



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005101093/04, 04.06.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.06.2003(30) Конвенционный приоритет:
19.06.2002 DE 10227508.4

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2005

(45) Опубликовано: 20.11.2006 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/18432 A1, 07.03.2002. RU 2181297
C2, 20.04.2002. WO 94/14433 A1, 07.07.1994.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
19.01.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/05816 (04.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/000805 (31.12.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ЙЕНЕ Герхард (DE),
ФРИК Венделин (DE),
ФЛОР Штефани (CH),
ЛИНДЕНШМИДТ Андреас (DE),
ГЛОМБИК Хайнер (DE),
КРАМЕР Вернер (DE),
ХОЙЕР Хуберт (DE),
ШЕФЕР Ханс-Людвиг (DE)

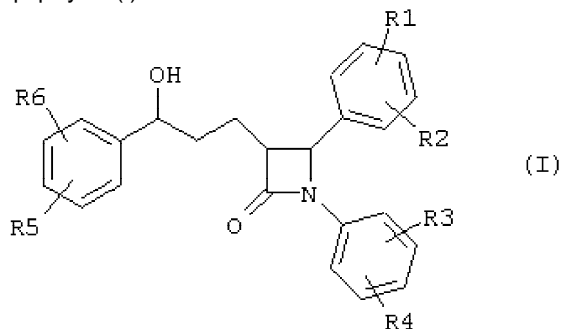
(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КИСЛОТНЫМИ ГРУППАМИ ДИФЕНИЛАЗЕТИДИНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым замещенным кислотными группами дифенилазетидинонам формулы (I):



где один из R1 и R2 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, -O- (C₁-C₆)-алкил, (C₀-C₃₀)-

алкилен-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-алкил-, и LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH; один из R3 и R4 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG)_n, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-алкил-, и LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH и n равно 1, 2; один из R5 и R6 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, а также их фармацевтически приемлемые соли; причем исключаются соединения 2-[[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксазетидин-2-ил} фенокси)-бутил]метиламино} этансульфонокислота, а также такие соединения, в

которых остатки R1-R4 означают -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-алкилен-COOH или -COOH.

Соединения 1 обладают действием, снижающим уровень холестерина и могут быть использованы в лекарственном средстве. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 2 8 7 5 2 2 C 2

RU 2 2 8 7 5 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 205/08 (2006.01)**A61K 31/397** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005101093/04, 04.06.2003**(24) Effective date for property rights: **04.06.2003**(30) Priority:
19.06.2002 DE 10227508.4(43) Application published: **20.07.2005**(45) Date of publication: **20.11.2006 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **19.01.2005**(86) PCT application:
EP 03/05816 (04.06.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/000805 (31.12.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**JENE Gerhard (DE),
FRIK Vendelin (DE),
FLOR Shtefani (CH),
LINDENShMIDT Andreas (DE),
GLOMBIK Khajner (DE),
KRAMER Verner (DE),
KhOJER Khubert (DE),
SheFER Khans-Ljudvig (DE)**

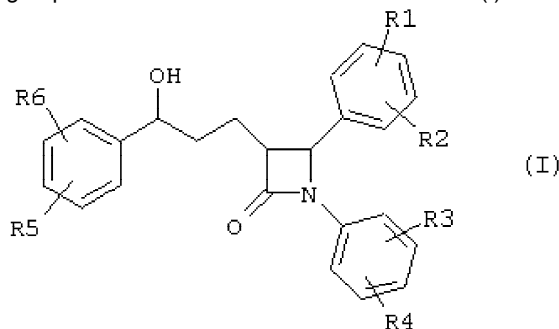
(73) Proprietor(s):

SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)(54) **DIPHENYLAZETHIDINONES SUBSTITUTED WITH ACIDIC GROUPS, METHOD FOR THEIR PREPARING, MEDICINAL AGENT COMPRISING THEREOF AND THEIR USING**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel diphenylazethidinones substituted with acidic groups of the formula (I):



, wherein one R1 or R2 means hydrogen atom (H) and another means atoms F, Cl, Br, J, -O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₃₀)-alkylene-LAG wherein one or some carbon atoms in alkylene residue can be substituted for -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-alkyl-; LAG means -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH; one

R3 or R4 means H and another means atoms F, Cl, Br, J, (C₀-C₃₀)-alkylene-LAG wherein one or some carbon atoms in alkylene residue can be substituted for -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-alkyl-; LAG means -(CH)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH; n = 1-2; one R5 or R6 means H and another means atoms F, Cl, Br, J, and their pharmaceutically acceptable salts but compound 2-[[4-(4-{1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazethidine-2-yl]phenoxy)-butyl]methylamino}ethanesulfoacid and compounds wherein residues R1-R4 mean -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-alkylene-COOH or -COOH are excluded. Compounds of the formula (I) possess the effect decreasing the cholesterol level and can be used as component of a medicinal agent.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds and medicinal agents.

7 cl, 1 tbl, 13 ex

Изобретение относится к замещенным кислотными группами дифенилазетидинонам, их физиологически приемлемым солям, а также физиологически функциональным производным.

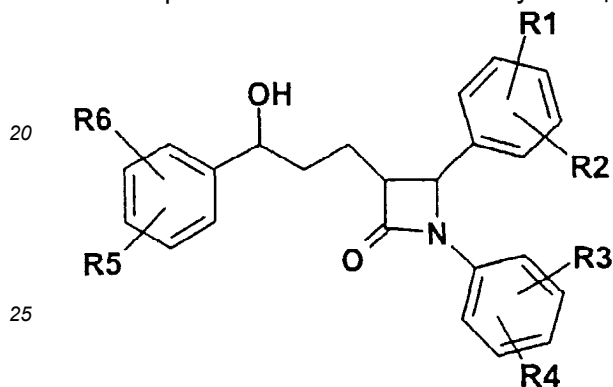
Уже описаны дифенилазетидиноны (как, например, эзетимиб), а также их применение для лечения гиперлипидемии, как и атеросклероза и гиперхолестеринемии [см. *Drugs of the Future*, 25 (7), 679-685 (2000), и патент США 5756470].

Задачей изобретения является получение других соединений, которые проявляют терапевтически применимое гиполлипидемическое действие. Задача в особенности состоит в получении новых соединений, которые, по сравнению с описанными в уровне техники соединениями, являются очень незначительно резорбирующимися. Под выражением "очень незначительно резорбирующийся" понимают кишечную резорбцию менее 10%, предпочтительно менее или равную 5%.

Новые соединения должны обладать в особенности меньшей резорбцией, чем эзетимиб.

При более незначительной резорбции фармацевтические биологически активные вещества проявляют, как правило, отчетливо меньшие побочные действия.

Изобретение относится поэтому к соединениям формулы (I):



где

R1, R2, R3, R4, R5, R6, независимо друг от друга, означают (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG)_n, причем n может означать 1-5 и причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -S(O)_n-, где n=0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-алкил)-, -N(фенил)-, -N((C₁-C₆)-алкилфенил)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- или -NH-;

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-алкил, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-алкил, CON[(C₁-C₆)-алкил]₂, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-алкинил, O-(C₁-C₆)-алкил, причем в алкильных остатках один, несколько или все атомы водорода могут быть заменены атомами фтора;

C(=NH)(NH₂), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-алкил, SO₂N[(C₁-C₆)-алкил]₂, S-(C₁-C₆)-алкил, S-(CH₂)_n-фенил, SO-(C₁-C₆)-алкил, SO-(CH₂)_n-фенил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(CH₂)_n-фенил, причем n может означать 0-6 и фенильный остаток может быть вплоть до двукратно замещен с помощью F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкил, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, NH-(C₁-C₇)-ацил, фенил, O-(CH₂)_n-фенил, причем n может означать 0-6 и причем фенильное кольцо может быть вплоть до трехкратно замещено с помощью F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкила, NH₂, NH-(C₁-C₆)-алкила, N-((C₁-C₆)-алкил)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-алкила, CONH₂;

(LAG)_n означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, (CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH и n может означать 1-5;

причем всегда по меньшей мере один из остатков R1-R6 должен означать (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG)_n, причем n=1-5 и один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -S(O)_n-, где n=0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, N((C₁-C₆)-алкил)-, -N(фенил)-, -N((C₁-C₆)-алкилфенил)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- или -NH-; а также к их фармацевтически приемлемым солям;

при этом исключаются соединения 2-[[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксазетидин-2-ил}фенокси)-бутил]метиламино]этансульфокислота, а также такие соединения, в которых остатки R1-R6 означают -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-алкилен-COOH или -COOH.

