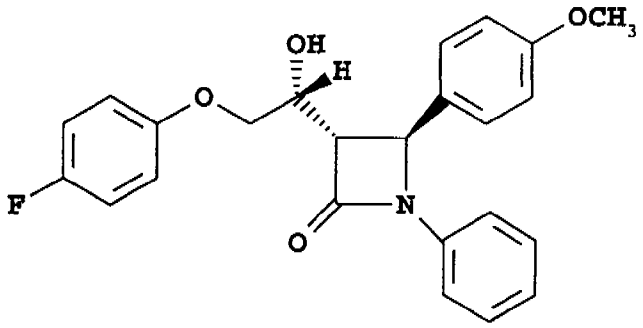
HRMS FAB: $C_{23}H_{20}NO_4F_2$ (M^+1) lask.: 412,1360; saatu 412,1368.

Alkuaineanalyysi: laskettu C 67,15 H 4,64 N 3,41 F 9,25;
saatu C 67,00 H 4,87 N 3,26 F 9,09.

Raseeminen 1-(4-fluorifenyyli)-3-[1-hydroksi-2-[4-fluorifenoksi]etyyli)-4-(4-hydroksifenyyli)-2-atsetidinoni hajotetaan käyttäen preparatiivista Chiracel® AS HPLC-pylvästä eluoiden heksaani-isopropanolilla (70:30), jolloin saadaan:

	Enantiomeeri A (1'R,3R,4R): $[\alpha]_D^{21} = +33,2°$ ($CHCl_3$)
	Enantiomeeri B (1'S,3S,4S): $[\alpha]_D^{21} = +39,0°$ ($CHCl_3$)

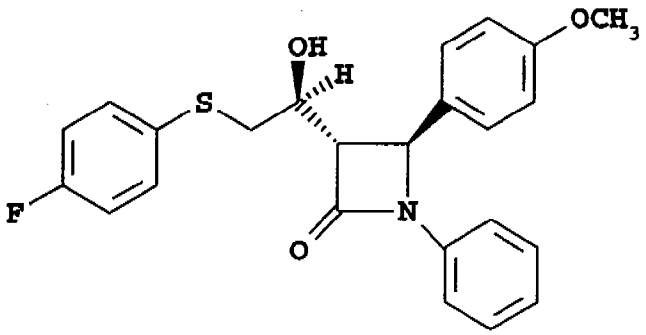
Esimerkki 3



Suoritetaan esimerkin 1 vaiheen 3 menetelmä käyttämällä esimerkin 1 vaiheen 2 vähemmän polaarista isomeeria (yhdiste B-1), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä (rel-(1'R,3S,4S)-1-fenyyli-3-[1-hydroksi-2-(4-fluorifenoksi)etyyli]-4-(4-metoksifenyyli)-2-

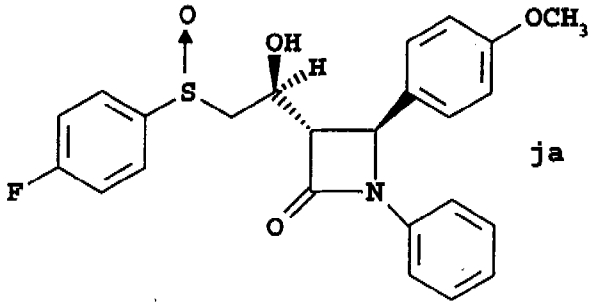
atsetidinoni) rasemaattina. sp.: 125-129°C,
HRMS FAB: M+1 lask.=408,1611, hav.=408,1600.

Esimerkki 4

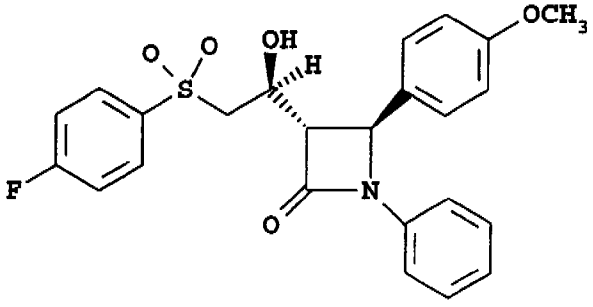


Käytetään esimerkin 1, vaiheen 3 menetelmää korvaamalla 4-fluorifenoli 4-fluoritiofenonilla ja laimentamalla eetterillä EtOAc:n sijaan. Uutettu tuote väkevöidään, minkä jälkeen kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan valkoista kiinteää ainetta (0,3 g, 70 %), sp.: 129-130°C,
MS: HRMS FAB: lask. 424,1383, saatu 424,1394.

Esimerkki 5



ja



5A 5B

Liuokseen, jossa on esimerkin 4 tuotetta (0,27 g, 0,637 mmol) CH_2Cl_2:ssa (20 ml) 0°C:ssa lisätään MCBPA:a (0,12 g, 0,695 mmol) annoksittain ja sekoitetaan 2 tunnin ajan. Reaktio sammutetaan $(CH_3)_2S$:llä (0,5 ml), laimennetaan CH_2Cl_2:llä, pestään 5 % $NaHCO_3$:llä (2x20 ml), vedellä (1x20 ml) ja suolaliuoksella (1x20 ml), kuivataan Na_2SO_4:llä, suodatetaan ja väkevöidään. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä kromatografi-

sesti eluoiden EtOAc/heksaanilla (1:1) ja (2:1), jolloin saadaan kaksi komponenttia:

5A, polaarisempi komponentti: 0,22 g;

5B, vähemmän polaarinen komponentti: 0,0259 g,

HRMS FAB: lask. 456,1281, saatu 456,1280.

