



(19) **UA** (11) **54 381** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 205/08, 409/12, 401/12,**
A 61K 31/397, A 61P 9/10

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97062853, 15.11.1995

(24) Дата начала действия патента: 17.03.2003

(30) Приоритет: 18.11.1994 US 08/342,197
05.06.1995 US 08/463,619

(46) Дата публикации: 15.03.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US95/14134, 19951115

(72) Изобретатель:

МакКиттрик Брайн А., US,
Дюджар Сандип, US,
Бернетт Дюейн А., US

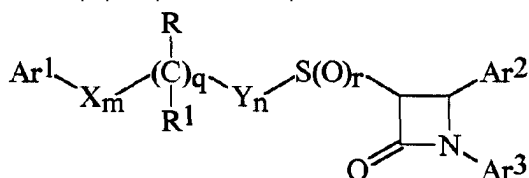
(73) Патентовладелец:

ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН, US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗЕТИДИНОНА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ИЛИ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Объектом изобретения являются
гипохолестеринемические агенты,
представляющие собой азетидиноны с
серосодержащими заместителями формулы (I),
или их фармацевтически приемлемые соли



(I),

где Ar¹ означает арильный радикал,
R¹⁰-замещенный арильный радикал или
гетероароматический радикал; Ar² означает
арильный или R⁴-замещенный арильный радикал;
Ar³ означает арильный или R⁵-замещенный
арильный радикал; X и Y означают -CH₂-,
-CH(низший алкил)- и -C(низший алкил)₂-; R
означает -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ или
-O(CO)NR⁶R⁷; R¹ означает атом водорода, низший
алкил или арил, или R и R¹ вместе означают атом
кислорода карбонильной группы (=O); q означает 0
или 1; r означает 0, 1 или 2; m и n имеют
значения от 0 до 5 при том условии, что сумма m,
n и q равна 1-5; R⁴ выбирают из группы,
включающей: низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶,
-O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷,
-NR⁶CR⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,

-NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶,
-CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹,
-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷,
-(низший алкилен)- COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶; R⁵
выбирают из группы, включающей: -OR⁶,
-O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷,
-NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,
-NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶,
-CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹,
-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷,
трифторметильную группу, цианогруппу,
нитрогруппу, атомы галогена, -(низший алкилен)-
COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶; R⁶, R⁷ и R⁸ означают
атом водорода, низший алкил, арил и
арилзамещенный низший алкил; R⁹ означает
низший алкил, арил или арилзамещенный низший
алкил; и R¹⁰ выбирают из группы, включающей:
низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹,
-O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷,
-NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸,
-NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶,
-SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶,
-O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, трифторметильную группу,
цианогруппу, нитрогруппу и атомы галогена, а
также содержащие их фармацевтические
композиции и способ снижения уровня
холестерина в сыворотке за счет введения
вышеназванных соединений в качестве
единственного лекарственного средства или в

комбинации с ингибитором биосинтеза холестерина.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные

модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 3, 15.03.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 4 3 8 1 C 2

U A 5 4 3 8 1 C 2



(19) **UA** (11) **54 381** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 205/08, 409/12,**
401/12, A 61K 31/397, A 61P 9/10

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 97062853, 15.11.1995
(24) Effective date for property rights: 17.03.2003
(30) Priority: 18.11.1994 US 08/342,197
05.06.1995 US 08/463,619
(46) Publication date: 15.03.2003
(86) PCT application:
PCT/US95/14134, 19951115

(72) Inventor:
McKITTRICK Brian A., US,
DUGAR Sundeep, US,
BURNETT Duane A., US
(73) Proprietor:
SCHERING CORPORATION, US

(54) **AZETIDINONE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTED SALTS THEREOF, A
PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANTISCLEROTIC OR HYPOCHOLESTERONEMIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

An object of the invention are hypocholesteronemic agents being azetidinones with sulfur-containing substituents of the formula (I), or pharmaceutically accepted salts thereof (I),

wherein Ar¹ represents an aryl radical, R¹⁰- a substituted aryl radical or heteroaromaticradical; Ar² represents aryl or R⁴-substituted aryl radical; Ar³ represents aryl or R⁵-substituted aryl radical; X and Y represent -CH₂-, -CH (lower alkyl)-and -C (lower alkyl)₂-; R represents -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ or -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ represents an hydrogen atom, lower alkyl or aryl, or R and R¹ represent together oxygen atom of carbonyl group (=O); q represents 0 or 1; r represents 0, 1 or 2; m and n have values from 0 to 5 on condition that, a sum m, n and q is equal to 1-5; R⁴ is selected of the group containing: lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶CR⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)- COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶; R⁵ are selected of a group containing: -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,

-NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, trifluor methyl group, cyano group, nitro group, halogen atoms, -(lower alkylene)- COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶; R⁶, R⁷ and R⁸ represents hydrogen atom, lower alkyl, aryl and aryl substituted lower alkyl; R⁹ represents lower alkyl, aryl or aryl substituted lower alkyl; and R¹⁰ are selected of a group containing: lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, trifluor methyl group, cyano group, nitro group and halogen atoms, and also pharmaceutical compositions containing them and a method for reducing a cholesterol level in the serum owing to introduction of the above mentioned compounds as a unique drug or in combination with cholesterol biosynthesis inhibitor.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 3, 15.03.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **54 381** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 205/08, 409/12, 401/12,**
A 61K 31/397, A 61P 9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
97062853, 15.11.1995

(24) Дата набуття чинності: 17.03.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 18.11.1994 US 08/342,197
05.06.1995 US 08/463,619

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US95/14134, 19951115

(72) Винахідник(и):

МакКіттрик Брайн А. , US,
Дюджар Сандіп , US,
Бернетт Дюейн А. , US

(73) Власник(и):

ШЕРІНГ КОРПОРЕЙШН, US

(54) ПОХІДНІ АЗЕТИДИНОНУ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ
З АНТИСКЛЕРОТИЧНОЮ АБО ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

(57) Реферат:

Об'єктом винаходу є гіпохолестеринемічні агенти, які являють собою азетидінони з сірковмістними замісниками формули (I), або їх фармацевтично прийнятні солі

(I),

де Ar^1 означає арильний радикал, R^{10} -заміщений арильний радикал або гетероароматичний радикал; Ar^2 означає арильний або R^4 -заміщений арильний радикал; Ar^3 означає арильний або R^5 -заміщений арильний радикал; X і Y означають $-CH_2-$, $-CH$ (нижчий алкіл)- і $-C$ (нижчий алкіл) $_2$ -; R означає $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ або $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 означає атом водню, нижчий алкіл або арил, або R і R^1 разом означають атом кисню карбонильної групи (=O); q означає 0 або 1; r означає 0, 1 або 2; m і n мають значення від 0 до 5 за тієї умови, що сума m, n і q дорівнює 1-5; R^4 вибирають з групи, що містить: нижчий алкіл, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6CR^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{нижчий алкілен})-COOR^6$ і $-CH=CH-COOR^6$; R^5

вибирають з групи, що містить: $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$,

трифторметильну групу, ціаногрупу, нітрогрупу, атоми галогену, $-(\text{нижчий алкілен})-COOR^6$ і $-CH=CH-COOR^6$; R^6 , R^7 і R^8 означають атом водню, нижчий алкіл, арил і арилзаміщений нижчий алкіл; R^9 означає нижчий алкіл, арил або арилзаміщений нижчий алкіл; і R^{10} вибирають з групи, що містить: нижчий алкіл, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, трифторметильну групу, ціаногрупу, нітрогрупу і атоми галогену, а також фармацевтичні композиції, що містять їх, і спосіб зниження рівня холестерину в сироватці за рахунок введення вищезазначених сполук як єдиного лікарського засобу або в комбінації з інгібітором біосинтезу холестерину.

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к азетидиноновым соединениям с серосодержащими заместителями, пригодным в качестве гипохолестеринемических средств для лечения и профилактики атеросклероза, к комбинации соответствующих изобретению азетидинонов с серосодержащими заместителями с ингибиторами биосинтеза холестерина для лечения и профилактики атеросклероза.

В странах Запада атеросклеротические заболевания коронарных сосудов сердца составляют главную причину смертности и болезненных состояний, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Факторы риска для атеросклеротических заболеваний коронарных сосудов сердца включают гипертонию, сахарный диабет, наследственную предрасположенность, принадлежность к мужскому полу, сигаретный дым и содержание холестерина в сыворотке. Общий уровень холестерина, превышающий 225-250 мг/дл, связан со значительным повышением этого риска.

Сложные эфиры холестерина представляют собой основную составляющую атеросклеротических повреждений, а также основную форму, в которой холестерин откладывается в клетках артериальных стенок. Образование сложных эфиров холестерина является также ключевым этапом в интестинальной абсорбции поступающего с пищей холестерина. Таким образом, ингибирование образования сложных эфиров холестерина и снижение уровня сывороточного холестерина очевидно ингибирует развитие атеросклеротических повреждений сосудов, уменьшает накопление сложных эфиров холестерина в стенках артерий и блокирует интестинальную абсорбцию поступающего с пищей холестерина.

Ранее сообщалось, что некоторые азетидиноны могут использоваться для снижения уровня холестерина и/или для предотвращения образования содержащих холестерин повреждений в артериальных стенках млекопитающих. В патенте США № 4983597 описываются N-сульфонил-2-азетидиноны в качестве антихолестеринемических средств, также Рам и другие, в Indian J. Chem., Sect. B, 29B, 12 (1990), стр. 1134-7, сообщают о гиполипидемическом действии этиловых эфиров 4-(2-оксоазетидин-4-ил)феноксиалкановых кислот. В европейском патенте № 264231 описываются 1-замещенные 3-(2-кето-алкилиден)-4-фенил-2-азетидиноны в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов. В европейском патенте Mb 199630 и в европейской заявке на патент № 337549 описываются замещенные азетидиноны со свойствами ингибиторов эластазы, которые могут использоваться для лечения воспалительных процессов, возникающих при распаде тканей, связанном с различными болезненными состояниями, например, при атеросклерозе.