- 5 Предпочтительны соединения формулы (I), где по меньшей мере один из остатков R1-R6 означает (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG), причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -(C=O)-, -N((C₁-C₆)-алкил)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH или -NH-.

- 10 Особенно предпочтительны соединения формулы (I), где один из остатков R1 или R3 означает (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG), причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -(C=O)-, -N(CH₃)- или -NH-.

- В высшей степени предпочтительны соединения формулы (I), где один из остатков R1 или R3 означает -(CH₂)₀₋₁-Y-W-(C₀-C₂₅)-алкилен-Y'-W'-(LAG), где один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на атомы кислорода и причем
15 Y и W, независимо друг от друга, могут означать NH, NCH₃, C=O, O, связь или S(O)_n, где n=0-2, и Y' и W', независимо друг от друга, могут означать NH, NCH₃, C=O, O, связь или S(O)_n, где n=0-2, или Y-W или Y'-W', в каждом случае взятые вместе, могут означать связь.

Далее, предпочтительны соединения формулы (I), где группа LAG означает остаток карбоновой кислоты или остаток сульфокислоты.

- 20 Фармацевтически приемлемые соли из-за их более высокой растворимости в воде по сравнению с исходными или базовыми соединениями особенно пригодны для применений в медицине. Эти соли должны иметь фармацевтически приемлемый анион или катион. Пригодными фармацевтически приемлемыми аддитивными солями кислот предлагаемых
25 согласно изобретению соединений являются соли неорганических кислот таких, как соляная кислота, бромоводородная, фосфорная кислота, метафосфорная кислота, азотная кислота, сульфокислота и серная кислота, а также органических кислот таких, как, например, уксусная кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфокислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гликолевая кислота, изотионовая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, малеиновая кислота,
30 яблочная кислота, метансульфокислота, янтарная кислота, п-толуолсульфокислота, винная кислота и трифторуксусная кислота. Для медицинских целей особенно предпочтительно используют хлорид. Пригодными фармацевтически приемлемыми основными солями являются аммониевые соли, соли щелочных металлов (как натриевые и калиевые соли) и соли щелочноземельных металлов (как магниевые и кальциевые соли).

- 35 Соли с фармацевтически неприемлемым анионом также входят в рамки изобретения в качестве полезных промежуточных продуктов для получения или очистки фармацевтически приемлемых солей и/или для использования в случае нетерапевтических, например *in vitro*, применений.

- Используемое в данном контексте понятие "физиологически функциональное
40 производное" означает любое физиологически приемлемое производное предлагаемого согласно изобретению соединения, например сложный эфир, которое при введении млекопитающему, как, например, человеку, способно (непосредственно или опосредованно) образовывать такое соединение или его активный метаболит.

- Следующим объектом настоящего изобретения являются пролекарственные формы
45 предлагаемых согласно изобретению соединений. Такие пролекарства *in vivo* могут метаболизироваться до предлагаемого согласно изобретению соединения. Эти пролекарства могут быть сами активными или неактивными.

- Предлагаемые согласно изобретению соединения могут также находиться в различных полиморфных формах, например, в виде аморфной и кристаллической полиморфных
50 формах. Все полиморфные формы предлагаемых согласно изобретению соединений относятся к изобретению и представляют объект изобретения.

В нижеследующем тексте все ссылки на "соединение (соединения) формулы (I)" относятся к соединению (соединениям) формулы (I), описанным выше, а также к их солям,

сольватам и физиологически функциональным производным, описываемым в данном изобретении.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и физиологически функциональные производные представляют собой идеальные лекарственные средства для лечения нарушений липидного обмена, в особенности гиперлипидемии. Соединения формулы (I) могут влиять на уровень холестерина в сыворотке и пригодны для предупреждения и лечения атеросклеротических явлений.

Соединение (соединения) формулы (I) можно вводить также в комбинации с другими биологически активными веществами.

Количество соединения формулы (I), которое необходимо для достижения желательного биологического эффекта, зависит от ряда факторов, например, от выбранного конкретного соединения, предусматриваемого применения, способа введения и клинического состояния пациента. В общем, суточная доза находится в пределах от 0,1 мг до 100 мг (обычно от 0,1 мг до 50 мг) в сутки на килограмм массы тела, например, 0,1-10 мг/кг/сутки.

Таблетки или капсулы могут содержать, например, 0,01-100 мг, обычно 0,02-50 мг. В случае фармацевтически приемлемых солей вышеуказанные данные по массе относятся к массе образующего из соли иона дифенилазетидинона. Для профилактики или лечения вышеуказанных состояний соединения формулы (I) можно применять индивидуально в виде соединения, однако предпочтительно они находятся вместе с приемлемым носителем в форме фармацевтической композиции. Носитель, естественно, должен быть приемлемым, т.е. он должен быть совместимым с другими компонентами композиции и не быть вредным для здоровья пациента. Носитель может представлять собой твердое вещество, или жидкость, или то и другое и предпочтительно его используют вместе с соединением для получения лекарственного средства в виде разовой дозы, например в виде таблетки, которая может содержать от 0,05 мас.% до 95 мас.% биологически активного вещества. Также могут иметься другие фармацевтически активные вещества, включая другие соединения формулы (I). Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции можно готовить одним из известных фармацевтических способов, которые по существу состоят в том, что компоненты смешиваются с фармакологически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами.

Предлагаемые согласно изобретению фармацевтические композиции представляют собой композиции, пригодные для орального или перорального (например, подъязычного) введения, хотя самый пригодный способ введения в каждом отдельном случае зависит от рода и тяжести излечиваемого состояния и от рода используемого в каждом случае соединения формулы (I). Дражированные лекарственные формы и дражированные лекарственные формы пролонгированного действия также охватываются данным изобретением. Предпочтительны резистентные к кислоте и желудочному соку лекарственные формы. Пригодные, резистентные к желудочному соку покрытия включают ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, гидроксипропилметилцеллюлозофталат и анионные полимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты.

Пригодные фармацевтические соединения для орального введения могут находиться в виде отдельных единиц готовых лекарственных форм таких, как, например, капсулы, облатки, таблетки для сосания или таблетки, которые, соответственно, содержат определенное количество соединения формулы (I); в виде порошков или гранулятов; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле. Эти композиции, как уже упоминалось, можно готовить любым пригодным фармацевтическим способом, который включает стадию, на которой биологически активное вещество вводят в контакт с носителем (который может состоять из одного или нескольких дополнительных компонентов). В общем, композиции получают путем равномерного и гомогенного смешения биологически активного вещества с жидким и/или твердым тонкодисперсным носителем, после чего продукт, если необходимо, формируют. Так, например, таблетки получают тем, что порошок или гранулят соединения

прессуют или формуют, в случае необходимости, вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами. Прессованные таблетки можно получать путем таблетирования в пригодной машине соединения в свободно текучей форме, как, например, порошок или гранулят, в случае необходимости, смешанного со связующим, придающим скользкость таблеткам веществом, инертным разбавителем и/или одним (несколькими) поверхностно-активным веществом и/или диспергатором. Формованные таблетки можно получать путем формования в пригодной машине порошкообразного, смоченного инертным жидким разбавителем соединения.