Edelleen 5A puhdistetaan HPLC:lla eluoiden 25 % heksaani/-EtOAc:lla, jolloin saadaan isomeerit A ja B:

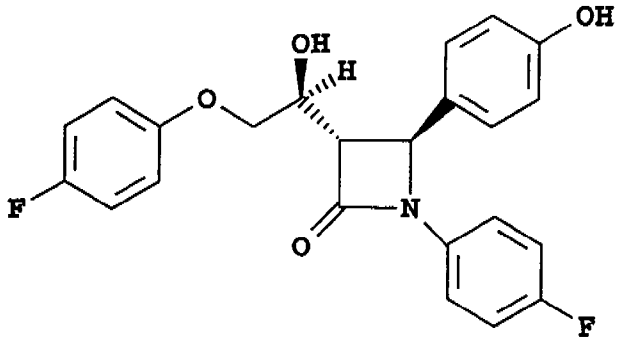
Isomeeri A (vähemmän polaarinen, 5A-1): sp.: 141-143°C;

HRMS FAB: lask. 440,1332, saatu;: 440,1348;

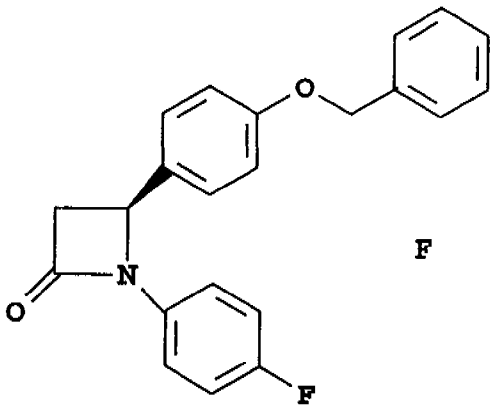
Isomeeri B (polaarisempi, 5A-2): sp.: 176-179°C;

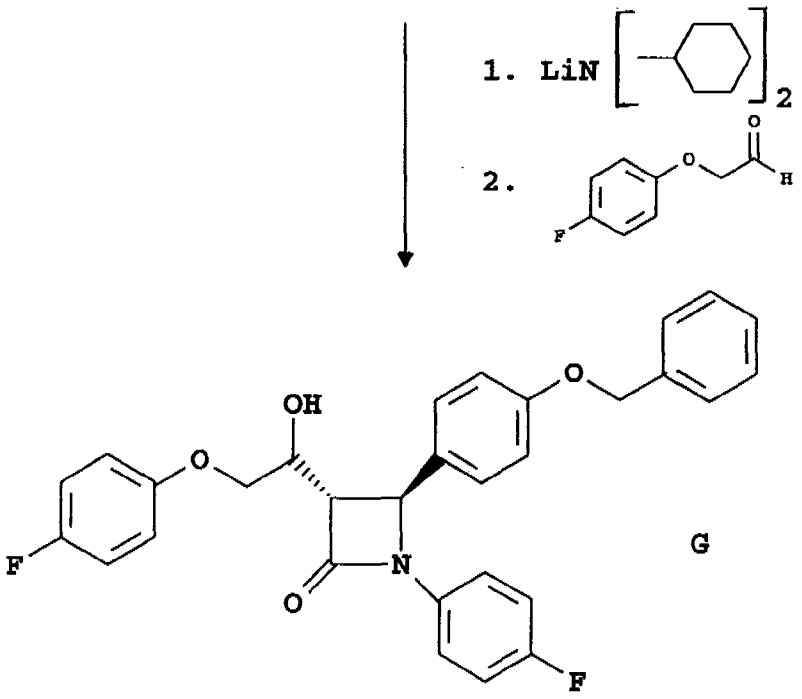
HRMS FAB: lask. 440,1332, saatu: 440,1352.

Esimerkki 6

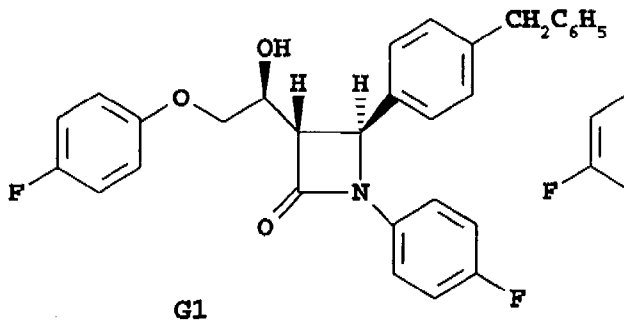


Vaihe 1:

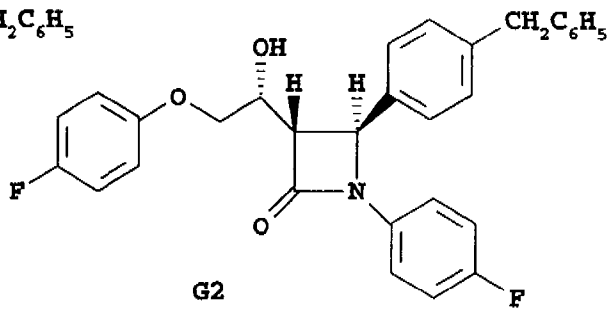




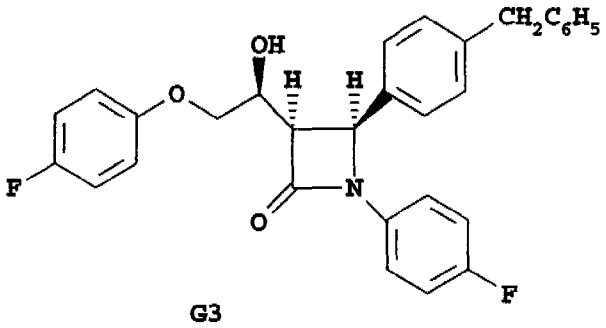
Valmistetaan liuos, jossa on litiumdisykloheksyyliamidia (5,7 mmol) THF:ssa (40 ml) käsittelemällä kylmää (0°C) liuosta, jossa on disykloheksyyliamiinia THF:ssa 1 ekvivalentilla n-butyylilitiumilla (5,7 mmol, 3,6 ml 1,6M heksaanoliuosta). Liuos jäähdytetään -70°C:een ja lisätään esijäähdytetty (-70°C) liuos, jossa on yhdistettä F (1,74 g, 5 mmol) THF:ssa kannulan avulla. 15 minuutin kuluttua lisätään hitaasti ja sekoittaen liuos, jossa on 4-fluorifenoksiasetaldehydiä (1 g, 6,5 mmol) THF:ssa. 30 minuutin kuluttua reaktio sammutetaan jääetikalla (0,6 ml) -78°C:ssa. Tuote uutetaan eetteriin, eetterikerros pestään vesipitoisella $NaHCO_3$:lla, kuivataan $MgSO_4$:lla, ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Saatu jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä eluoiden 3:1 heksaani/EtOAc:lla → 1:1 EtOAc/heksaanilla. Halutut jakeet väkevöidään, jolloin saadaan kolmea yhdistettä G1, G2 ja G3:



G1

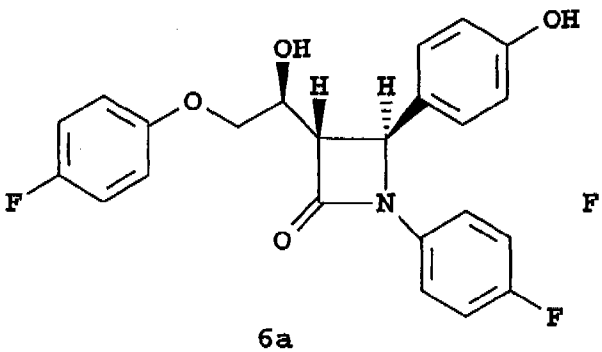


G2

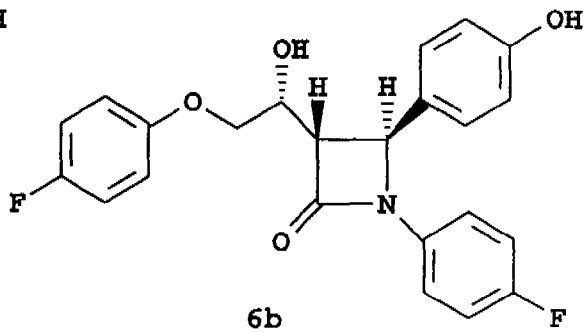


G3

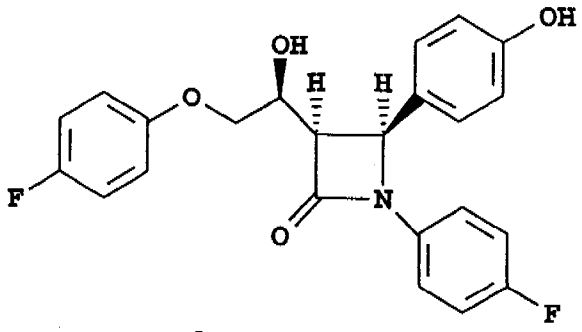
Vaihe 2: Käytetään esimerkin 2 vaiheessa 3 kuvattua menetelmää bentsyyliryhmän poistamiseksi yhdisteistä G1, G2 ja G3, jolloin saadaan yhdisteitä 6a, 6b ja 6c:



6a



6b



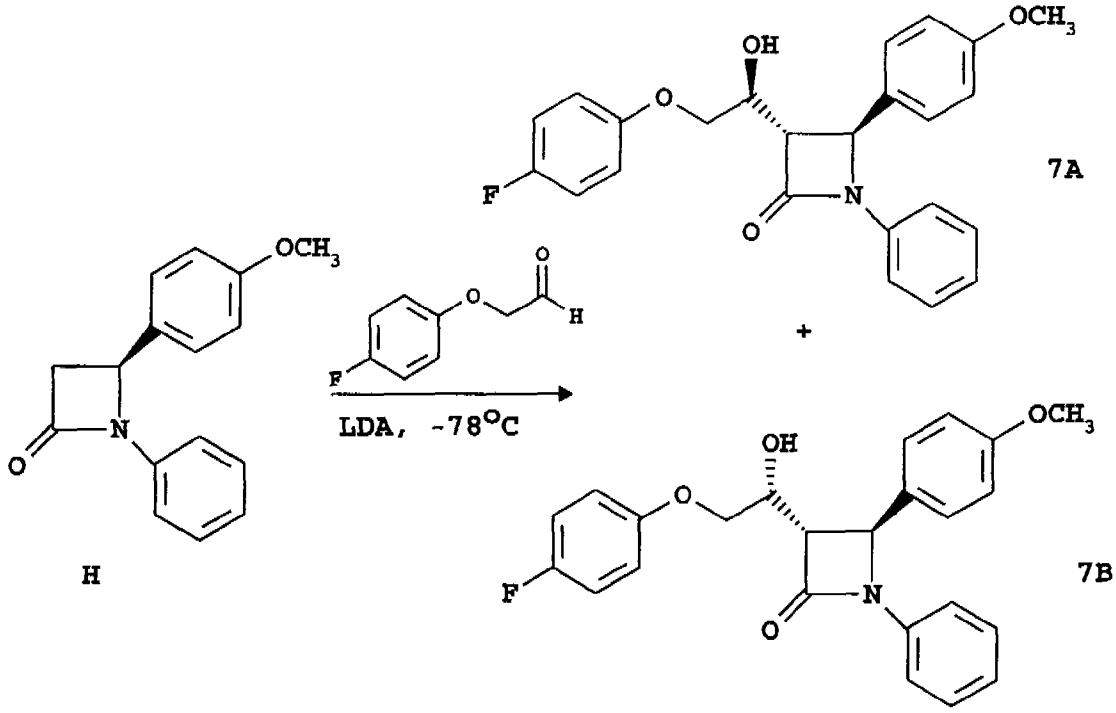
6c

Raseeminen yhdiste 6a erotetaan sen enantiomeereikseen kromatografoimalla Chiracel® AS preparatiivisella HPLC-pylväällä eluoiden heksaani/isopropyylialkoholilla (70:30). (Yhdiste 6a on sama kuin esimerkin 2 tuote).

6b: sp.: 130-131°C

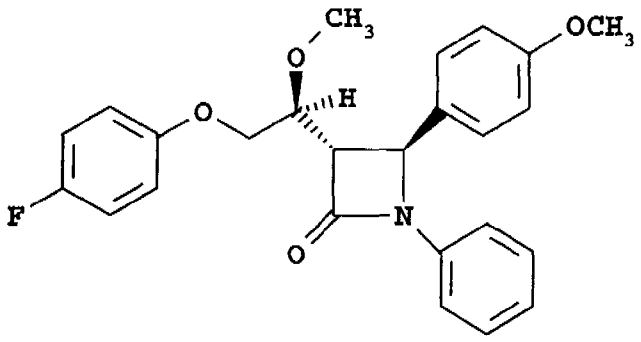
6c: HRMS FAB: lask. 412,1360, saatu 412,1364.

Esimerkki 7



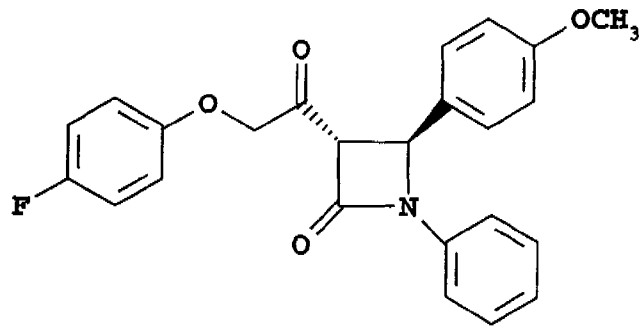
Atsetidinoni, yhdiste H (1,7 g, 7 mmol) liuotetaan vedettömään THF:iin (50 ml) ja jäähdytetään -78°C:een. Lisätään puhdasta LDA:a (1,2 ekv.) THF-liuoksena (10 ml) ja sekoitetaan 45 minuutin ajan -78°C:ssa. Fluorifenoksiasetaldehydiä (1,3 g, 1,2 ekv.) THF:ssa (5 ml) lisätään tipottain ja sekoitetaan 4 tunnin ajan. Reaktioseos lämmitetään 0°C:een ja sammutetaan vesipitoisella NH_4Cl:lla (50 ml). Uutetaan eetterillä (200 ml), orgaaninen faasi kuivataan $MgSO_4$:lla, suodatetaan ja väkevöidään. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä flash-kromatografisesti eluoiden heksaani → 15 % EtOAc/heksaanilla. NMR ja kromatografinen analyysi osoittavat, että 7A on sama kuin esimerkin 1 tuote, ja 7B on sama kuin esimerkin 3 tuote.

Esimerkki 8



Liuosta, jossa on esimerkin 1 vaiheen 3 tuotetta (0,15 g, 0,37 mmol) THF:ssa käsitellään suspensiolla, jossa on NaH:ä (0,017 g 60 % öljyssä, 0,42 mmol) huoneenlämpötilassa. 15 minuutin kuluttua lisätään CH_3I:a (0,07 ml, 1,12 mmol) sekoittaen ja pideään huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Seos laimennetaan EtOAc:lla, uutetaan kyllästetyllä suolaliuoksella, orgaaninen kerros kuivataan Na_2SO_4:lla, ja liuotin haihdutetaan tyhjössä. Saatu öljy puhdistetaan preparatiivisella ohutlevykromatografialla silikageelillä eluoiden EtOAc/heksaanilla (1:3), jolloin saadaan 60 mg otsikkoyhdistettä.
HRMS FAB (M+1): lask. 422,1768; saatu 422,1763.

Esimerkki 9



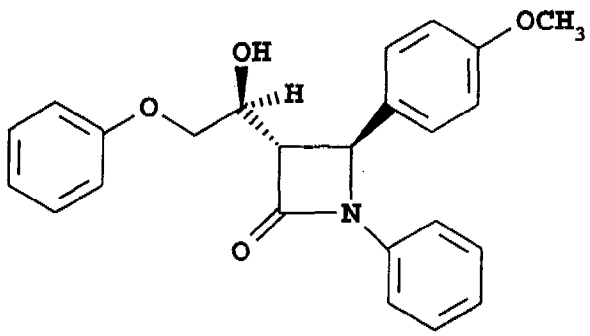
(M+1) 390.

Liuosta, jossa on esimerkin 1 vaiheen 3 tuotetta (0,3 g, 0,7 mmol) CH_2Cl_2:ssa käsitellään pyridiniumkloorikromaatilla (0,55 g, 2,5 mmol) ja emäksisellä alumiinioksidilla (0,4 g).

Sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 päivän ajan, suodatetaan seliittitupon läpi ja pestään CH_2Cl_2:lla. Tuote puhdistetaan silikageelillä kromatografisesti eluoiden EtOAc/heksaanilla (1:3), jolloin saadaan 0,23 g otsikkoyhdistettä.

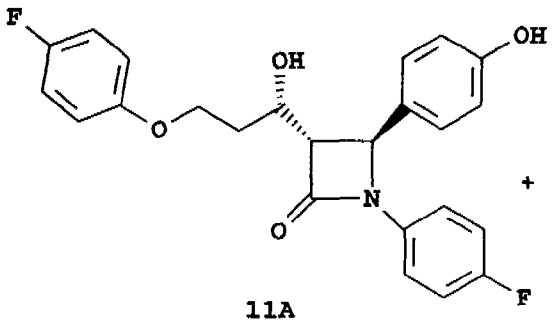
HRMS FAB (M+1): lask. 406,1455; hav. 406,1422.

Esimerkki 10

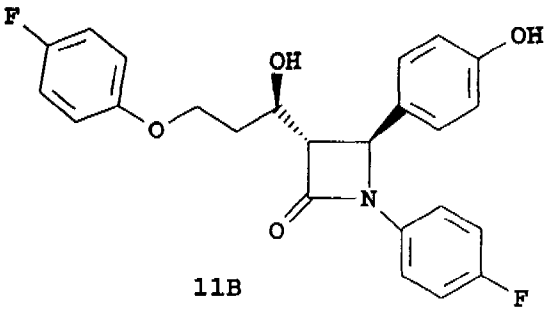


Esimerkin 1, vaiheen 2 epoksidia (yhdiste B-1) käsitellään esimerkin 1 vaiheessa 3 kuvatulla tavalla korvaamalla 4-fluorifenoli fenolilla, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä,
sp.: 132-135°C, MS FAB: (M+1) 390.

Esimerkki 11



11A



11B

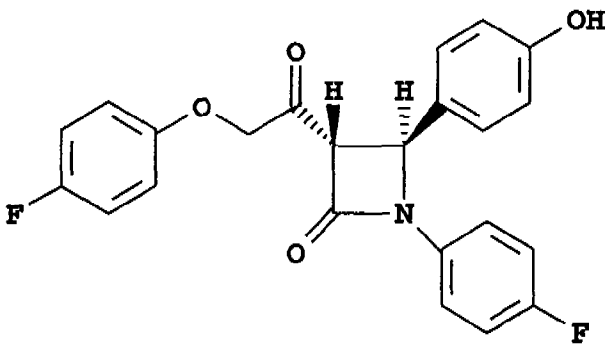
Valmistuksen 1 atsetidinonia käsitellään esimerkissä 7 kuvatun menetelmän mukaisesti, minkä jälkeen bentsyylisuojaryhmä poistetaan kuten on kuvattu esimerkin 2 vaiheessa 3, jolloin saadaan otsikkoyhdisteitä.

Isomeeri A: sp.: 147-150°C;

HRMS FAB (M+1): lask. 426,1517, hav. 426,1520.

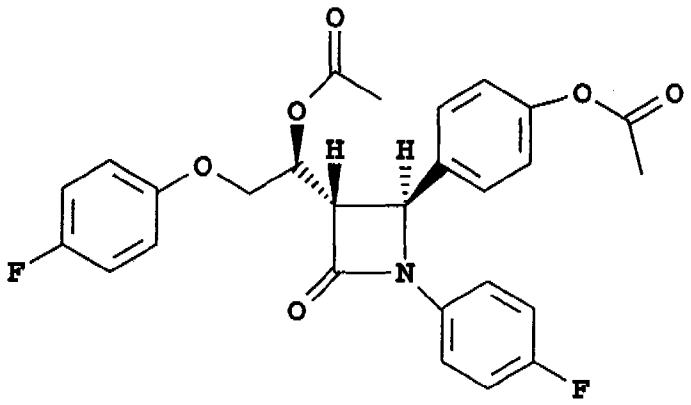
Isomeeri B: sp.: 146-148°C;
HRMS FAB (M+1): lask. 426,1517, hav. 426,1508.

Esimerkki 12



Esimerkin 2 vaiheen 2 tuotetta käsitellään esimerkissä 9 kuvatun menetelmän mukaisesti, minkä jälkeen bentsyylisuojaryhmä poistetaan kuten on kuvattu esimerkin 2 vaiheessa 3, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä: sp.: 129-130°C; HRMS FAB (M+1): lask. 410,1216, saatu: 410,1204

Esimerkki 13



Liuokseen, jossa on esimerkin 2 enantiomeeria B (0,025 g, 0,06 mmol) ja pyridiiniä (0,024 ml, 0,296 mmol) CH_2Cl_2:ssa (5 ml) lisätään ylimäärä asetyylikloridia (0,01 ml, 0,14 mmol) ja sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos laimennetaan CH_2Cl_2:lla, pestään vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan Na_2SO_4:lla, ja liuotin haihdutetaan. Saatu öljy puhdistetaan preparatiivisella HPLC:lla eluoiden

EtOAc:heksaanilla (1:3), jolloin saadaan otsikkoyhdistettä: HRMS lask. 596,1558; saatu 496,1572.

Seuraavat formulaatiot ovat esimerkkeinä joistakin tämän keksinnön annosmuodoista. Kussakin termissä "aktiivinen yhdiste" tarkoittaa kaavan I mukaista yhdistettä.