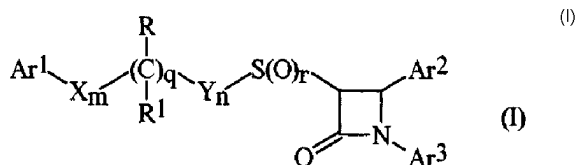
Опубликованная 4 февраля 1993 г. международная заявка на патент № 93/02048 относится к замещенным Я-лактамам, пригодным в качестве гипохолестеринемических средств, а опубликованная 7 июля 1994 г. международная заявка на патент № 94/14433 относится к комбинации замещенных Я-лактамов по международной заявке на патент № 93/02048 и ингибиторов биосинтеза холестерина.

Регуляция гомеостаз а всего холестерина в организмах людей и животных включает регуляцию поступления холестерина с пищей и модулирование биосинтеза холестерина, биосинтеза желчных кислот и катаболизма содержащих холестерин липопротеинов плазмы. Печень - это главный орган, ответственный за биосинтез и катаболизм холестерина, и поэтому она является первой детерминантой уровня холестерина в плазме. В печени протекает синтез и секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые в процессе кровообращения последовательно метаболизируют с образованием липопротеинов низкой плотности (ЛНП). ЛНП являются главными транспортными липопротеинами для холестерина в плазме и повышение их концентрации коррелирует с усилением атеросклероза.

Когда по какой-либо причине абсорбция холестерина в кишечнике понижена, в печень поступает меньше холестерина. Следствием этого явления становится снижение образования гепатического липопротеина (ЛОНП) и усиленное очищение крови в печени от холестерина плазмы, главным образом в комплексе с ЛНП. Таким образом, четким эффектом ингибирования интестинальной абсорбции холестерина является снижение уровня холестерина в плазме.

Было показано, что эффективным путем для снижения уровня холестерина в плазме (Witzum, Circulation, 80, 5 (1989), стр. 1101-1114) и уменьшения атеросклероза является блокирование биосинтеза холестерина ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (HMG CoA редуктаза, EC 1.1.1.34). Комбинирование терапии с помощью ингибитора HMG CoA редуктазы со средствами для выведения желчных кислот оказалось более эффективным в случае гиперлипидемических пациентов, чем любое из этих средств в монотерапии (Illingworth, Drugs, 36 (Suppl. 3) (1988), стр. 63-71).

Соединения согласно настоящему изобретению представлены формулой I



или их фармацевтически приемлемой солью, где

Ar¹ означает арильный радикал, R¹⁰-замещенный арильный радикал или гетероароматический радикал;

Ar² означает арильный или R⁴-замещенный арильный радикал;

Ar³ означает арильный или R⁵-замещенный арильный радикал;
X и Y независимо друг от друга выбирают из группы, включающей: -CH₂-, -CH(низший алкил)- и -C(низший алкил)₂-;

R означает -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ или -O(CO)NR⁶R⁷;
R¹ означает атом водорода, низший алкил или арил, или
R и R¹ вместе означают атом кислорода карбонильной группы (=O);
q означает 0 или 1;
r означает 0, 1 или 2;

m и n независимо друг от друга имеют значения 0, 1, 2, 3, 4 или 5 при том условии, что сумма m, n и q равна 1, 2, 3, 4 или 5;

R⁴ означает от одного до пяти заместителей, выбираемых независимо друг от друга из группы: низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)-COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶;

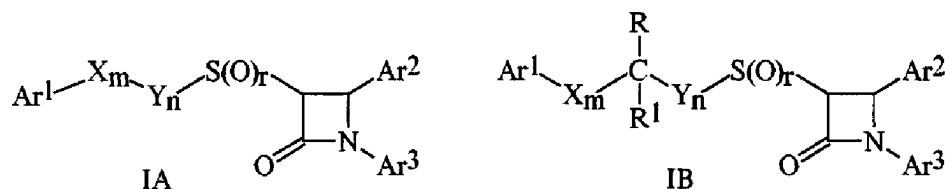
R⁵ означает от одного до пяти заместителей, выбираемых независимо друг от друга из группы: -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, трифторметильная группа, цианогруппа, нитрогруппа, атомы галогена, -(низший алкилен)-COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо друг от друга выбирают из группы: атом водорода, низший алкил, арил и арилзамещенный низший алкил;

R⁹ означает низший алкил, арил или арилзамещенный низший алкил;
и

R¹⁰ означает от одного до пяти заместителей, выбираемых независимо друг от друга из группы: низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, трифторметильная группа, цианогруппа, нитрогруппа и атомы галогена.

Среди подпадающих под формулу I соединений есть две предпочтительных структуры. В формуле IA q равно нулю, а остальные переменные имеют определенное ранее значение, в формуле IB q равно единице, и остальные переменные также имеют определенное ранее значение:



Каждый из символов R⁴, R⁵ и R¹⁰ означает предпочтительно от одного до трех выбранных независимо друг от друга заместителей. Предпочтительны соединения формулы I, в которых Ar¹ означает фенил, R¹⁰-замещенный фенил или тиенил, особенно (4-R¹⁰)-замещенный фенил или тиенил, Ar² предпочтительно означает R⁴-замещенный фенил, особенно (4-R⁴)-замещенный фенил, Ar³ предпочтительно означает R⁵-замещенный фенил, особенно (4-R⁵)-замещенный фенил. Если Ar¹ представлен R¹⁰-замещенным фенилом, то R¹⁰ предпочтительно означает атом галогена, особенно предпочтительно атом фтора. Если Ar² представлен R⁴-замещенным фенилом, то R⁴ предпочтительно означает группу OR⁶, особенно такую, в которой R⁶ означает атом водорода или низший алкил. Если Ar³ представлен R⁵-замещенным фенилом, то R⁵ предпочтительно означает атом галогена, особенно предпочтительно атом фтора. Особенно предпочтительны соединения формулы I, в которых Ar¹ представлен фенилом, 4-фторфенилом или тиенилом, Ar² представлен 4-алкокси- или 4-гидроксифенилом и Ar³ представлен фенилом или 4-фторфенилом.

X и Y означают, каждый, предпочтительно метиленовую группу (-CH₂-). Сумма m, n и q равна предпочтительно 2, 3 или 4, более предпочтительно она равна 2. Если q равно единице, то n предпочтительно имеет значения от 1 до 5.

Предпочтительные значения для X, Y, Ar¹, Ar² и Ar³ одинаковы для каждой из формул IA и IB.

В соединениях формулы IA сумма тип предпочтительно равна 2, 3 или 4, более предпочтительно эта величина равна 2. Также предпочтительны соединения, в которых сумма m и n равна 2, а r равно 0 или 1.

В соединениях формулы IB сумма m и n предпочтительно равна 1, 2 или 3, более предпочтительно, когда эта величина равна единице. Особенно предпочтительны соединения, в которых m равно нулю и n равно единице. Предпочтительно R¹ означает атом водорода и R предпочтительно означает группу OR⁶, в которой R⁶ означает атом водорода или группу, легко метаболизирующую в гидроксил (такую, как вышеуказанные -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ и -O(CO)NR⁶R⁷) или же R и R¹ вместе представлены атомом карбонильного кислорода (=O).

Изобретение относится также к способу снижения уровня холестерина в плазме млекопитающих, в случае

необходимости такого лечения, путем введения эффективного количества соединения формулы I, то есть объектом изобретения является также применение соединения по данному изобретению в качестве гипохолестеринемического средства.

С другой стороны, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей эффективное количество снижающего уровень сывороточного холестерина соединения формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение относится также к способу снижения уровня холестерина в плазме и к способу лечения или профилактики атеросклероза путем введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества азетидинона с серосодержащим заместителем формулы I в качестве ингибитора абсорбции холестерина в сочетании с ингибитором биосинтеза холестерина. Таким образом, настоящее изобретение относится к применению азетидинона с серосодержащим заместителем формулы I в качестве ингибитора абсорбции холестерина для комбинированного использования с ингибитором биосинтеза холестерина и, точно также, к использованию ингибитора биосинтеза холестерина для комбинированного применения с ингибирующим абсорбцию холестерина азетидином с серосодержащим заместителем формулы I для лечения или профилактики атеросклероза или для снижения уровня холестерина в плазме.

В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей из эффективного количества ингибирующего абсорбцию холестерина азетидинона с серосодержащим заместителем формулы I, ингибитора биосинтеза холестерина и фармацевтически приемлемого носителя. В конечном аспекте изобретение относится к составной лекарственной форме, в одном из контейнеров которой находится эффективное количество ингибирующего абсорбцию холестерина азетидинона с серосодержащим заместителем формулы I вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а в другом отдельном контейнере находится эффективное количество ингибитора биосинтеза холестерина вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Подробное описание изобретения.

Используемое здесь понятие "низший алкил" означает линейную или разветвленную алкильную цепь с числом атомов углерода от одного до шести.

"Арил" означает фенил, нафтил, инденил, тетрагидронафтил или инданил.

"Гетероароматический радикал" означает пиридил, изоксазол, фуранил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, пиразинил, пиримидинил, или пиридазинил. Это относится ко всем изомерам положений, в которых гетероароматический цикл присоединен через атом углерода, то есть к 2-пиридилу, 3-пиридилу и 4-пиридилу, или же к 2-тиенилу и 3-тиенилу. Понятие "галогено" относится к атомам фтора, хлора, брома или йода.

В вышеприведенном изложении, где указывается, что R^6 , R^7 и R^8 независимо друг от друга выбирают из группы заместителей, подразумевается не только независимый выбор каждого заместителя R^6 , R^7 и R^8 , но и то, что в случае, где переменные R^6 , R^7 или R^8 встречаются в молекуле более одного раза, их также выбирают независимо друг от друга (например, если R означает $-OR^6$, где R^6 является атомом водорода, то R^4 может быть $-OR^6$, в котором R^6 означает низший алкил).

Соединения согласно настоящему изобретению содержат по крайней мере один асимметрический атом углерода и поэтому все изомеры, включая энантиомеры и диастереомеры, входят в рамки настоящего изобретения. Изобретение включает как индивидуальные d- и l-изомеры, так и их смеси, включая рацемические смеси. Изомеры могут быть получены с использованием обычных способов, либо в результате реакции оптически чистых исходных веществ, либо разделением изомеров соединения формулы I. В число изомеров входят и геометрические изомеры, например, в тех случаях, когда в соединениях присутствует двойная связь. Все такие геометрические изомеры рассматриваются как объект изобретения.