Фармацевтические композиции, которые пригодны для перорального (подъязычного) введения, включают таблетки для сосания, которые содержат соединение формулы (I) вместе с вкусовым веществом, обычно сахарозой и гуммиарабиком или трагантом, и пастилки, содержащие соединение в инертной основе такой, как желатина и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

В качестве других биологически активных веществ для комбинированных препаратов пригодны все антидиабетические средства, которые указаны в Красном списке 2001, глава 12. Их можно комбинировать с предлагаемыми согласно изобретению соединениями формулы (I) в особенности для синергического повышения действия. Введение комбинации биологически активных веществ можно осуществлять либо путем раздельного введения биологически активных веществ пациенту, либо в форме комбинированных препаратов, в которых в фармацевтической композиции находятся несколько биологически активных веществ.

Антидиабетические средства включают инсулин и производные инсулина, как, например, Lantus® или HMR 1964, производные GLP-1, как, например, такие, которые раскрыты в Международной заявке WO-98/088871 фирмы Novo Nordisk A/S, а также орально эффективные гипогликемические биологически активные вещества. Орально эффективные гипогликемические биологически активные вещества предпочтительно включают сульфонилмочевины, бигуадины, меглитиниды, оксадиазолидиндионы, тиазолидиндионы, ингибиторы глюкозидазы, антагонисты глюкагона, агонисты GLP-1, открыватели калиевых каналов, как, например, такие, которые раскрыты в Международных заявках WO-97/26265 и WO-99/03861 фирмы Novo Nordisk A/S, активаторы инсулина, ингибиторы ферментов печени, которые принимают участие в стимуляции глюконеогенеза и/или гликогенолиза, модуляторы поглощения глюкозы, изменяющие жировой обмен соединения такие, как антигиперлипидемические биологически активные вещества и антилипидемические биологически активные вещества, соединения, способствующие уменьшению потребления пищи, агонисты PPAR и PXR и биологически активные вещества, воздействующие на АТФ-зависимый калиевый канал бета-клеток.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором HMGCoA-редуктазы, как симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, церивастатин, росувастатин.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором резорбции холестерина, как, например, эзетимиб, тиквесид, памаквесид.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как, например, росиглитазон, пиоглитазон, JTT-501, GI 262570.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистом PPAR-альфа, как, например, GW 9578, GW 7647.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистом смешанных PPAR-альфа/PPAR-гамма, как, например, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с фибратом, как, например, фенофибрат, клофибрат, безафибрат.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в

комбинации с ингибитором МТР, как, например, Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором резорбции желчной кислоты, как, например, HMR 1453.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором СЕТР, как, например, Bay 194789.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с полимерным адсорбером желчной кислоты, как, например, холестирамин, колесольвам.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с активатором рецептора LDL, как, например, HMR 1171, HMR 1586.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором АСАТ, как, например, авасимиб.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с антиоксидантом, как, например, OPC-14117.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором липопротеинлипазы, как, например, NO-1886.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором АТФ-цитрат-лиазы, как, например, SB-204990.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором скваленсинтетазы, как, например, BMS-188494.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с антагонистом липопротеина(а), как, например, CI-1027 или никотиновая кислота.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором липазы, как, например, орлистат.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с инсулином.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с сульфонилмочевинной, как, например, толбутамид, глибенкламид, глипизид или гликлизид.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с бигуанидом, как, например, метформин.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с меглитинидом, как, например, репаглинид.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с тиазолидиндионом, как, например, троглитазон, циглитазон, пиоглитазон, росиглитазон или раскрытые в Международной заявке WO-97/41097 Dr. Reddy's Research Foundation соединения, в особенности 5-[[4-[(3,4-дигидро-3-метил-4-оксо-2-хиназолинилметокси)фенил]метил]-2,4-тиазолидиндион.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с ингибитором α -глюкозидазы, как, например, миглитол или акарбоза.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с биологически активным веществом, которое воздействует на АТФ-зависимый калиевый канал бета-клеток, как, например, толбутамид, глибенкламид, глипизид, глиацид или репаглинид.

Согласно варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с более, чем одним из вышеуказанных соединений, например, в комбинации с сульфонилмочевинной и метформином, сульфонилмочевинной и акарбозой, репаглинидом и метформином, инсулином и сульфонилмочевинной, инсулином и метформином, инсулином и троглитазоном, инсулином и ловастатином, и т.д.

Согласно другому варианту осуществления изобретения соединения формулы (I) вводят в комбинации с агонистами CART, агонистами NPY, агонистами MC-3 или MC-4, агонистами орексина, агонистами H3, агонистами TNF, агонистами CRF, антагонистами CRF BP,

агонистами урокортина, агонистами β_3 , антагонистами МСН (меланинконцентрирующий гормон), агонистами ССК, ингибиторами повторного поглощения серотонина, смешанными серотонин- и норадренергическими соединениями, агонистами 5НТ, агонистами бомбезина, антагонистами галанина, гормоном роста, высвобождающими гормон роста соединениями, агонистами TRH, 2- или 3- модуляторами разрыва протеиновой связи, агонистами лептина, агонистами DA (бромокриптин, допрексин), ингибиторами липазы/амилазы, модуляторами PPAR, модуляторами RXR или агонистами TR- β .

Согласно варианту осуществления изобретения другим биологически активным веществом является лептин.

Согласно варианту осуществления изобретения другим биологически активным веществом является дексамфатамин или амфетамин.

Согласно варианту осуществления изобретения другим биологически активным веществом является фенфлурамин или дексфенфлурамин.

Согласно еще одному варианту осуществления другим биологически активным веществом является сибутрамин.

Согласно варианту осуществления другим биологически активным веществом является орлистат.

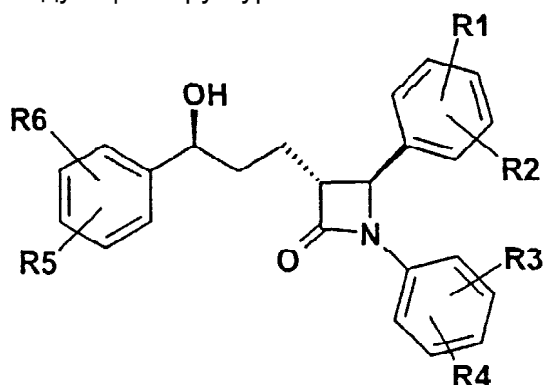
Согласно варианту осуществления другим биологически активным веществом является мазиндол или фентермин.

Согласно варианту осуществления соединения формулы (I) вводят в комбинации с балластными веществами, предпочтительно с нерастворимыми балластными веществами, как, например, Caromax[®]. Комбинация с Caromax[®] может находиться в виде композиции или может быть введена путем отдельного введения соединений формулы (I) и Caromax[®]. Caromax[®] при этом также можно вводить в виде пищевых продуктов, как, например, в хлебобулочных изделиях или батончиках мюсли. Комбинация соединений формулы (I) с Caromax[®], наряду с повышением активности, в особенности в отношении снижения LDL-холестерина, по сравнению с индивидуальными биологически активными веществами также отличается своей улучшенной переносимостью.

Понятно, что каждая пригодная комбинация предлагаемых согласно изобретению соединений с одним или несколькими из вышеуказанных соединений и, на выбор, с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами рассматривается как подпадающая под объем охраны настоящего изобретения.

Объектом изобретения, далее, являются как смеси стереоизомеров формулы (I), так и чистые стереоизомеры формулы (I), как смеси диастереомеров формулы (I), так и чистые диастереомеры. Разделение смесей осуществляют хроматографическим способом.