Esimerkki A

Tabletit

No.	Ainesosa	mg/tabletti	mg/tabletti
1	Aktiivinen yhdiste	100	500
2	Laktoosi USP	122	113
3	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu 10 %:isena tahnana puhdistetussa vedessä	30	40
4	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu	45	40
5	Magnesiumstearaatti	3	7
	yhteensä	300	700

Valmistusmenetelmä

Kohdat 1 ja 2 sekoitetaan sopivassa sekoittimessa 10 - 15 minuuttia. Seos granuloidaan kohdan 3 kanssa. Märät rakeet jauhetaan karkean seulan (esim. 1/4", 0,63 cm) läpi tarvittaessa. Märät rakeet kuivataan. Kuivat rakeet seulotaan tarvittaessa ja sekoitetaan kohdan 4 kanssa 10 - 15 minuuttia. Lisätään kohta 5 ja sekoitetaan 1 - 3 minuuttia. Seos puristetaan sopivaan kokoon ja punnitaan sopivalla tabletointikoneella.

Esimerkki B

Kapselit

No.	Ainesosa	mg/tabletti	mg/tabletti
1	Aktiivinen yhdiste	100	500
2	Laktoosi USP	106	123
3	Maissitärkkelys, elintarvikelaatu	40	70
4	Magnesiumstearaatti NF	4	7
	yhteensä	250	700

Valmistusmenetelmä

Kohdat 1, 2 ja 3 sekoitetaan sopivassa sekoitettimessa 10 - 15 minuuttia. Kohta 4 lisätään ja sekoitetaan 1 - 3 minuuttia. Seos täytetään sopiviin kaksiosaisiin kovagelatiinikapseleihin sopivalla kapselointikoneella.

Edustavat formulaatiot, jotka sisältävät kolesterolin biosynteesi-inhibiittoria ovat hyvin tunnettuja alalla. On todettu, että kun kaksi aktiivista ainesosaa annetaan yksittäisenä seoksena, edellä esitetyt annosmuodot substituoiduille atsetidinoniyhdisteille voidaan helposti muuntaa käyttäen alalla tunnettua tietoa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden in vivo -aktiivisuus on selvitetty seuraavalla menetelmällä:

In vivo-koe hypolipideemisillä aineilla käyttämällä hyperlipideemistä hamsteria

Hamsterit jaetaan 6 eläimen ryhmiin ja niille annetaan kontrolloitua kolesteroli-dieettiä (Purina Chow #5001, sisältää 0,5 % kolesterolia) seitsemän päivää. Ravinnon kulusuta tarkkailtiin

dieetti-kolesterolin altistumisen selvittämiseksi ennen koeyhdisteitä. Eläimille annettiin koeyhdistettä kerran päivässä kun dieetti aloitettiin. Annostus oli oraalinen annos 0,2 ml maissiöljyä pelkästään (kontrolliryhmä) ja koeyhdisteliuos (tai suspensio) maissiöljyssä. Eläimet, jotka olivat kuolemaisilla tai heikossa kunnossa lopetettiin. Seitsemän päivän jälkeen eläimet nukutettiin IM-ruiskeella ketaamiinia ja katkaistiin kaula. Veri otettiin talteen vakuumiputkiin, jotka sisälsivät EDTA:ta plasmalipidianalyysia varten ja kudoksen lipidianalyysiä varten. Arvot on esitetty lipidin väheneemisprosenttina verrattuna kontrolliryhmään.

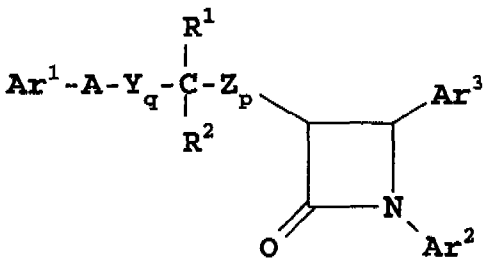
Käyttämällä hamstereita in vivo testimenetelmissä olennaisesti kuten edellä on kuvattu, seuraavat arvot saatiin kaavan I mukaisille esillä oleville yhdisteille. Yhdisteet seuraavassa taulukossa on merkitty vastaavilla esimerkkinumeroilla; arvot on annettu prosentuaalisena muutoksena kontrolliin verrattuna, sen vuoksi negatiiviset numerot ilmaisevat positiivisen lipidiä alentavan vaikutuksen.

Esim. no.	Alenemis-%		Annos mg/kg
	Seerumin kolesteroli	Kolesterolin esterit	
5A1	-12	-71	10
12	-9	-27	1
6b	0	-39	10

Kaavan I mukaisille raseemisille yhdistelle tai kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisille diastereomeereille tai enantiomeereille, annoksina 1-10 mg/kg annetut yhdisteet osoittavat -96 - 15 % alenemista kolesterolin estereissä ja -51 - 0 alenemis-% seerumin kolesterolissa. Aleneminen kolesterolin estereissä on tärkeämpi aktiivisuuden mitta, ja aktiiviset yhdisteet osoittavat mieluummin -30 - 96 alenemis-% ja vielä mieluummin -50 - -96 alenemis-% kolesterolin estereissä.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, t u n n e t t u siitä, että

Ar^1 on R^3-substituoitu aryyli;

Ar^2 on R^4-substituoitu aryyli;

Ar^3 on R^5-substituoitu aryyli;

Y ja Z ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta $-CH_2-$, -CH(alempi alkyyli)- ja -C(dialempi alkyyli)-;

A on -O-, -S-, -S(O)- tai $-S(O)_2-$;

R^1 on valittu joukosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ ja $-O(CO)NR^6R^7$;