Специалист в данной области принимает во внимание, что для некоторых соединений формулы I один из изомеров будет показывать более высокую фармакологическую активность, чем другие изомеры.

Предлагаемые согласно изобретению соединения с аминогруппой могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими и неорганическими кислотами. Примерами кислот, подходящих для образования солей, являются хлористоводородная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, щавелевая, малоновая, салициловая, яблочная, фумаровая, янтарная, аскорбиновая, малеиновая, метансульфоновая и другие минеральные и карбоновые кислоты, которые хорошо известны в этой области применения. Соли получают в результате взаимодействия свободной основной формы с достаточным для образования соли количеством выбранной кислоты.

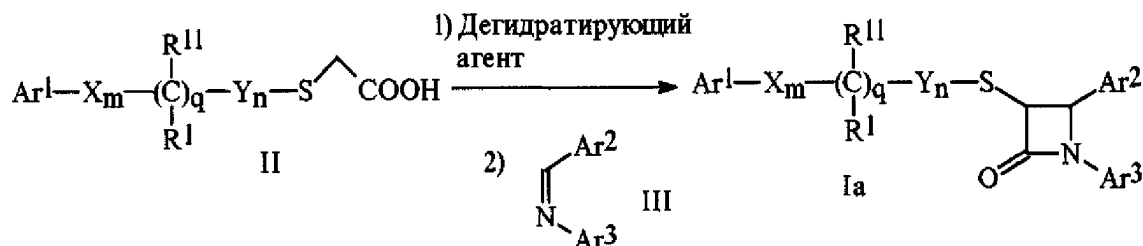
Свободная основная форма может быть регенерирована обработкой соли соответствующим разбавленным водным раствором основания, таким, как разбавленный водный раствор бикарбоната натрия. Свободная основная форма отличается от соответствующей солевой формы по некоторым физическим свойствам, например, по растворимости в полярных растворителях, но в других отношениях соль эквивалентна соответствующей свободной основной форме для целей изобретения.

Некоторые соединения согласно изобретению являются кислотами (например, соединения, которые содержат карбоксильную группу). Такие соединения образуют фармацевтически приемлемые соли с неорганическими и органическими основаниями. Примерами таких солей являются соли натрия, калия, кальция, алюминия, серебра и золота. Сюда же входят и соли, образованные с фармацевтически приемлемыми аминами, такими, как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины, N-метилглюкамин и тому подобные.

Ингибиторы биосинтеза холестерина, предназначенные для совместного использования в рамках

настоящего изобретения, включают ингибиторы HMG CoA-редуктазы, такие, как ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин и CI-981; ингибиторы синтетазы гидроксиметилглутарил-кофермента А (HMG CoA-синтетазы), например, L-659,699 ((E,E-11-[3'К-(гидроксиметил)-4'-кето-2'К-оксэтанил]-3,5,7К-триметил-2,4-ундекадиеновая кислота); ингибиторы биосинтеза сквалена, например, сквалестатин 1; и ингибиторы сквален-эпоксидазы, например, NB-598 (гидрохлорид (E)-N-этил-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-инил)-3-[(3,3'-битиофен-5-ил)метокси]бензол-метанамина), и другие ингибиторы биосинтеза холестерина, такие, как DMP-565. Предпочтительными ингибиторами HMG CoA-редуктазы являются ловастатин, правастатин и симвастатин.

Соединения формулы I могут быть получены известными, например, описываемыми далее способами. Способ А:

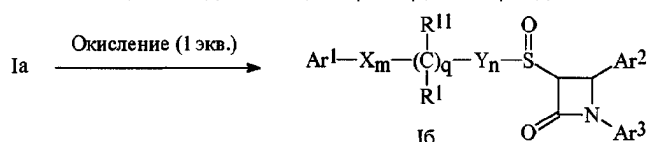


Соединения формулы I, в которой q равно нулю, R^{11} означает защищенную гидроксильную группу (варианты таких защищенных гидроксильных групп приведены далее в таблице 1), а остальные переменные имеют приведенное выше значение, то есть соединения формулы Ia, могут быть получены в соответствии с этой схемой реакций в результате взаимодействия карбоновой кислоты формулы II с имином формулы III в присутствии такого основания, как триэтиламин, и соответствующего дегидратирующего агента, например, дихлорангидрида диметиламида фосфорной кислоты. Для получения тиосоединения формулы Ia образующееся при этом вещество обрабатывают кислотой, например, фтористоводородной кислотой. Если защищенная гидроксильная группа R^{11} означает алкоксильную группу или бензилокси-группу, то такая защитная группа не нуждается в снятии для получения соединения формулы I, однако другие защитные группы могут быть сняты с целью получения соединений формулы I, в которой R означает гидроксильную группу, с использованием обычных приемов.

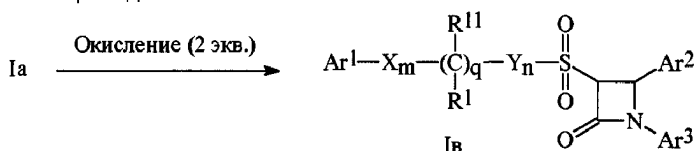
Соединения, в которых R означает гидроксильную группу, могут быть превращены хорошо известными способами в другие соединения формулы I, где R означает функционализированный гидроксил, то есть это может быть OR^{6a} , $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ или $-O(CO)NR^6R^7$, где R^6 , R^7 и R^9 имеют приведенное выше значение, а R^{6a} означает низший алкил, арил или арилзамещенный низший алкил. Например, обработка спирта алкилгалогенидом в присутствии подходящего основания, такого, как гидрид натрия, приводит к алкоксизамещенным соединениям, то есть к соединениям, в которых R или R^2 означают OR^6 , где R^6 означает низший алкил; обработка спирта ацилирующим агентом, таким, как ацетилхлорид, приводит к соединениям, где R или R^2 означают $OC(O)R^6$; при действии на спирт фосгеном с последующей обработкой спиртом формулы HOR^9 получают соединения, замещенные $-OC(O)OR^9$ -группой; а при действии на спирт фосгеном с последующей обработкой амином формулы HNR^6R^7 получают соединения, в которых R или R^2 означает $-OC(O)NR^6R^7$.

Соединения формулы Ia, в которых q равно 1, а R и R^1 вместе образуют карбонильный атом кислорода ($=O$), могут быть превращены в соответствующие соединения, в которых R^1 означает атом водорода, а R означает гидроксильную группу, действием такого восстановительного реагента, как борогидрид натрия.

Для получения соответствующих сульфинильных соединений, то есть соединений формулы I, в которых q равно 1 и остальные переменные имеют вышеприведенные значения (то есть соединений формулы Ib) на тиосоединения формулы Ia с защищенной гидроксильной группой действуют одним эквивалентом такого окислителя, как надкислота, например, м-хлорнадбензойная кислота или метапериодат натрия:

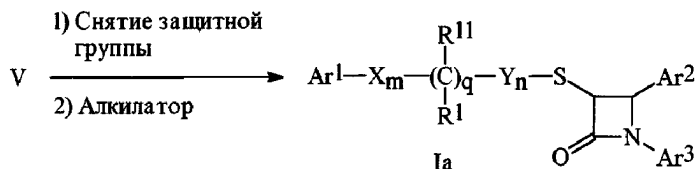
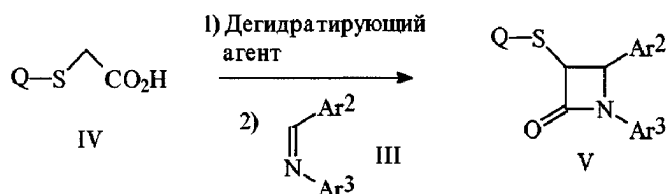


Для получения соответствующих сульфонильных соединений, то есть соединений формулы I, в которых q равно 2 и остальные переменные имеют вышеприведенные значения (то есть соединений формулы Ib) на тиосоединения формулы Ia с защищенной гидроксильной группой действуют двумя эквивалентами вышеприведенного окислителя:

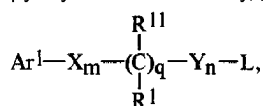


В соединениях 16 и Ib защитная группа в заместителе R^{11} при необходимости может быть снята с получением соединений формулы I.

Способ Б:



Соединения формулы Ia, в которых переменные имеют определенное выше значение, могут быть получены по реакции защищенной тиогликолевой кислоты формулы IV, где Q означает защитную группу для тиольной функции, например, бензил или замещенный бензил, с имино по описанной в способе А схеме. Защитную группу Q после этого удаляют и алкилируют меркаптогруппу соединением формулы

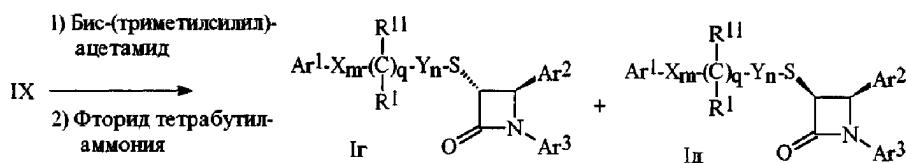
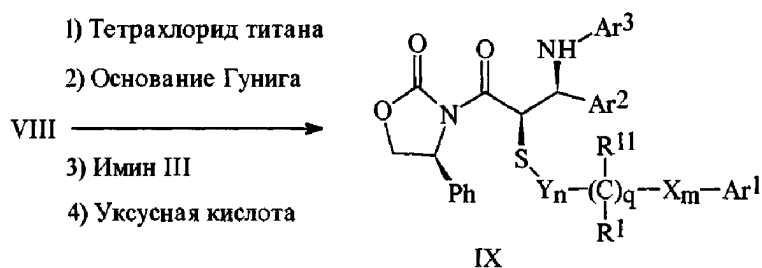
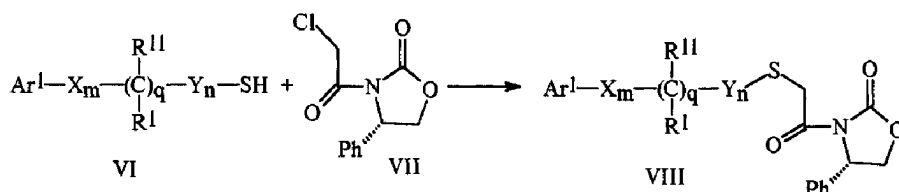


где L означает уходящую группу, такую, как атом брома или йода.