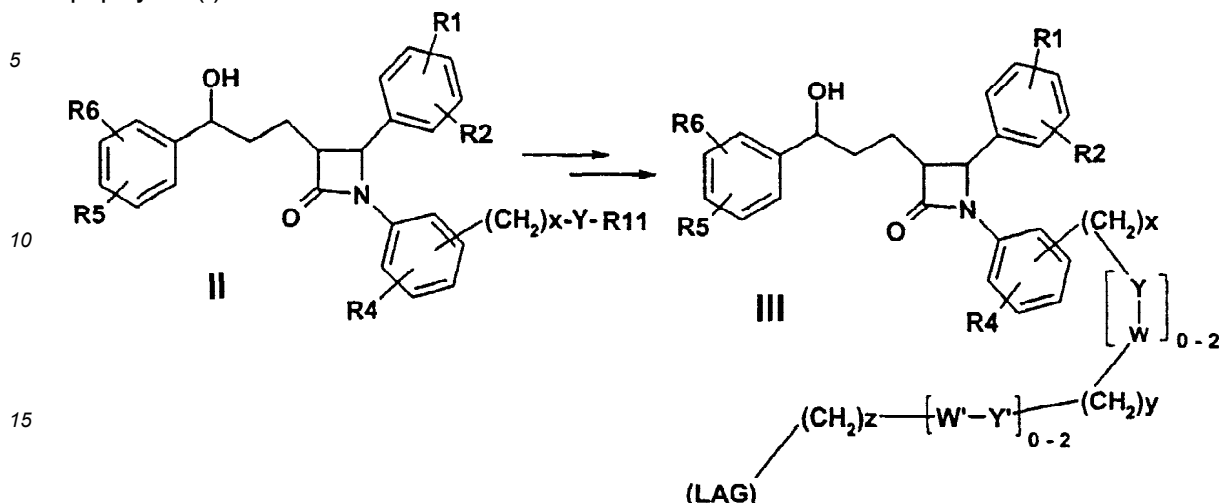
Предпочтительны рацемические, а также энантимерно чистые соединения формулы (I) следующей структуры:



В качестве аминокзащитных групп предпочтительно используют отщепляющийся за счет каталитического гидрирования бензилоксикарбонильный (Z) остаток, отщепляющийся с помощью слабых кислот 2-(3,5-диметоксифенил)пропил(2)оксикарбонильный (Ddz) или тритильный (Trt) остаток, отщепляющийся с помощью кислот, как 3 М соляная кислота, трет-бутилкарбаматный (BOC) остаток и отщепляющийся с помощью вторичных аминов 9-

флуоренилметилоксикарбонильный (Фмос) остаток.

Изобретение относится, далее, к способу получения производных дифенилазетидинона формулы (I):



где

Y может означать S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C≡C, N((C₁-C₆)-алкил), N(фенил),

N((C₁-C₆)-алкилфенил), N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH) или NH;

R11 может означать H или в случае, когда Y = (C=O) или (C=S), OH;

W, Y' и W', независимо друг от друга и от Y, могут означать -S(O)_n-, где n=0-2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-алкил)-, -N(фенил)-, -N((C₁-C₆)-алкилфенил)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- или -NH- или связь;

x, y и z, независимо друг от друга, могут означать 0-10.

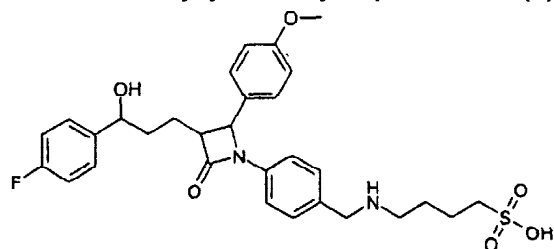
Связывание остатка -(CH₂)_x-Y-R11 в соединении формулы (II) альтернативно также может быть по одному из двух других фенильных циклов.

Способ получения соединений формулы (I) отличается тем, что, например, амин или гидроксильное соединение формулы (II) вводят во взаимодействие с алкилирующим или ацилирующим реагентом, который предпочтительно в омега-положении содержит другую функциональную группу, возможно в защищенной форме. Ее используют (после удаления защитной группы) для присоединения (LAG), например, с образованием простой эфирной, аминной или амидной связей.

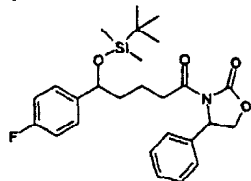
Нижеследующие примеры служат для более подробного пояснения изобретения без ограничения его объема описанными в примерах продуктами и вариантами осуществления.

Пример I

4-{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-1-ил]бензиламино}бутан-1-сульфокислота (6)



а) 3-[5-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)пентаноил]-4-фенилоксазолидин-2-он (1)



27 г 3-[5-(4-Фторфенил)-5-гидроксипентаноил]-4-фенилоксазолидин-2-она вместе с 13,6 г трет-бутилдиметилсилилхлорида и 10,2 г имидазола растворяют в 36 мл диметилформамида и перемешивают в течение 90 минут при температуре 60°C. После

окончания реакции смесь растворяют в этилацетате и дважды встряхивают с водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Получают 3-[5-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)пентаноил]-4-фенилоксазолидин-2-он (1) с молекулярной массой 471,65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$); МС (ESI) (масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением): 340,28 (MH^+ - $HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

b) 4-[5-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)пентиламино]бензонитрил (2)

16,2 г 3-[5-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)пентаноил]-4-фенилоксазолидин-2-она растворяют в 350 мл дихлорметана. Раствор смешивают с 19,8 мл основания Хенига и 10,14 г 4-[(4-метоксифенилимино)метил]бензонитрила и охлаждают до температуры -10°C. К охлажденному раствору добавляют 8,52 мл триметилсилилтрифлата и перемешивают в течение 30 минут при температуре -10°C. Раствор охлаждают теперь до температуры -30°C и добавляют 44 мл раствора тетрахлорида титана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при температуре от -30°C до -40°C. Затем раствор оставляют нагреваться до комнатной температуры, реакционный раствор промывают последовательно с помощью 200 мл 2н серной кислоты, 300 мл 20%-ного раствора гидросульфита натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют в вакууме и остаток очищают на силикагеле с помощью смеси н-гептана и этилацетата в соотношении 3:1. Получают 4-[5-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)пентиламино]бензонитрил (2) с молекулярной массой 707,93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5Si$); МС (ESI): 590,51 (MH^+ - $C_7H_5N_2$).

c) 4-[3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-3-(4-фторфенил)пропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрил (3)

13,2 г 4-[5-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-5-(4-фторфенил)-1-(4-метоксифенил)-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)пентиламино]бензонитрила растворяют в 380 мл метил-трет-бутилового эфира, смешивают с 18,6 мл N,O-бис(триметилсилил)ацетамида и 1,86 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. После окончания реакции добавляют 10 мл уксусной кислоты, реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают на силикагеле с помощью смеси толуола и этилацетата в соотношении 50:1. Получают 4-[3-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-(4-фторфенил)пропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрил (3) с молекулярной массой 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); МС (ESI): 545,56 ($M+H^+$).

d) 4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрил (4)

3,5 г 4-[3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-3-(4-фторфенил)пропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрила растворяют в 65 мл тетрагидрофурана, смешивают с 0,74 мл уксусной кислоты и 8,03 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем добавляют дополнительно 4,82 мл раствора тетрабутиламмонийфторида и перемешивают следующие 3 часа при температуре кипения с обратным холодильником. Охлажденную реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографически на силикагеле с помощью смеси н-гептана и этилацетата в соотношении 2:1. Получают 4-[3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрил (4) с молекулярной массой 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); МС (ESI): 431,24 ($M+H^+$).