R^2 on valittu joukosta vety, alempi alkyyli ja aryyli; tai

R^1 ja R^2 ovat yhdessä =O;

q on 1, 2 tai 3;

p on 0, 1, 2, 3 tai 4;

R^5 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-alempi alkyyli, $-NR^6SO_2$-aryyli, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, *o*-halogeeni, *m*-halogeeni, *o*-alempi alkyyli, *m*-alempi alkyyli, -(alempi alkyleeni)$-COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 ja R^4 ovat 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta R^5, vety, *p*-alempi alkyyli, aryyli, $-NO_2-$, $-CF_3$ ja *p*-halogeeni;

R^6, R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta vety, alempi alkyyli, aryyli ja aryyli-substituoitu alempi alkyyli; ja

R^9 on alempi alkyyli, aryyli tai aryyli-substituoitu alempi alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Ar^1 on R^3-substituoitu fenyyli, jossa R^3 on $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, NO_2 tai halogeeni; Ar^2 on R^4-substituoitu fenyyli, jossa R^4 on vety, alempi alkyyli, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, COR^6 tai halogeeni, jossa R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, ja R^9 on alempi alkyyli; ja Ar^3 on R^5-substituoitu fenyyli, jossa R^5 on $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, -(alempi alkyleeni)$-COOR^6$ tai $-CH=CH-COOR^6$, jossa R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli, ja R^9 on alempi alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Y ja Z ovat kumpikin $-CH_2-$ ja jossa p:n ja q:n summa on 1 tai 2.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $-OR^6$, jossa R^6 on vety ja R^2 on vety, tai jossa R^1 ja R^2 ovat yhdessä =O.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on valittu joukosta:
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-hydroksifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-2-atsetidinoni;
3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-hydroksifenyylli)-1-(4-fluorifenyyli)-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(R)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;

rel-3(S)-[2-[(4-fluorifenyyli)tio]-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-[(4-fluorifenyyli)sulfinyyli]-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-[(4-fluorifenyyli)sulfinyyli]-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenyyli)sulfonyyli}-1(S)-hydroksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(S)-metoksietyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1-oksoetyyli]-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-(1(S)-hydroksi-2-fenoksietyyli)-4(S)-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[3-(4-fluorifenoksi)-1(R)-hydroksipropyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-4(S)-(4-hydroksifenyyli)-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[3-(4-fluorifenoksi)-1(S)-hydroksipropyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-4(S)-(4-hydroksifenyyli)-2-atsetidinoni;
(3S,4S)-3-[2-(4-fluorifenoksi)-1-oksoetyyli]-4-(4-hydroksifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-2-atsetidinoni;
rel-3(S)-[2-(4-fluorifenoksi)-1(R)-hydroksietyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-4(S)-(4-hydroksifenyyli)-2-atsetidinoni; ja
3(S)-[1(s)-(asetyylioksi)-2-(4-fluorifenoksi)etyyli]-4(S)-[4-(asetyylioksi)fenyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-2-atsetidinoni.

6. Menetelmä hoitaa tai ennaltaehkäistä ateroskleroosia tai laskea plasman kolesterolitasoja tällaisen hoidon tarpeessa olevalla nisäkkäällä, t u n n e t t u siitä, että annetaan tehokas määrä mitä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukaista yhdistettä yksinään tai yhdistelmänä kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin kanssa.

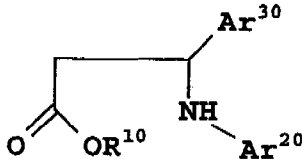
7. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kolesterolia alentavan tehokkaan määrän minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukaista yhdistettä yksinään

tai yhdistelmänä kolesterolin biosynteesi-inhibiittorin kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa lääkeainetta ateroskleroosin hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukaista yhdistettä yksinään tai yhdistelmänä kolesterolin biosynteesiinhibiittorin ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

9. Kitti, joka sisältää erillisessä säiliössä yksittäisen pakkauksen farmaseuttisia seoksia yhteiskäyttöön ateroskleroosin hoitamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdessä säiliössä on tehokas määrä kolesterolin biosynteesi-inhibiittoria farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa, ja toisessa säiliössä on tehokas määrä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa.

10. Menetelmä valmistaa kaavan II mukaisia kiraalisia β-aminoestereitä

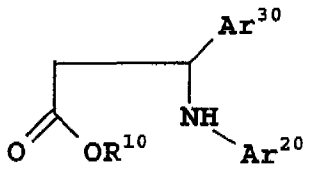


II

jossa Ar^{20} on Ar^2 kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli, Ar^{30} on Ar^3 kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli, ja $-C(O)OR^{10}$ on kiraalisen alkoholin asyyliradikaali, t u n n e t t u siitä, että kiraalisen alkoholin bromiasetaat-

ti, jolla on kaava $R^{10}OC(O)CH_2Br$, jossa $R^{10}OH$ on optisesti puhdas kiraalinen alkoholi, kaavan Ar^{20}-N=CH-Ar^{30} mukainen imiini, jossa Ar^{20} ja Ar^{30} tarkoittavat samaa kuin edellä ja sinkki saatetaan reagoimaan, jolloin saadaan kaavan II mukainen β-aminoesteri.