С использованием описанных в способе А реакций полученные по способу Б соединения формулы Ia могут быть переведены в сульфинильные и сульфонильные соединения, а соединения, в которых R и R¹ образуют карбонильный атом кислорода (=O), могут быть превращены в соединения, где R означает атом водорода и R¹ означает гидроксильную группу, а соединения, в которых R означает гидроксильную группу, могут быть превращены в соединения с функционализированной гидроксильной группой.

13 Способ В

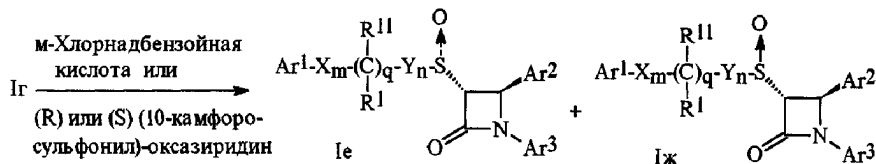
Соединения формулы I, в которых переменная г равна нулю и остальные переменные имеют определенное выше значение, могут быть получены энантиоселективным способом по следующей схеме:



Вспомогательный реагент - хлорацелированный оксазолидинон формулы VII -реагирует с меркаптаном формулы VI, переменные радикалы которого определены ранее, в присутствии такого основания, как триэтиламин, в таком инертном растворителе, как метиленхлорид. Образующееся соединение формулы VIII обрабатывают тетрахлоридом титана в присутствии такого основания, как диизопропилэтиламин (основание Гунига), и вводят в реакцию с имино формулы III, разлагая затем реакционную массу кислотой, например, уксусной кислотой. Образующееся соединение формулы IX циклизуется по реакции с таким силилирующим

реагентом, как бис(триметилсилил)ацетамид (BSA) и таким фторидным катализатором, как фторид тетрабутиламмония (TBAF). Продукт циклизации разделяют на цис- и транс-изомеры формул Iг и Iд с использованием обычных для этого приемов выделения, например, флэшхроматографии.

Соединения формул Iг и Iд могут быть превращены в соответствующие сульфинильные и сульфонильные соединения в результате реакций с надкислотами, как это описано выше, или с таким реагентом, как (R) или (S)(10-камфоро-сульфонил)-оксазиридин. Например, соединение формулы Iг может быть превращено в соответствующие сульфинильные соединения Iе и Iж по схеме:

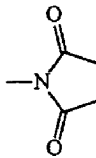


До разделения на цис- и транс-изомеры или после него, как более удобно, в соединениях формул Iг и Iд снимаются защитные группы в радикале R¹¹, если же в соединении R означает OH, то эта группа может быть функционализирована так, как это описано в способе А.

Исходные соединения формул II, III, IV, VI и VII могут быть приобретены по каталогам, они известны специализирующимся в этой области синтетикам или их синтезируют известными способами.

Реакционноспособные группы, не участвующие в описанных выше превращениях, могут быть защищены во время реакций обычными защитными группами, которые могут быть удалены после реакции стандартными приемами. Следующая далее таблица 1 демонстрирует некоторые типичные защитные группы:

Таблица 1

Защищаемая группа	Защищенная группа
-COOH	-COOалкил, -COOбензил, -COOфенил
>NH	>NCOалкил , >NCOбензил , >NCOфенил , $\text{>NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>NC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, >N-бензил , $\text{>N-Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>N-OSi-C}(\text{CH}_3)_3$
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , $\text{-OSi-C}(\text{CH}_3)_3$, -OSi(CH ₃) ₃ или -OCH ₂ -фенил

Показано, что соединения согласно настоящему изобретению снижают уровень липидов в сыворотке, в частности, уровень холестерина в сыворотке. Обнаружено также, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют интестинальную абсорбцию холестерина и значительно снижают образование сложных эфиров холестерина в печени у подопытных животных. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой гипохолестеринемические средства благодаря их способности ингибировать интестинальную абсорбцию и/или этерификацию холестерина; поэтому они пригодны для лечения и профилактики атеросклероза у млекопитающих, в частности у людей.

Активность in vivo соединений формулы I может быть определена следующим способом:

Гиполипидемические действующие начала в опыте in vivo на гиперлипидемических хомячках

Хомячков разделяют на группы по шесть животных и дают им корм с контролируемым содержанием

холестерина (PurinaChow # 5001, содержание холестерина 0,5%) в течение семи дней. Количество потребляемого корма фиксируют для определения поступления холестерина на фоне действия исследуемых соединений. Животные получают дозы исследуемых соединений один раз в сутки, одновременно с началом кормления вышеуказанным кормом. Пероральная дозировка составляет 0,2мл растительного масла в чистом виде (для контрольной группы подопытных животных) или раствора (или суспензии) исследуемых соединений в растительном масле. Всех животных в болезненном или в плохом физическом состоянии усыпляют. Через семь дней подопытным животным делают внутримышечную инъекцию кетамина и в наркотическом состоянии забивают их обезглавливанием. Кровь отбирают в вакуумные приемные пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), для анализа липидов плазмы, а печень извлекают резекцией для анализа липидов в тканях. Анализ на липиды проводится по опубликованной методике (Schnitzer-Polokoff, R. И др., Comp. Biochem. Physiol., 99A, 4 (1991), стр. 665-670). Данные опытов приводятся в процентах снижения содержания липидов по отношению к контролю.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Соединения формулы I можно вводить в любой обычной лекарственной форме, предпочтительно в оральной лекарственной форме, такой, как капсула, таблетка, порошок, облатка, суспензия или раствор. Лекарственные формы и фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием обычных фармацевтически приемлемых эксципиентов и добавок обычными способами. Такие фармацевтически приемлемые эксципиенты и добавки включают нетоксичные приемлемые наполнители, связующие, дезинтеграторы, буферы, консерванты, антиоксиданты, смазки, ароматические добавки, загустители, красители, эмульгаторы и тому подобные вещества.

Суточная гипохолестеринемическая доза соединения формулы I составляет от примерно 0,1 до примерно 30мг/кг веса тела в день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 15мг/кг. Для среднего веса тела 70кг уровень дозы составляет таким образом от примерно 5 до примерно 1000мг лекарства в день в виде разовой дозы или разделенных на 2-4 дозы. Однако, точная доза определяется наблюдающим клиницистом и зависит от эффективности вводимого соединения, возраста, веса, состояния и ответной реакции пациента.

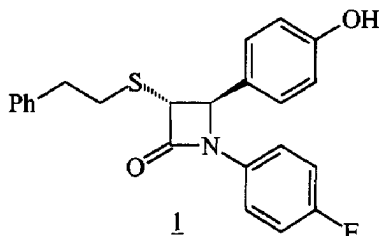
Для комбинаций в рамках настоящего изобретения, когда азетидинон с серосодержащим заместителем вводят в сочетании с ингибитором биосинтеза холестерина, типичная суточная доза ингибитора биосинтеза холестерина составляет от 0,1 до 80мг/кг веса млекопитающего в день, причем ее вводят в один или в несколько приемов, обычно один или два раза в день: например, в случае ингибиторов редуктазы гидроксиметилглутарилкофермента А от примерно 10 до примерно 40мг на дозу вводят один или два раза в день, что составляет общую суточную дозу около 10-80мг в день, а для других ингибиторов биосинтеза холестерина около 1-1000мг на дозу для приема один-два раза в день, что составляет общую суточную дозу от примерно 1мг до примерно 2000мг в день. Точная доза каждого компонента вводимой комбинации определяется наблюдающим клиницистом и зависит от эффективности вводимого соединения, возраста, веса, состояния и ответной реакции пациента.

Если составляющие комбинации вводят отдельно, то число доз каждого принимаемого в день компонента не обязательно будет одинаковым, например, когда один компонент имеет более пролонгированное действие, его прием должен быть менее частым.

Так как настоящее изобретение относится к снижению уровня холестерина в плазме за счет лечения с помощью комбинации активных ингредиентов, и эти активные ингредиенты могут вводиться отдельно, изобретение также относится к сочетанию разделенных фармацевтических композиций в одном комплекте. То есть такой комплект рассматривается как объединение двух отдельных составных частей: фармацевтической композиции ингибитора биосинтеза холестерина и фармацевтической композиции азетидинона с серосодержащим заместителем в качестве ингибитора его абсорбции. Комплект предпочтительно включает указания по приему отдельных компонентов. Такая комбинированная форма особенно предпочтительна в тех случаях, когда отдельные компоненты должны приниматься в разных лекарственных формах, (например, орально и парентерально) или когда дозировки принимаются с различными интервалами.

Далее следуют примеры получения соединений формулы I. Понятия цис и транс представляют собой относительные ориентации в положениях 3 и 4 азетидинона, если не указано ничего другого. Индекс "J" относится к константе спин-спинового взаимодействия в спектре протонного магнитного резонанса в Герцах (Гц) для протонов в 3- и 4-положениях замещенного азетидинона. Спектры кругового дихроизма определяли в метанольном растворе.

Примеры получения Пример 1



Первая стадия: В 1,2л толуола кипятят с обратным холодильником, соединенным через ловушку Дина-Старка, смесь 128мл 4-фторанилина и 290г 4-трет.-бутилдиметилсилоксибензальдегида. Через 24 часа упаривают в вакууме и растворяют остаток в 0,2г горячего гексана. Раствор охлаждают до -20°C и отделяют

выпавший имин фильтрованием, получают 378г (94% от теории), т.пл. 51,4-52,2°C.