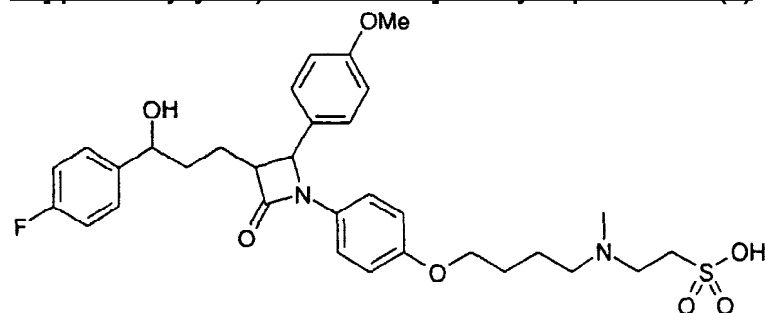
e) 1-(4-Аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-

метоксифенил)азетидин-2-он (5)

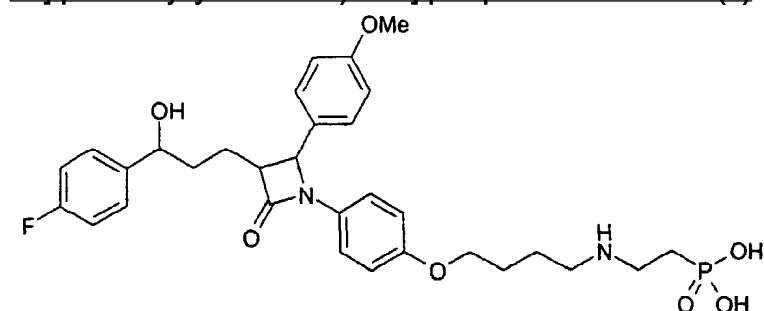
1,22 г 4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензонитрила растворяют в 90 мл этанола, смешивают с 10 мл концентрированного раствора аммиака и избытком никеля Ренея и перемешивают в течение 8 часов при температуре 60°C и давлении водорода 10 бар. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры в течение ночи; на следующий день отделяют от катализатора, фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографически на силикагеле с помощью смеси дихлорметана, метанола и раствора аммиака в соотношении 10:10:1. Получают 1-(4-аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-он (5) с молекулярной массой 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); МС (ESI): 418,2 ($MH^+ - NH_3$).

г) 4-{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензиламино}бутан-1-сульфо кислота (6)

87 мг вышеполученного бензиламина при комнатной температуре растворяют в 3 мл безводного ацетонитрила, смешивают с 40 мкл 1,4-бутансультона и в течение 12 часов кипятят с обратным холодильником. Охлажденный реакционный раствор концентрируют в вакууме и очищают хроматографически (силикагель; смесь дихлорметана и метанола в соотношении 85:15 + 10% воды). Получают 4-{4-[3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]бензиламино}бутан-1-сульфо кислоту (6) с молекулярной массой 570,69 ($C_{30}H_{35}FN_2O_6S$); МС (ESI): 553,28 ($MH^+ - H_2O$).

Пример II**2-[(4-{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]фенокси}бутил)метиламино]этилсульфо кислота (8)**

130 мг 3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-1-[4-(4-фторбутоксифенил)-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (7) растворяют в 6 мл абсолютного метанола. Затем добавляют 120 мг N-метилтаурина в 2 мл воды и 60 мг карбоната калия. При температуре 50°C перемешивают в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрируют в ротационном испарителе и остаток очищают препаративной хроматографией. После сушки вымораживанием получают продукт (50 мг) в виде масла. $C_{32}H_{39}FN_2O_7S$; МС (ESI) m/z: 614 (M^+).

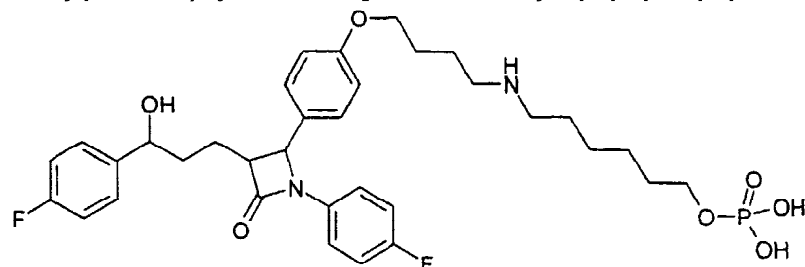
Пример III**2-[(4-{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]фенокси}бутиламино)этил]фосфоновая кислота (9)**

200 мг 3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-1-[4-(4-фторбутоксифенил)-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (7) растворяют в 6 мл абсолютного метанола. Затем

добавляют 165 мг 1-аминоэтилфосфата и 247 мг карбоната калия в виде раствора в 3 мл воды. При температуре 90°C перемешивают в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрируют в ротационном испарителе и остаток очищают препаративной хроматографией. После сушки вымораживанием получают продукт (47 мг) в виде масла. $C_{31}H_{38}FN_2O_7P$; MC (ESI) m/z : 600 (M^+).

Пример IV

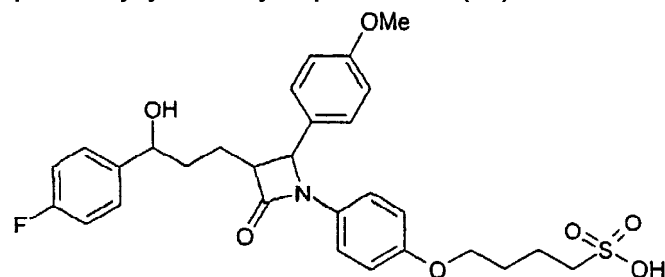
Моно-{6-[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил}фенокси)бутиламино]-гексильный} эфир фосфорной кислоты (10)



115 мг 1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-[4-(2-фторметоксиэтоксифенил)азетидин-2-она (7) растворяют в 6 мл абсолютного метанола. Затем добавляют 130 мг 6-амино-1-гексилфосфата в 1,5 мл воды и 107 мг карбоната калия. При температуре 70°C перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в ротационном испарителе и остаток очищают препаративной хроматографией. После сушки вымораживанием получают продукт в виде масла. $C_{34}H_{43}F_2N_2O_7P$; MC (ESI) m/z : 660 (M^+).

Пример V

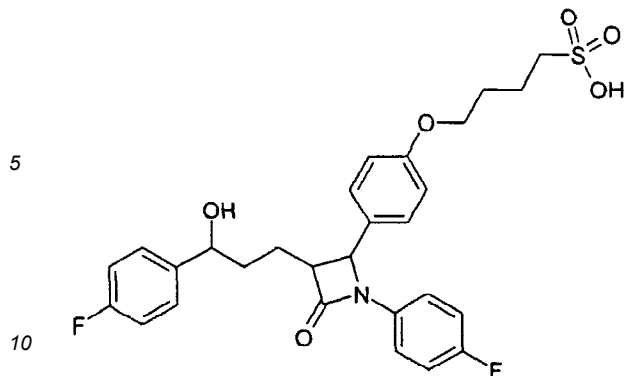
4-{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-1-ил]фенокси}бутан-1-сульфо кислота (12)



160 мг 3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-1-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (11) растворяют в 4 мл абсолютного диметилформамида. Добавляют 210 мг порошкообразного карбоната калия и 42 мг 1,4-бутансультона. Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме масляного насоса, обрабатывают дихлорметаном и промывают один раз водой. Водную фазу подкисляют с помощью 2 н. соляной кислоты и экстрагируют 2 раза дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток хроматографируют через картридж с 10 г SiO_2 (дихлорметан:метанол = 5:1). Продукт (72 мг) получают в виде масла. $C_{29}H_{32}FNO_7S$; MC (ESI) m/z : 557 (M^+).

Пример VI

4-(4-{1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил}фенокси)бутан-1-сульфо кислота (13)

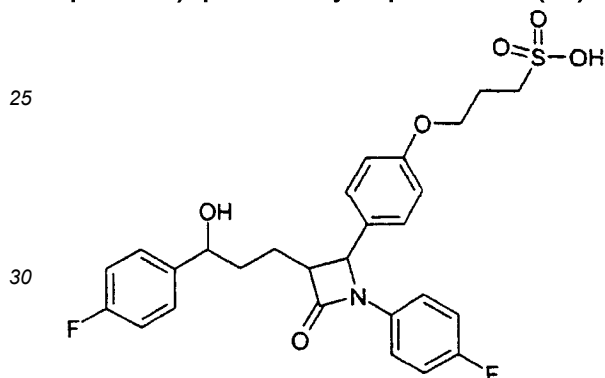


250 мг 1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)азетидин-2-она (7) растворяют в 6 мл абсолютного диметилформамида. Добавляют 337 мг порошкообразного карбоната калия и 69 мкл 1,4-бутансультона.