11. Kaavan II mukainen β-aminoesteri



II

t u n n e t t u siitä, että

Ar^{20} on R^4-substituoitu aryyli, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli;

Ar^{30} on R^5-substituoitu aryyli, sopivasti suojattu hydroksi-substituoitu aryyli tai sopivasti suojattu amino-substituoitu aryyli;

$-C(O)OR^{10}$ on optisesti puhtaan kiraalisen alkoholin asyyliradikaali valittuna joukosta 1-mentyyli, isopino-kamfeyyli, (1S)-endo-bornyyli, isomentyyli, trans-2-fenyylisykloheksyyli tai fenyylimentyyli;

R^5 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna jouokosta $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$-alempi alkyyli, $-NR^6SO_2$-aryyli, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$-alkyyli, $S(O)_{0-2}$-aryyli, $-O(CH_2)_{1-10}$-$COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, *o*-halogeeni, *m*-halogeeni, *o*-alempi alkyyli, *m*-alempi alkyyli, -(alempi alkyleeni)-$COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$;

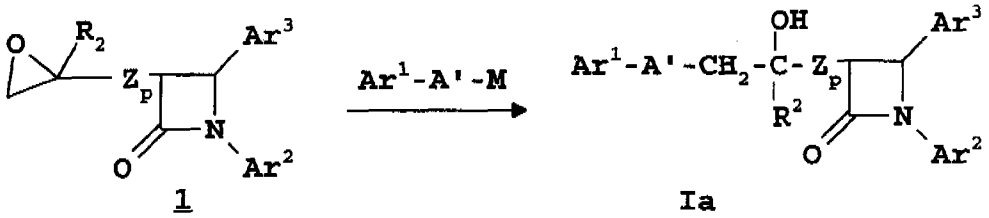
R^4 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittu joukosta R^5, H, *p*-alempi alkyyli, aryyli, $-NO_2$, $-CF_3$ ja *p*-halogeeni;

R^6, R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta valittu joukosta H, alempi alkyyli, aryyli ja aryyli-substituoitu alempi alkyyli; ja

R^9 on alempi alkyyli, aryyli tai aryyli-substituoitu alempi alkyyli.

12. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, t u n n e t t u siitä, että

Menetelmä A:



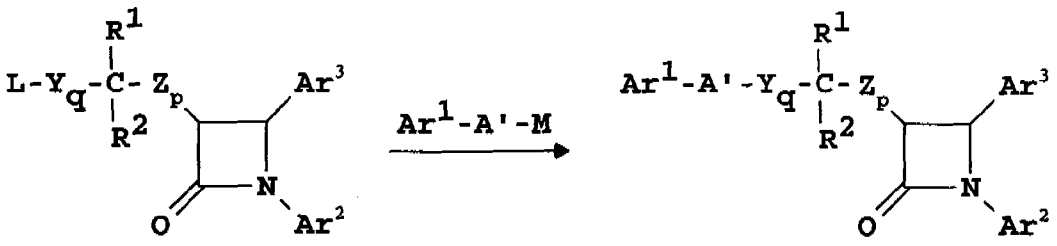
1 Ia

Kaavan 1 mukaista epoksidi-substituoitu atsetidinonia, jossa Ar^2, Ar^3, R^2 ja Z_p tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, käsitellään kaavan Ar^1-A'-M mukaisella yhdisteellä, jossa Ar^1 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, A' on -O- tai -S- ja jossa M on metalli kuten natrium, kalium, litium tai magnesium, inertissä liuottimessa huoneenlämpötilassa ja inertissä ilmakehässä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 ja Z_p tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, A' on -O- tai -S-, Y on $-CH_2-$, q on 1 ja R^1 ja OH (ts. kaavan Ia mukainen yhdiste);

Menetelmä B:

Kaavan 1 mukaista yhdistettä käsitellään kuten menetelmässä A Ar^1-OH:lla tai Ar^1-SH:lla, jossa Ar^1 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, reagenssin kuten $ZnCl_2$:n läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan Ia mukaista yhdistettä kuten edelisessä menetelmässä A on määritelty;

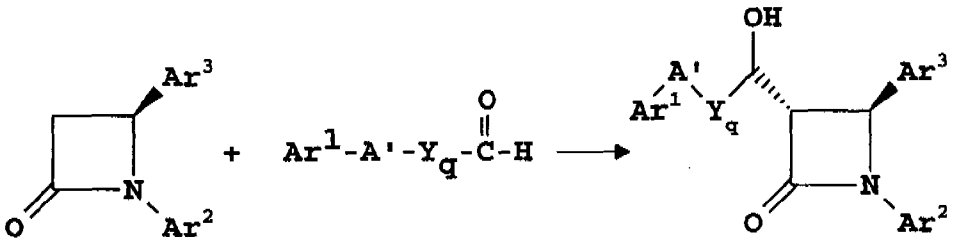
Menetelmä C:



6 Ic

Saatetaan kaavan 6 mukainen yhdiste, jossa Ar^2, Ar^3, R^1, R^2, Y_q ja Z_p tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja L on poistuva ryhmä kuten halogenidi, reagoimaan kaavan Ar^1-A'-M mukaisen yhdisteen kanssa kuten menetelmässä A on kuvattu, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1, R^2, Y_q ja Z_p tarkoittavat samaa kuin edellä, ja A on -O- tai -S- (ts. kaavan Ic mukainen yhdiste); tai

Menetelmä D:



7 8 Id

Kaavan 7 mukaista 3-substituoimatonta atsetidinonia, jossa Ar^2 ja Ar^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, käsitellään vahvalla emäksellä alhaisissa lämpötiloissa inertissä liuottimessa, minkä jälkeen saatetaan reagoimaan kaavan 8 mukaisen aldehydin kanssa, jossa Ar^1 ja Y_q tarkoittavat samaa kuin edellä ja A' on -O- tai -S-, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Ar^1, Ar^2, Ar^3 ja Y_q tarkoittavat samaa kuin edellä, R^1 on OH, R^2 on H, p on 0 ja A' on -O- tai -S- (ts. kaavan Id mukainen yhdiste).