Вторая стадия: К смеси 0,55 г фенолэтилмеркаптоуксусной кислоты (получена в две стадии: а) взаимодействием фенолэтилмеркаптана с этиловым эфиром бромуксусной кислоты и б) омылением водно-спиртовым раствором гидроксида натрия), полученного на первой стадии имина и 1,2мл триэтиламина в 20мл метиленхлорида при температуре 0°C прибавляют дихлор ангидрид диметиламидофосфорной кислоты. Оставляют при перемешивании на ночь, позволяя реакционной массе нагреться до комнатной температуры. К смеси добавляют этилацетат и 10%-ный раствор бикабоната натрия. Промывают водой, сушат над сульфатом магния и упаривают органический слой, затем очищают остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле смесью гексана и этилацетата (20:1), получают 0,48г (34% от теории) желтого масла. Составляющие масла разделяют с помощью ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой (Chiralcel OD), элюент: гексан/изопропанол (66:1), отбирая второй пик.

Третья стадия: К раствору 215мг полученного на второй стадии вещества в 21мл ацетонитрила при 0°C добавляют 2,5мл 48%-ной фтористоводородной кислоты и оставляют при перемешивании на ночь, позволяя реакционной массе нагреться до комнатной температуры. К реакционной массе добавляют серный эфир и холодную воду, промывают органический слой 10%-ным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют. Продукт выделяют флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексана с этилацетатом (5:1). Целевое соединение 1 получают в виде бесцветного твердого вещества (0,16г, 96% от теории).

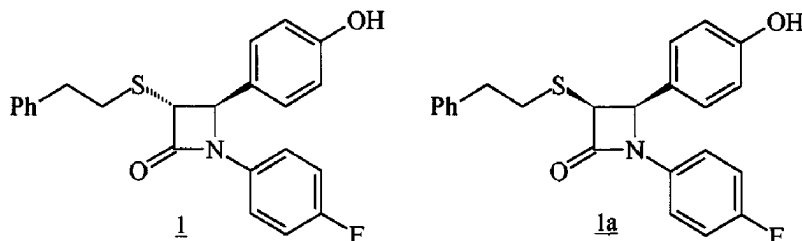
Масс-спектр с поверхностной ионизацией 394 (M+H), 256 (100%).

Элементный анализ: вычислено в %: C 69,41, H 5,19, N 3,52. C₂₃H₂₀NO₂SF.0,25H₂O. Найдено %: C 69,42, H 5,26, N 3,45.

[A]_D²⁵ +44,8° (1,25мг/мл в метаноле).

¹H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,95 (м., 4H), 3,93 (д., J=2,4Гц, 1H), 4,67 (д., J=2,4Гц, 1H), 5,06 (с., 1H), 6,85 (д., 1H), 6,92 (дд. 2H), 7,15-7,3 (9H).

Способ Б



Первая стадия: Раствор 9,76мл хлорацетилхлорида в 10мл метиленхлорида при температуре 0°C добавляют к раствору 10,0г (S)-4-фенилоксазолидинона, 35мл триэтиламина и 0,5г диметиламинопиридина в 150мл метиленхлорида. Постепенно нагревают до комнатной температуры, затем добавляют около 50г силикагеля и упаривают в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:4). Получают твердое бесцветное вещество, выход 11,3г (77%).

Вторая стадия: К раствору 6,0г полученного на первой стадии продукта и 5,1мл триэтиламина в 0,1л метиленхлорида добавляют фенолэтилмеркаптан. При комнатной температуре перемешивают в течение 16 часов, затем добавляют около 50 г силикагеля и упаривают в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:4). Получают твердое бесцветное вещество, выход 7,81г (92%), которое может быть перекристаллизировано из смеси этилацетат/гексан (1:4).

Третья стадия: К раствору тетрахлорида титана в 200мл метиленхлорида (получен разбавлением 75мл 1н раствора тетрахлорида титана в метиленхлориде) при перемешивании добавляют 7,5мл тетраизопропоксида титана, поддерживая температуру 0°C. Через 15 минут добавляют 34,1г полученного на второй стадии вещества и еще через 5 минут добавляют 66 г полученного на первой стадии способа А имина. Реакционную массу охлаждают до -40°C, выдерживают 20 минут и добавляют 35мл диизопропил-этиламина. Выдерживают 15 часов при температуре -40°C, охлаждают реакционную массу до температуры -70°C и добавляют 250мл изопропилового спирта. Постепенно в течение 6 часов нагревают реакционную массу до комнатной температуры, затем добавляют 500мл 0,1 н соляной кислоты и серный эфир. Промывают органический слой водой, сушат над сульфатом магния, упаривают и очищают остаток кристаллизацией из метанола. Получают бесцветное твердое вещество, выход 30,9г (46% от теории).

Четвертая стадия: Раствор 10г полученного на третьей стадии продукта в 0,5л толуола нагревают до 90°C и добавляют 7,4мл N,O-бис(триметилсилил)ацет-амида. Через 1 час реакционную массу охлаждают до 45°C и добавляют 0,47г фторида тетрабутиламмония. В течение последующих 18 часов продолжают перемешивание при 45°C, время от времени добавляя еще бис(триметилсилил)-ацетамид (в сумме 3 молярных эквивалента). Когда общее время реакции составит 24 часа, добавляют 150мл метанола и перемешивают при комнатной температуре 1 час. Реакционную массу упаривают в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя транс-изомер. Продолжая элюирование смесью гексан/этилацетат (5:1) получают цис-изомер.

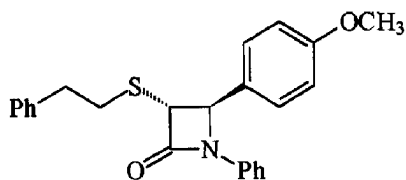
Пятая стадия: Раздельно обрабатывают растворы полученных на четвертой стадии транс- и цис-изомеров в ацетонитриле водной фтористоводородной кислотой в соответствии с операцией на третьей стадии способа А. Получают соответственно транс- и цис-азетидиноны 1 и 1а.

1а: Масс-спектр с химической ионизацией 394 (M+H), 100%.

Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_2SF$ %: C 70,21, H 5,13, N 3,56, S 8,15; найдено: C 70,33, H 5,43, N 3,71, S 8,20.

1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,78 (м., 4H), 4,52 (д., $J=5Гц$, 1H), 5,23 (д., $J=5Гц$, 1H), 6,82-7,3 (13H).

При использовании 4-метоксибензилиденанализина в описанных на третьей и четвертой стадиях способа Б по примеру 1 операциях получают следующие соединения:



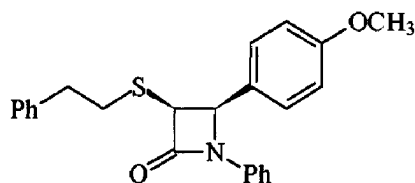
16

16: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_2S$ %: C 74,01, H 5,95, N 3,6, S 8,22; найдено: C 74,19, H 6,0, N 3,73, S 8,03.

$[\eta]$ 232 нм = $+3,4 \times 10^4$, $[\eta]$ 248 нм = $-3,07 \times 10^4$.

1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,95 (м., 4H), 3,82 (с., 3H), 3,95 (д., $J=2,2Гц$, 1H), 4,72 (д., $J=2,2Гц$, 1H), 6,9-7,3 (14H).

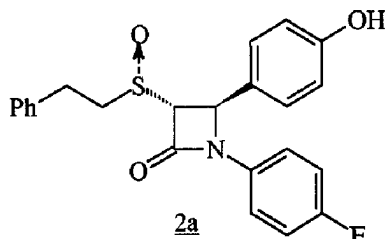
Масс-спектр с поверхностной ионизацией: 390(M+H), 252 (100%).



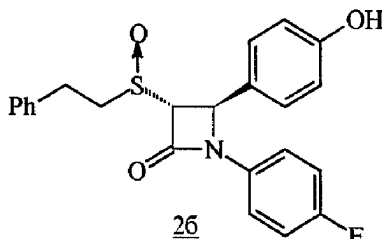
1b

1b: 1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,78 (м., 4H), 3,8 (с., 3H), 4,53 (д., $J=5,5Гц$, 1H), 5,27 (д., $J=5,5Гц$, 1H), 6,9-7,3 (14H).

Пример 2



2a



26

Раствор 2,3г полученного по примеру 1 соединения I и 1,48г (1s)-(+)-(10-кам-форосульфонилокси)азиридина в 40мл тетрагидрофурана кипятят с обратным холодильником. Через 14 часов реакционную массу упаривают и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования первого диастереомера 2а смесь метиленхлорид/изопропиловый спирт (100:1), выход 0,6г (25%).

Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_3SF$ %: C 67,47, H 4,92, N 3,42; найдено: C 67,12, H 5,02, N 3,43.

$[\eta]$ 219 нм = $-5,49 \times 10^4$, $[\eta]$ 254 нм = $+5,2 \times 10^4$.

$[A]_D^{25} +214,4^\circ$ (1,25мг/мл в метаноле).

1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,15 (м., 3H), 3,92 (м., 2H), 5,25 (д., $J=2,5Гц$, 1H), 6,0 (ш., 1H), 6,8-6,9 (4H), 7,15-7,35 (8H).

Масс-спектр с химической ионизацией 410 (M+H).

Затем элюируют диастереомер 26 и кристаллизуют диастереомер 26 из изопропилового спирта. Получают 1,48г (62%) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ: рассчитано для $C_{22}H_{20}NO_3SF$ %: C 67,47, H 4,92, N 3,42; найдено: C 67,28, H 4,89, N 3,45.

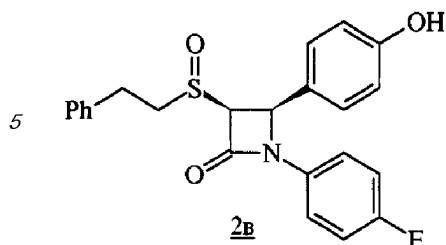
$[\eta]$ 233 нм = $+5,56 \times 10^4$, $[\eta]$ 251 нм = $-2,79 \times 10^4$.

$[A]_D^{25} -16^\circ$ (1,25мг/мл в метаноле).

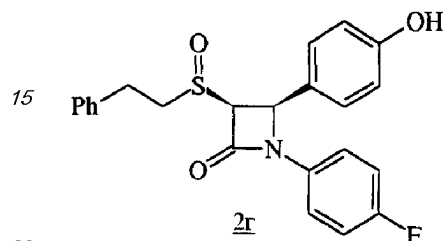
1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,1-3,14 (м., 4H), 4,2 (д., $J=2Гц$, 1H), 5,39 (д., $J=2Гц$, 1H), 6,7 (д., 2H), 6,95 (м., 2H), 7,15-7,35 (8H).