15 Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтруют и концентрируют в вакууме масляного насоса. Остаток хроматографируют через картуш с 10 г SiO₂ (дихлорметан:метанол = 5:1) и кристаллизуют из диэтилового эфира. Продукт (131 мг) получают в виде твердого вещества. C₂₈H₂₉F₂NO₆S; MC (ESI) m/z: 546 (M⁺).

20 **Пример VII**

3-(4-{1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил} фенокси)пропан-1-сульфонокислота (14)

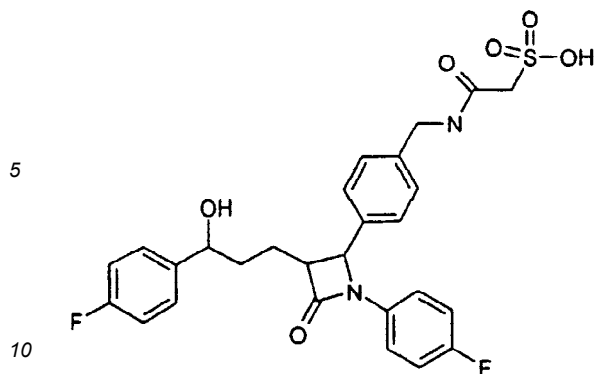


250 мг 1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидроксифенил)азетидин-2-она (7) растворяют в 6 мл абсолютного диметилформамида. Добавляют 337 мг порошкообразного карбоната калия и 59 мкл 1,3-пропансультона.

35 Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтруют и концентрируют в вакууме масляного насоса. Остаток хроматографируют через картуш с 10 г SiO₂ (дихлорметан:метанол = 5:1) и кристаллизуют из диэтилового эфира. Продукт (250 мг) получают в виде твердого вещества. C₂₇H₂₇F₂NO₆S; MC (ESI) m/z: 532 (M⁺).

40 **Пример VIII**

(4-{1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил} бензилкарбамоил)метансульфонокислота (18)



а) 4-[5-(4-Фторфенил)-1-(4-фторфениламино)-5-гидрокси-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)пентил]бензонитрил (15)

2,5 г 3-[5-(4-Фторфенил)-5-гидроксипентаноил]-4-фенилоксазолидин-2-она в атмосфере аргона растворяют в 30 мл дихлорметана, к полученному раствору добавляют 3,9 г 4-[(4-фторфенилимино)метил]бензонитрила и охлаждают до температуры -10°C . К этой смеси добавляют 6,4 мл диизопропилэтиламина и в течение 30 минут 4,05 мл триметилсилилхлорида, так, чтобы температура не превышала -5°C . При этой температуре дополнительно перемешивают в течение 1 часа и затем охлаждают до температуры -25°C . После этого медленно добавляют 0,8 мл тетрахлорида титана. Темного цвета смесь перемешивают в течение ночи при температуре от -25°C до -30°C , после чего разлагают с помощью 35 мл 7%-ного раствора винной кислоты и дополнительно перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем туда добавляют 15 мл 20%-ного раствора гидрокарбоната натрия и снова перемешивают в течение 1 часа. После разделения фаз органическую фазу промывают с помощью 30 мл воды, сушат над сульфатом магния и концентрируют до объема примерно 10 мл. После добавления 2 мл бистриметилсилилацетамида в течение 30 минут кипятят с обратным холодильником и после этого концентрируют в вакууме. Остаток с помощью смеси этилацетата и гептана доводят до кристаллизации. Отфильтровывают под вакуумом и высушивают в вакууме. Получают продукт с молекулярной массой 653,81 ($\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$); МС (ионизация электронным распылением с образованием положительных ионов; (ESI⁺)): 654,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 582,2 ($\text{M}+\text{H}^+ - \text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

б) {1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил} бензонитрил (16)

2 г 4-[5-(4-Фторфенил)-1-(4-фторфениламино)-5-гидрокси-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)пентил]бензонитрила (15) растворяют в 20 мл метил-трет-бутилового эфира и вместе с 100 мг тетрабутиламмонийфторидтригидрата и 1,3 мл бистриметилсилилацетамида нагревают в течение примерно 1 часа при температуре 40°C . За протеканием реакции следят с помощью тонкослойной хроматограммы. По окончании взаимодействия сначала добавляют 0,2 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивают в течение 30 минут и концентрируют. Остаток смешивают с 20 мл смеси из изопропанола и 2 н. серной кислоты в соотношении 10:1 и перемешивают в течение 1 часа. После добавления на кончике шпателя твердого гидрокарбоната натрия снова концентрируют в вакууме, обрабатывают этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат и после удаления растворителя остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /метанол = 100:1). Получают продукт с молекулярной массой 418,45 ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$); МС (десорбционно-химическая ионизация с образованием положительных ионов (DCI⁺)): 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

с) 4-(4-Аминометилфенил)-1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]азетидин-2-он (17)

200 мг {1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил} бензонитрила (16) растворяют в 20 мл этанола и вместе с 0,5 мл концентрированного раствора аммиака в присутствии никеля Ренея гидрируют в течение 30 часов при давлении

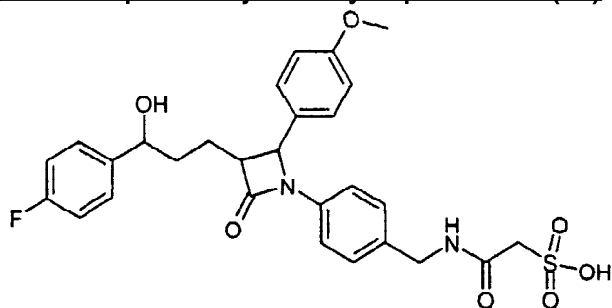
водорода 75 бар и при температуре 25°C. Отфильтровывают под вакуумом от катализатора, концентрируют в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂; смесь CH₂Cl₂, метанола и концентрированного раствора аммиака в соотношении 100:10:1). Получают продукт с молекулярной массой 422,5 (C₂₅H₂₂F₂N₂O₂); МС (DCI+): 423 (M+H⁺), 405 (M+H⁺ - H₂O).

d) (4-{1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксазетидин-2-ил} бензилкарбамоил)метансульфо кислота (18)

К раствору из 40 мг сульфоуксусной кислоты, 110 мкл диизопропилкарбодиимида, 76 мг гидроксибензотриазола в 2 мл диметилформамида добавляют раствор из 120 мг 4-(4-аминометилфенил)-1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]азетидин-2-она (17), 48 мкл диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) (Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают продукт с молекулярной массой 544,58 (C₂₇H₂₆F₂N₂O₆S₁); МС (ESI): 527,10 (M+H⁺ - H₂O).

Пример IX

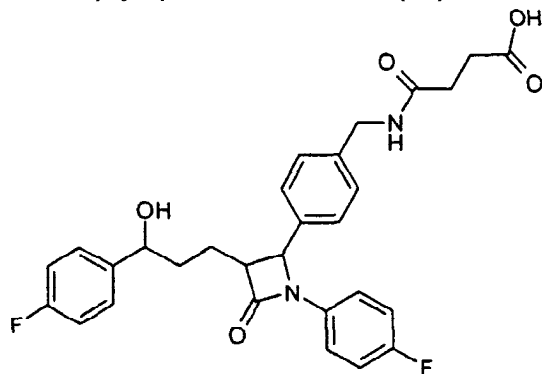
{4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-1-ил] бензилкарбамоил}метансульфо кислота (19)



К раствору из 20 мг сульфоуксусной кислоты, 55 мкл диизопропилкарбодиимида, 38 мг гидроксибензотриазола в 1 мл диметилформамида добавляют раствор из 60 мг 1-(4-аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (5) в 1 мл диметилформамида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют путем ВЭЖХ (Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают продукт с молекулярной массой 556,61 (C₂₈H₂₉F₁N₂O₇S₁); МС (ESI): 539,05 (M+H⁺ - H₂O).