Масс-спектр с химической ионизацией 410 (M+H).

Применив методику способа по примеру 2 на полученное в примере 1 соединение 1а получают следующие соединения:

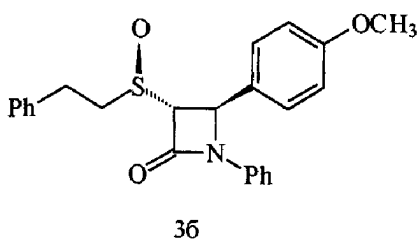
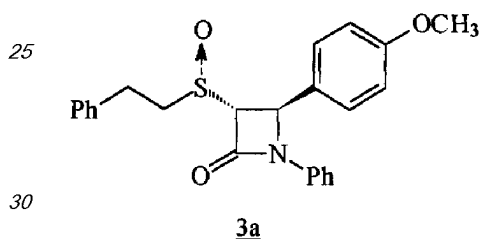


10 2b: Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_3SF$ %: C 67,47, H 4,92, N 3,42 S 7,83; найдено: C 67,21, H 5,0, N 3,5, S 7,48.



20 2r: Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_3SF$ %: C 67,47, H 4,92, N 3,42 S 7,83; найдено: C 67,5, H 5,11, N 3,6, S 7,71.

Пример 3



30
35 Раствор 0,36г полученного в примере 1 соединения 1б в 15мл метилхлорида при 0°C обрабатывают м-хлорнадбензойной кислотой (0,16г) при -78°C. Через 2 часа добавляют разбавленный бисульфит натрия и нагревают реакционную массу до комнатной температуры. Добавляют этилацетат и последовательно промывают органический слой 10%-ным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:2) соединения 3а, выход 0,185г, и 3б, выход 0,10г.

3а: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_3S$ %: C 71,09, H 5,72, N 3,45; найдено: C 70,87, H 5,55, N 3,52.

40 [g] 220 нм = $-5,36 \times 10^4$, [g] 257 нм = $+5,46 \times 10^4$.

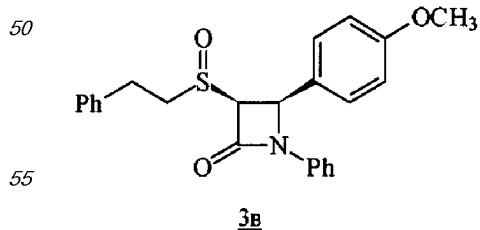
1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,15 (м., 3H), 3,8 (с., 3H), 3,9 (м., 1H), 3,94 (д., J=2,5Гц, 1H), 5,33 (д., J=2,5Гц, 1H), 6,9-7,35 (14H).

3б: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_3S$ %: C 71,09, H 5,72, N 3,45, S 7,83; найдено: C 70,90, H 5,72, N 3,55.

45 [g] 220 нм = $-4,8 \times 10^3$, [g] 233 нм = $+7,44 \times 10^4$, [g] 250 нм = $-4,0 \times 10^4$.

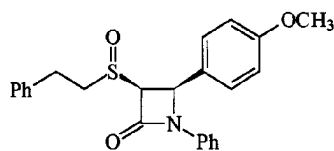
1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,18 (м., 4H), 3,8 (с., 3H), 4,12 (д., J=2Гц, 1H), 5,5 (д., J=2F₄, 1H), 6,9-7,35 (14H).

Применив методику способа по примеру 3 на соединение 1г получают следующие соединения:



55 3в: Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{24}NO_3S \cdot 0,2 H_2O$ в %: C 70,46, H 5,77, N 3,42; найдено: C 70,49, H 5,78, N 3,52.

60 1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,85 (м., 1H), 2,95 (м., 1H), 3,12 (м., 1H), 3,62 (м., 1H), 3,8 (с., 3H), 4,4 (д., J=5,6Гц, 1H), 5,35 (д., J=5,6Гц, 1H), 6,9-7,35 (14H).



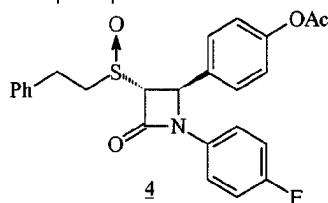
3г

3г: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_3S \cdot 0,2 H_2O$ в %: С 70,46, Н 5,77, N 3,42; найдено: С 70,32, Н 5,78, N 3,46.

1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,17 (м., 3H), 3,4 (м., 1H), 3,83 (с., 3H), 4,69 (д., $J=5,2$ Гц, 1H), 5,55 (д., $J=5,2$ Гц, 1H), 6,95-7,4 (14H).

$[A]_D^{25} -136^\circ$ (в метаноле);

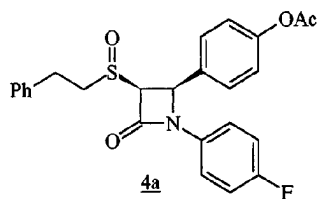
Пример 4



4

К 60мг соединения 26 в 5мл метиленхлорида добавляют 0,025мл триэтиламина и 0,017мл уксусного ангидрида. Через 2 часа реакционную массу упаривают и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:1). Получают белое твердое вещество. Элементный анализ: рассчитано для $C_{25}H_{22}NO_4SF$ в %: С 66,5, Н 4,91, N 3,1, S 7,1; найдено: С 66,28, Н 5,10, N 3,29, S 6,99.

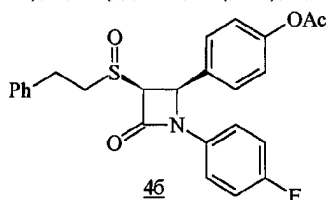
Применив приведенный выше способ получения соединения 4 на исходные продукты 2в и 2г получают соответственно:



4a

4a: Элементный анализ: рассчитано для $C_{25}H_{22}NO_4SF$ в %: С 66,5, Н 4,91, N 3,1, S 7,1; найдено: С 66,36, Н 5,13, N 3,23, S 7,02.

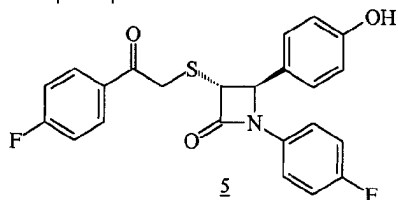
1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,32 (с., 3H), 2,92 (м., 2H), 3,14 (м., 1H), 3,7 (м., 1H) 4,42 (д., $J=5,7$ Гц, 1H), 5,38 (д., $J=5,7$ Гц, 1H), 7,0 (м. 2H), 7,12-7,35 (9H), 7,44 (д., 2H).



46

46: 1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,32 (с., 3H), 3,15 (м., 3H), 3,38 (м., 1H) 4,72 (д., $J=5,3$ Гц, 1H), 5,58 (д., $J=5,2$ Гц, 1H), 7,0 (м. 2H), 7,15-7,35 (9H), 7,40 (д., 2H).

Пример 5



5

Первая стадия: К смеси 13мл 4-метоксибензилхлорида и 10мл этил-2-меркапто-ацетата в 0,2л метиленхлорида в атмосфере азота прибавляют 14мл триэтиламина. Через 48 часов разбавляют реакционную массу 0,5л серного эфира и последовательно промывают органическую фазу 0,3н соляной кислотой (трижды) и 10%-ным бикарбонатом натрия. После высушивания и упаривания органического слоя получают 22г масла. Порцию масла (5г) растворяют в 75мл тетрагидрофурана и 75мл воды и добавляют 1г гидроксида лития. После перемешивания в течение 72 часов добавляют 0,15л воды и экстрагируют 0,2л гексана. Водную фазу подкисляют 1н соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом магния и упаривают. Получают 4,25г (96%) твердого вещества желтого цвета.

Вторая стадия: При температуре $0^\circ C$ к смеси 1г полученного на первой стадии продукта и 1,55г полученного на первой стадии примера 1 по способу А имина в 40мл метиленхлорида прибавляют 0,56мл диметиламинофосфорилдихлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают 16 часов. Реакционную массу разбавляют 100мл серного эфира и последовательно промывают 1н соляной кислотой,

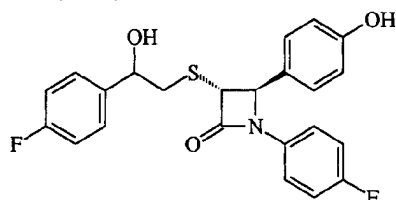
10%-ным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, упаривают и очищают образующийся остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле смесью гексан/этилацетат (20:1). Получают 0,75г (30%) масла.

Третья стадия: К раствору 0,2г полученного на второй стадии продукта в 5мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C добавляют 121мг ацетата ртути. Через 15 минут добавляют воду и серный эфир, промывают, сушат и упаривают органический слой. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле смесью гексан/этилацетат (10:1). Получают 0,15г масла.

Четвертая стадия: К смеси 0,15г полученного на третьей стадии продукта и 0,06мл триэтиламина в 5мл метилхлорида в атмосфере азота прибавляют 86мг 2-бром-4'-фторацетофенона. Через 5 часов реакционную массу разбавляют серным эфиром и промывают последовательно 1н соляной кислотой, 10%-ным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат, упаривают и очищают остаток с помощью флэш-хроматографии на силикагеле смесью гексан/этилацетат (9:1). Полученное масло разделяют методом ВЭЖХ на колонке с хиральным сорбентом (Chiralcel AS), элюируя смесью гексан/изопропиловый спирт (85:15) энантиомер 5(1) ([α]_D228 нм = -3,77×10³, [α]_D244 нм = +3,34×10³) и затем энантиомер 5(2) ([α]_D228 нм = +3,65×10³, [α]_D244 нм = -3,24×10³).

Пятая стадия: При обработке энантиомера 5(2) фтористоводородной кислотой аналогично третьей стадии примера 1 по способу А получают соединение 5. Элементный анализ: рассчитано для C₂₃H₁₇NO₃SF₂ %: С 64,93, Н 4,03, N 3,29, S 7,52; найдено: С 64,87, Н 4,39, N 3,31, S 7,25.

Пример 6



6a (диастереомер а)

6b (диастереомер б)

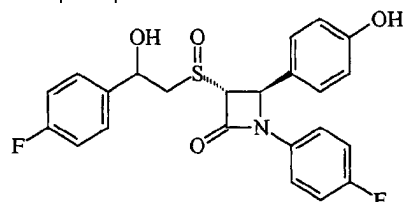
Первая стадия: К раствору 0,4г полученного на четвертой стадии примера 5 энантиомера 5(2) в 20мл метанола прибавляют 28мг борогидрида натрия. Через 2 часа добавляют серный эфир и воду, органические слои сушат и упаривают, при очистке остатка с помощью флэш-хроматографии смесью этилацетат/гексан (1:6) элюируют диастереомеры 6(1) и 6(2).

Вторая стадия: Полученные на первой стадии диастереомеры 6(1) и 6(2) отдельно обрабатывают фтористоводородной кислотой по аналогии с третьей стадией примера 1 по способу А. Получают 6(а) и 6(б).

6a: 1Н ЯМР в дейтерохлороформе: 2,85 (дд., J=6,12Гц, 1Н), 3,04 (дд., J=3,12Гц, 1Н), 4,06 (д., J=2,4Гц, 1Н), 4,7 (д., J=2,4Гц, 1Н), 4,9 (д., J=3,9Гц, 1Н), 6,85-7,35 (12Н).

6b: 1Н ЯМР в дейтерохлороформе: 3,01 (м., 2Н), 3,97 (д., J=2,2Гц, 1Н), 4,7 (д., J=2,2Гц, 1Н), 4,92 (д., J=4,8Гц, 1Н), 6,85-7,36 (12Н).

Пример 7



7a: диастереомер а

7b: диастереомер б

7в: диастереомер в

7г: диастереомер г

Первая стадия: Полученный по примеру 6 на первой стадии диастереомер 6(1) обрабатывают м-хлорнадбензойной кислотой аналогично примеру 3. Продукты реакции очищают с помощью ВЭЖХ на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:2). Получают диастереомеры 7(1) и 7(2).

Вторая стадия: Полученные на первой стадии диастереомеры 7(1) и 7(2) отдельно обрабатывают фтористоводородной кислотой по аналогии с третьей стадией примера 1 по способу А. Получают 7а и 7б.

1Н ЯМР в дейтерохлороформе с 10 % дейтерометанола:

7a: 3,35 (д., 1Н), 3,75 (дд., 1Н), 4,22 (с., 1Н), 5,20 (м., 2Н), 6,80 (д., 2Н), 6,9 (м., 2Н), 7,04 (м., 2Н), 7,24 (м., 4Н), 7,38 (м., 2Н).

7b: 3,02 (дд., 1Н), 3,26 (м., 1Н), 4,21 (д., J=2,1Гц 1Н), 5,14 (дд., 1Н), 5,41 (д., J=2,1Гц, 1Н), 6,78 (д., 2Н), 6,9 (м., 2Н), 6,98 (м., 2Н), 7,18 (м., 4Н), 7,28 (м., 2Н).

Температуры плавления:

7a: 207-211°C;

7b: 110°C (разл.).

Аналогично методикам первой и второй стадий из диастереомера 6(2), полученного на первой стадии примера 6, получают 7в и 7г.

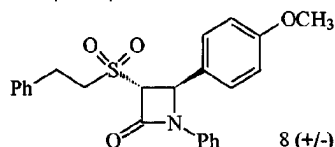
1Н ЯМР в дейтерохлороформе с 10% дейтерометанола:

7в: 3,12 (дд., 1Н), 3,30 (м., 1Н), 4,45 (д., J=2,2Гц 1Н), 5,04 (дд., 1Н), 5,9 (д., J=2,2Гц, 1Н), 6,78 (д., 2Н), 6,88 (м., 2Н), 6,94 (м., 2Н), 7,20 (м., 6Н).

7г: 3,10 (дд., 1Н), 3,72 (м., 1Н), 4,07 (д., J=2,5Гц, 1Н), 5,09 (дд., J=2,3 11,0Гц, 1Н), 5,17 (д., J=2,5Гц, 1Н), 6,78 (д., 2Н), 6,85 (м., 2Н), 6,98 (м., 2Н), 7,18 (м., 4Н), 7,30 (м., 2Н).

Температуры плавления:

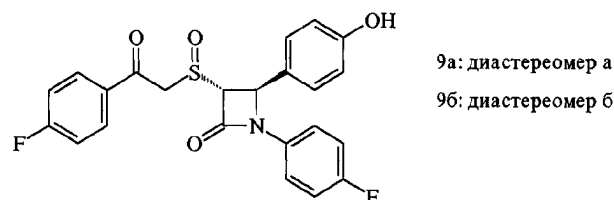
7в: 98°C (разл.);
7г: 106,5°C (разл.).
Пример 8



10 К раствору 0,185г рацемического продукта, полученного на второй стадии примера 1 по способу А, в 20мл метилхлорида прибавляют м-хлорнадбензойную кислоту. Через 3 часа добавляют бисульфит натрия и бикарбонат натрия и перемешивают в течение 10 минут, затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фракцию очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (4:1). Получают соединение 8 в виде белого твердого вещества, выход 0,15г (76%).

15 Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_4S$ %: С 68,39, Н 5,5, N 3,32; найдено: С 68,12, Н 5,49, N 3,37. Масс-спектр с ионизацией при электронном ударе 421 (M^+).
1Н ЯМР: 3,2 (м., 2Н), 3,55 (м., 2Н), 3,80 (с., 3Н), 4,23 (д., J=2,4Гц, 1Н), 5,53 (д., J=2,4Гц, 1Н), 6,9 (д., 2Н), 7,1 (м., 1Н), 7,28 (1Н).

Пример 9



Первая стадия: Энантиомер 5(2), полученный на четвертой стадии примера 5 обрабатывают по аналогии с примером 3. Продукт реакции очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью этилацетат/гексан (1:3) диастереомер 9(1) и диастереомер 9(2).

30 Вторая стадия: Полученные на первой стадии диастереомеры 9(1) и 9(2) обрабатывают фтористоводородной кислотой по аналогии с третьей стадией примера 1 по способу А. Получают 9а и 9б.

9а: Т.пл. 112,5-117°C.

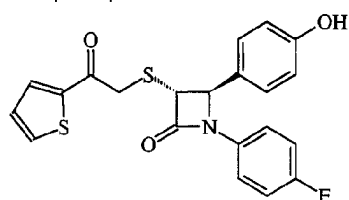
1Н ЯМР в дейтерохлороформе: 4,39 (д., J=2,4Гц, 1Н), 4,93 (д., J=16Гц, 1Н), 5,25 (д., J=16Гц, 1Н), 5,32 (д., J=2,4Гц, 1Н), 5,55 (ш.с., 1Н), 6,85-6,95 (м., 4Н), 6,88 (м., 2Н), 7,18-7,30 (м., 6Н), 8,05-8,09 (м., 2Н).

9б: Т.пл. 188-195°C.

1Н ЯМР в дейтерохлороформе с 5% дейтерометанола:

4,39 (д., J=2,1Гц, 1Н), 4,46 (д., J=15Гц, 1Н), 4,62 (д., J=15Гц, 1Н), 5,42 (д., J=2,1Гц, 1Н), 6,75 (д., 2Н), 6,9 (д.д., 2Н), 7,08-7,20 (м., 6Н), 7,90 (м., 2Н).

Пример 10

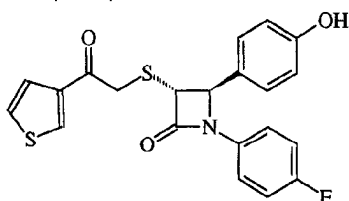


Первая стадия: Повторяют синтезы по примеру 1, способ Б, стадии с первой до четвертой, заменив на второй стадии п-метоксибензилмеркаптан на фенилэтилмеркаптан.

Вторая стадия: Полученный на первой стадии транс-изомер обрабатывают ацетатом ртути. Получают продукт третьей стадии примера 5 в оптически чистом виде.

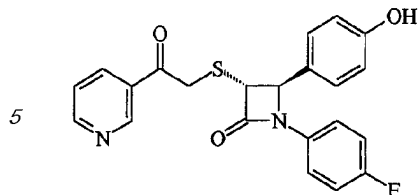
Третья стадия: По аналогии с четвертой и пятой стадиями примера 5 взаимодействием полученного на второй стадии продукта с 1'-бromo-2-ацетил-тиофеном получают целевой продукт в виде твердого вещества с т.пл.148-150°C.

Пример 11



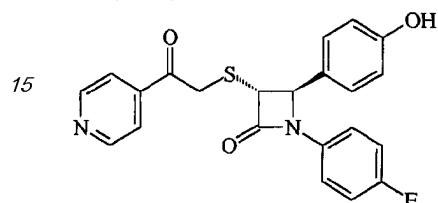
Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бromo-3-ацетилтиофен. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл.176-178°C. Элементный анализ: рассчитано для $C_{21}H_{16}NO_3S_2F$ %: С 61,01, Н 3,90, N 3,39, S 15,48; найдено: С 61,33, Н 4,12, N 3,51, S 15,37.

Пример 12



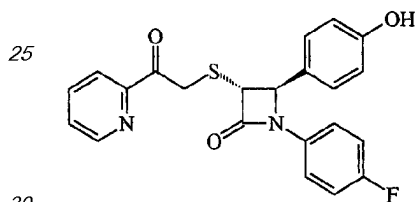
10 Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бromo-3-ацетилпирдин. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл.74-90°C. Масс-спектр с ионизацией бомбардировкой быстрыми атомами 409(M⁺H).

Пример 13



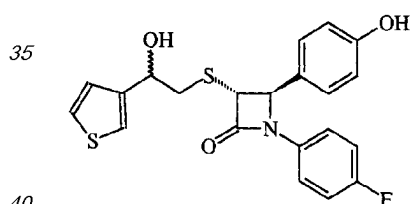
20 Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бromo-4-ацетилпирдин. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл.65-69°C. Элементный анализ: рассчитано для C₂₂H₁₇N₂O₃SF %: C 64,69, H 4,20, N 6,86, S 7,85; найдено: C 65,00, H 4,43, N 6,77, S 7,65.