Пример X

N-(4-{1-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксазетидин-2-ил} бензил)сукцинаминокислота (20)

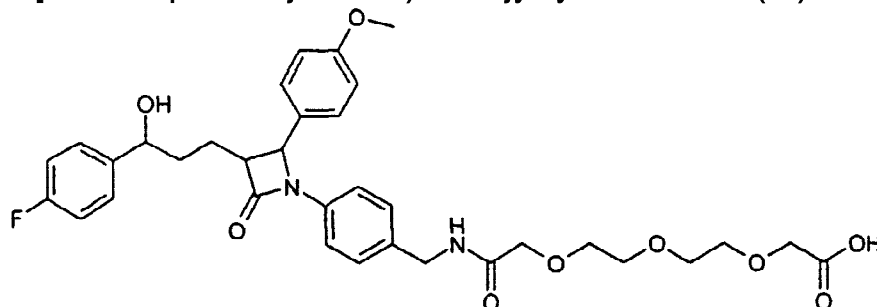


К раствору из 279 мг янтарной кислоты, 92 мкл диизопропилкарбодиимида, 80 мг гидроксибензотриазола в 2 мл диметилформамида добавляют раствор из 100 мг 4-(4-аминометилфенил)-1-(4-фторфенил)-3-[2-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]азетидин-2-она

(17), 33 мкл триэтиламина в 2 мл диметилформаида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют путем ВЭЖХ (Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают продукт с молекулярной

Пример XI

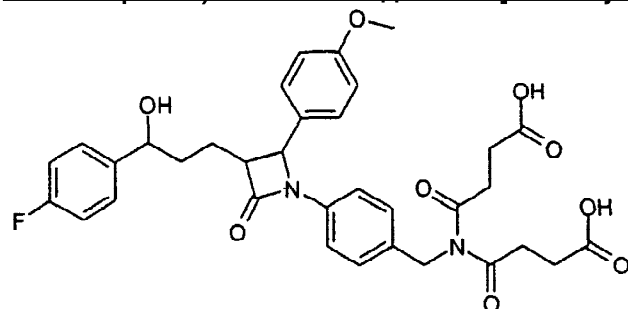
2-[2-((4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-1-ил]бензилкарбамоил}метокси)этокси)уксусная кислота (21)



К раствору из 327 мг 3,6,9-триоксаундекандикислоты, 57 мкл диизопропилкарбодиимида, 50 мг гидроксибензотриазола в 2 мл диметилформаида добавляют раствор из 64 мг 1-(4-аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (5), 21 мкл триэтиламина в 1 мл диметилформаида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют путем ВЭЖХ (Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают

Пример XII

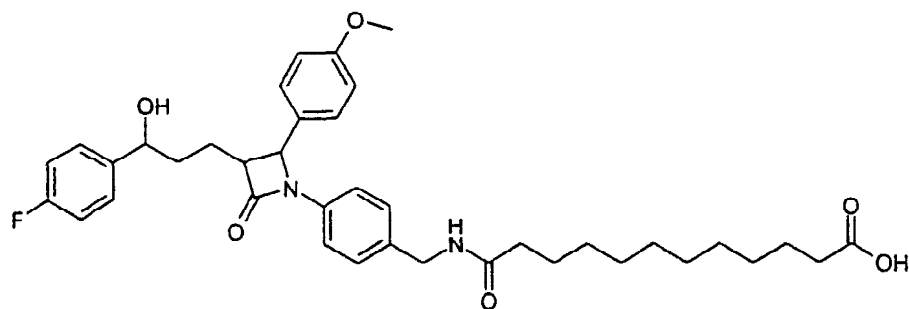
4-((3-Карбоксипропионил)-{4-[3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-1-ил]бензил}амино)-4-оксобутановая кислота (22)



К раствору из 190 мг янтарной кислоты, 63 мкл диизопропилкарбодиимида, 55 мг гидроксибензотриазола в 2 мл диметилформаида добавляют раствор из 70 мг 1-(4-аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (5), 23 мкл триэтиламина в 1 мл диметилформаида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют путем ВЭЖХ (Knauer Eurosper-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают

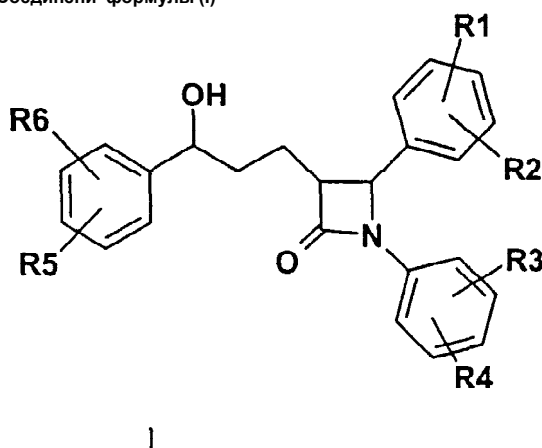
Пример XIII

11-[4-[3-[3-(4-Фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-1-ил]бензилкарбамоил]ундекановая кислота (23)

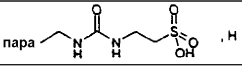
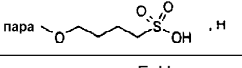
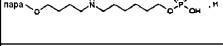
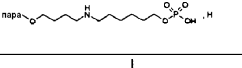
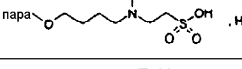
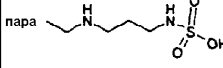
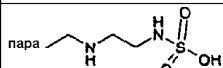
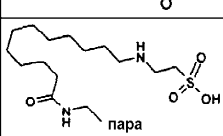
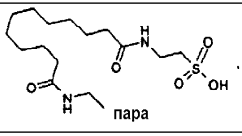
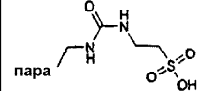
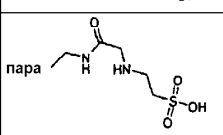


К раствору из 371 мг додекадикислоты, 63 мкл диизопропилкарбодиимида, 55 мг гидроксибензотриазола в 2 мл диметилформамида добавляют раствор из 70 мг 1-(4-аминометилфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (5), 23 мкл триэтиламина в 1 мл диметилформамида и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют и разделяют путем ВЭЖХ (Knauer Eurospher-100-10-C18, вода (0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил (0,1% трифторуксусной кислоты) = 80:20 → 10:90). Получают продукт с молекулярной массой 646,81 ($C_{38}H_{47}F_1N_6$); MC (ESI): 647,35 ($M+H^+$).

Таблица 1
Соединени формулы (I)



Пример	R1, R2	R3, R4	R5, R6	Молекул рна масса свободного основани или кислоты (рассчитано)	Молекул рна масса (найдено)
XIV		пара-F, H	пара-F, H	531,58	532,4 (MH^+)
XV		пара-F, H	пара-F, H	502,54	503,3 (MH^+)
XVI	пара-F, H		пара-F, H	514,58	515,4 (MH^+)
XVII	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	599,68	599,21 (M^+)
XVIII	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	739,95	740,42 (MH^+)
XIX	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	599,60	600,34 (MH^+)
XX	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	534,59	534,4 (MH^+)
XXI		пара-F, H	пара-F, H	578,66	561,25 (MH^+-H_2O)
XXII		пара-F, H	пара-F, H	634,77	617,31 (MH^+-H_2O)

5	XXIII	пара-F, H		пара-F, H	585,65	567,70 (MH ⁺ -H ₂ O)
	XXIV	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	557,64	557,19 (M ⁺)
	XXV		пара-F, H	пара-F, H	660,70	660,28 (M ⁺)
	XXVI	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	600,62	600,24 (M ⁺)
10	XXVII	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	614,73	597,32 (M-H ₂ O) ⁺¹
	XXVIII		пара-F, H	пара-F, H	559,64	560,4 (MH ⁺)
	XXIX		пара-F, H	пара-F, H	545,61	546,3 (MH ⁺)
15	XXX		пара-F, H	пара-F, H	727,91	710,23 (MH ⁺ -H ₂ O)
	XXXI	пара-O-CH ₃ , H		пара-F, H	753,93	752,32 (M-H ⁺); измерено в отрицательной области
20	XXXII		пара-F, H	пара-F, H	573,62	572,09 (M-H ⁺); измерено в отрицательной области
	XXXII		пара-F, H	пара-F, H	587,67	586,18 (M-H ⁺); измерено в отрицательной области

Предлагаемые согласно изобретению соединения формулы (I) тестировали на их активность с помощью нижеописанного метода:

Влияние на абсорбцию холестерина + выделение ³H-таурохолевой кислоты на основании фекального выделения мыши, крысы или хомячка

Мышей (NMRI), крыс линии Wistar или золотистых сирийских хомячков (в группах с n=4-6) содержат на стандартной диете (альтромин; нанесение на губу) в респирационных камерах. Во второй половине дня перед введением радиоактивного индикатора (¹⁴C-холестерин) животных оставляют натощак и адаптируют к колосниковой решетке.