Пример 14



30 Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бromo-2-ацетилпирдин. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл.59-64°C.

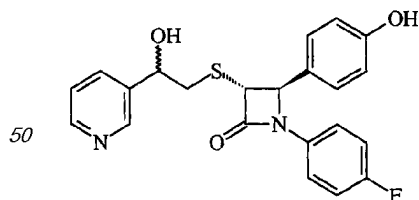
Пример 15



40 Полученное в примере 11 соединение в метаноле обрабатывают борогидридом натрия, получают смесь диастереомеров в виде твердого вещества с т.пл. 65-70°C.

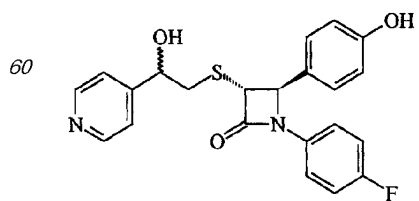
Элементный анализ: рассчитано для C₂₁H₁₈NO₃S₂F %: C 60,71, H 4,37, N 3,37, S 15,4; найдено: C 60,67, H 4,48, N 3,40, S 15,87.

Пример 16



50 Полученное по примеру 12 соединение в метаноле обрабатывают борогидридом натрия при температуре 0°C. Через 30 минут выливают в смесь метиленхлорида и воды, отделяют раствор в метиленхлориде и очищают продукт с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метиленхлорид/метанол (95:5). Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл. 85-90°C.

Пример 17

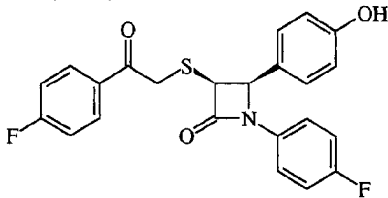


60 По аналогии с примером 16 из полученного по примеру 13 соединения синтезируют целевой продукт с

т.пл.95-98°С.

Элементный анализ: рассчитано для C₂₂H₁₉N₂O₃SF %: С 64,38, Н 4,67, N 6,82, S 7,81; найдено: С 64,09, Н 4,95, N 6,67, S 8,06.

Пример 18

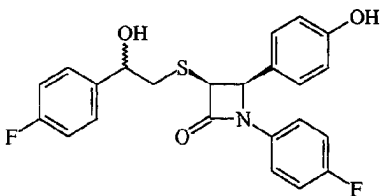


Первая стадия: Полученный на первой стадии примера 10 цис-изомер обрабатывают по аналогии со второй стадией примера 10. Получают твердое вещество.

Вторая стадия: Проводят взаимодействие полученного на первой стадии соединения по аналогии с четвертой и пятой стадиям примера 5. Получают целевой продукт в виде твердого вещества с т.пл.180-185°С.

Элементный анализ: рассчитано для C₂₃H₁₇NO₂SF₂ %: С 64,93, Н 4,03, N 3,29, S 7,54; найдено: С 65,13, Н 4,16, N 3,43, S 7,70.

Пример 19



Полученное на первой стадии примера 18 соединение обрабатывают борогидридом натрия по аналогии с примером 16 и затем действуют на продукт реакции фтористоводородной кислотой по аналогии с третьей стадией примера 1 по способу А. Получают целевое соединение с т.пл.95-105°С.

Следующие далее рецепты являются примерами некоторых лекарственных форм в рамках настоящего изобретения. В каждом составе термин "активное начало" означает соединение формулы I.

Пример А			
Таблетки			
№	Ингредиент мг	на таблетку	мг на таблетку
1	Активное начало	100	500
2	Лактоза фармакопейная	122	113
3	Пищевой крахмал злаковых в виде 10%-ной пасты в очищенной воде	30	40
4	Пищевой крахмал злаковых	45	40
5	Стеарат магния	3	7
В сумме		300	700

Способ приготовления

Смешивают ингредиенты № 1 и № 2 в подходящем смесителе в течение 10-15 минут. Добавляют ингредиент № 3 и гранулируют смесь. Влажные гранулы протирают, если это необходимо, через сетку с крупной ячейкой (например, 0,25 дюйма, 0,63см). Влажные гранулы высушивают и, если это необходимо, просеивают, затем смешивают с ингредиентом № 4 и перемешивают 10-15 минут. Добавляют ингредиент № 5 и перемешивают 1-3 минуты. Смесь прессуют до требуемого размера и веса в устройстве для таблетирования.

Пример Б			
Капсулы			
№	Ингредиент	мг на таблетку	мг на таблетку
1	Активное начало	100	500
2	Лактоза фармакопейная	106	123
3	Пищевой крахмал злаковых	40	70
4	Стеарат магния	4	7
В сумме		250	700

Способ приготовления

Смешивают ингредиенты № 1, № 2 и № 3 в подходящем для этого смесителе в течение 10-15 минут. Добавляют ингредиент № 4 и перемешивают 1-3 минуты. Смесью заполняют предназначенные для этого капсулы из твердого желатина, состоящие из двух частей, в устройстве для капсулирования.

Соответствующие рецепты, включающие ингибитор биосинтеза холестерина, хорошо известны в этой области знания. Предполагается, что при назначении двух активных начал в одной композиции, описанные выше дозы лекарственных форм для замещенных азетидинонов, могут быть легко модифицированы специалистом на основе его опыта и знаний.

При использовании опыта in vivo на хомячках описанным выше способом получают экспериментальные

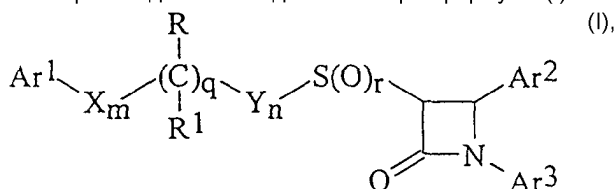
данные для отдельных представителей соединений формулы I. Экспериментальные данные представляют собой процент изменения (то есть процент снижения содержания эфиров холестерина) по отношению к контролю. Из этого следует, что отрицательные значения чисел отражают положительный эффект снижения уровня липидов.

Пример №	Снижение в %		Доза в мг/кг
	Холестерин в сыворотке	Сложные эфиры холестерина	
1	-27	-83	1
36	-20	-82	1
4a	-22	-55	1
10	-57	-87	3

В случае рацемических соединений формулы I, а также активных диастереомеров или энантиомеров соединений формулы I, введение их в дозах 0,1-25мг/кг сопровождается снижением уровня сложных эфиров холестерина в области от -21 до -97% и снижением уровня холестерина в сыворотке от -57 до 0%. Соединения показывают предпочтительно снижение уровня сложных эфиров холестерина в диапазоне от -21 до -97% при дозировке от 0,1 до 3мг/кг, а более предпочтительно снижение уровня сложных эфиров холестерина в диапазоне от -21 до -97% при дозировке от 0,1 до 1мг/кг.

Формула винаходу

1. Производные азетидинона общей формулы (I)



где Ar^1 - фенил, незамещенный или замещенный галогеном, или 5- или 6-членный гетероароматический радикал, содержащий азот или серу,

Ar^2 - фенил, замещенный низшим алкилом, группой $-\text{OR}^2$ или $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^2$, где

R^2 означает атом водорода или низший алкил,

Ar^3 - фенил, незамещенный или замещенный галогеном,

X и Y независимо друг от друга означают $-\text{CH}_2-$,

R - группа $-\text{OR}^3$, где R^3 означает атом водорода или низший алкил,

R^1 - атом водорода, или

R и R^1 вместе означают атом кислорода карбонильной группы ($=\text{O}$),

q - 0 или 1, r - 0, 1 или 2, m и n независимо друг от друга имеют значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5 при том условии, что сумма m, n и q равна 2, 3, 4 или 5, и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Производные азетидинона формулы (I) по п. 1, где

Ar^1 означает фенил, незамещенный или замещенный галогеном или тиенил;

Ar^2 означает фенил, замещенный гидроксилом, а

Ar^3 означает фенил, замещенный фтором.

3. Производные азетидинона формулы (I) по п. 1 или 2, где q равно 0, X и Y означают каждый $-\text{CH}_2-$, а сумма m и n равна 2, 3 или 4.

4. Производные азетидинона формулы (I) по п. 1 или 2, где q равно 1, X и Y означают каждый $-\text{CH}_2-$, сумма m и n равна 2 или 3, R означает группу $-\text{OR}^3$, где R^3 означает атом водорода, или R и R^1 вместе означают атом кислорода карбонильной группы ($=\text{O}$).

5. Производные азетидинона формулы (I) по п. 1, выбранные из группы, включающей:

транс-4-(4-гидроксифенил)-3-[(2-фенилэтил)тио]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон;

транс-4-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-[(2-фенилэтил)тио]-2-азетидинон;

цис-4-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-[(2-фенилэтил)тио]-2-азетидинон;

транс-4-(4-гидроксифенил)-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон;

цис-4-(4-гидроксифенил)-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон;

транс-4-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-2-азетидинон;

цис-4-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-2-азетидинон;

транс-4-[4-кето-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинил]-фенилацетат;

цис-4-[4-кето-3-[(2-фенилэтил)сульфинил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинил]-фенилацетат;

(+/-)-транс-4-(метоксифенил)-1-фенил-3-[(2-фенилэтил)сульфонил]-2-азетидинон;

транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)-этил]тио]-2-азетидинон;

транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) 4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)-этил]сульфинил]-2-азетидинон;

4(R)-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3(R)-[[2(R)-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]сульфинил]-2-азетидинон

;

4(R)-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3(R)-[[2(S)-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]сульфинил]-2-азетидинон

;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(2-тиенил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(3-тиенил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(3-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(2-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-гидрокси-2-(3-тиенил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3R,4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-гидрокси-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3S,4R) цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон;

(3S,4R) цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон.

6. Фармацевтическая композиция с антиатеросклеротической или гипохолестеринемической активностью, содержащая активное вещество на основе производных азетидинона и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве производных азетидинона содержит соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1-5 или их фармацевтически приемлемые соли в эффективном количестве.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит ингибитор биосинтеза холестерина в эффективном количестве.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 3, 15.03.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.