Дополнительно животных за 24 часа до перорального введения пробного завтрака (¹⁴C-холестерин в Intralipid®20, Pharmacia-Upjohn) подкожно метят с помощью ³H-TCA (таурохолевая кислота) (например, от 1 мКи/мышь до 5 мКи/крыса).

Тест на абсорбцию холестерина: 0,25 мл/мышь Intralipid®20 (Pharmacia-Upjohn) (потенциал действия с 0,25 мКи ¹⁴C-холестерина в 0,1 мг холестерина) вводят перорально с помощью желудочного зонда.

Тестируемые вещества вводят отдельно в 0,5% метилцеллюлоза (Sigma)/5% солутол (BASF, Людвигсхафен) или в пригодном эксципиенте.

Вводимый объем тестируемого вещества составляет 0,5 мл на мышь. Тестируемое вещество вводят непосредственно перед пробным завтраком (Intralipid с меченым ¹⁴C-холестерином) (тест на абсорбцию холестерина).

Фекалии собирают в течение 24 часов: удаление с фекалиями ¹⁴C-холестерина и ³H-таурохолевой кислоты (TCA) определяют спустя 24 часа.

Печени извлекают, гомогенизируют и аликвоты сжигают в Oximaten (модель 307, фирма Packard) для определения поглощенного/резорбированного количества ¹⁴C-холестерина.

Оценка

Образцы фекалий:

Определяют общую массу, доливают водой до определенного объема, затем гомогенизируют, аликвоту высушивают и сжигают в Oximat (модель 307, фирма Packard, для сжигания радиоактивно меченых образцов): количество радиоактивных $^3\text{H}\text{-H}_2\text{O}$ и $^{14}\text{C}\text{-CO}_2$ точно пересчитывают на выделившееся количество ^3H -таурохолевой кислоты, соответственно, ^{14}C -холестерина (двоично-изотопный метод). Значения ED_{200} (доза, вызывающая 200%-ный эффект) интерполируют как дозу из кривой доза-действие как такие дозы, которые удваивают выделение ТСА или холестерина, по отношению к одновременно обработанной контрольной группе.

Образцы печени:

Поглощенное количество ^{14}C -холестерина в печени относят к введенной дозе. Значения ED_{50} (доза, вызывающая 50%-ный эффект) интерполируют из кривой доза-действие как такую дозу, которая снижает наполовину (50%) поглощение ^{14}C -холестерина печенью, по отношению к контрольной группе.

Следующие значения ED_{50} подтверждают активность предлагаемых согласно изобретению соединений формулы (I):

Пример, № ED_{50} (печень) [мг/мышь]

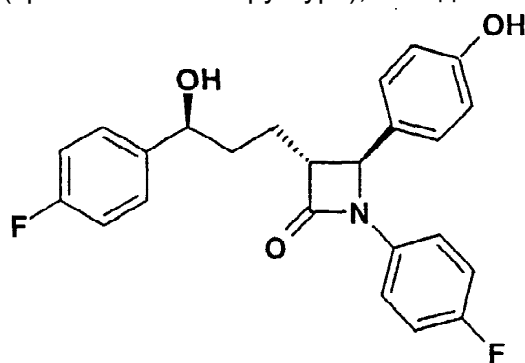
I	1,0
II	>0,1
IV	0,3
VIII	0,3
IX	<1,0
X	<1,0
XIII	<1,0
XVIII	0,005
XXI	0,1
XXII	0,1
XXV	0,3
XXVIII	0,3

Из таблицы можно видеть, что соединения формулы (I) обладают очень хорошим, снижающим уровень холестерина действием.

Резорбируемость:

Резорбируемость соединений формулы (I) испытывали на Caco-клеточной модели (A.R. Hilgers и др., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res., 7, 902 (1990)).

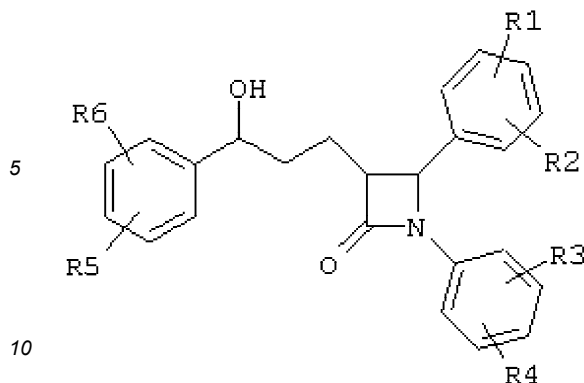
Из данных измерения можно видеть, что предлагаемые согласно изобретению соединения формулы (I), по сравнению с описанными в уровне техники соединениями (сравнительная структура), обладают отчетливо более незначительной резорбцией:



Сравнительная структура: эзетимиб

Формула изобретения

1. Замещенные кислотными группами дифенилазетидиноны формулы (I)



I

где один из R1 и R2 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, -O-(C₁-C₆)-алкил, (C₀-C₃₀)-алкилен-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-алкил-, и LAG означает -(CH₂)₁-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH;

один из R3 и R4 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, (C₀-C₃₀)-алкилен-(LAG)_n, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(C₁-C₆)-алкил-, и LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH и n равно 1, 2;

один из R5 и R6 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I, а также их фармацевтически приемлемые соли;

причем исключаются соединения 2-{[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил}фенокси)-бутил] метиламино}этансульфонокислота, а также такие соединения, в которых остатки R1-R4 означают -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-алкилен-COOH или -COOH.

2. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что

R1 означает F, Cl, Br, I, -O-(C₁-C₆)-алкил, (C₀-C₃₀)-алкилен-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(CH₃)-, и LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, R2 означает H; или

R1 означает H, R2 означает F, Cl, Br, I, -O-(C₁-C₆)-алкил;

R3 означает F, Cl, Br, I, (C₀-C₃₀)-алкилен-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-, -NH-, -(C=O)-, -N(CH₃)-, и

LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, R4 означает H; или

R3 означает H, R4 означает F, Cl, Br, I;

один из R5 и R6 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I;

а также их фармацевтически приемлемые соли;

причем исключаются соединения 2-{[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксоазетидин-2-ил}фенокси)-бутил] метиламино}этансульфонокислота, а также такие соединения, в которых остатки R1-R4 означают -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-алкилен-COOH или -COOH.

3. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что R1 означает F, Cl, Br, I, -O-(C₁-C₆)-алкил, -(CH₂)₀₋₁-Y-W-(C₀-C₂₅)-алкилен-Y'-W'-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-; Y, W, Y', W', независимо друг от друга, означают -NH-, -N(CH₃)-, -(C=O)-, -O-; LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, R2 означает H; или

R1 означает H, R2 означает F, Cl, Br, I, -O-(C₁-C₆)-алкил;

R3 означает F, Cl, Br, I, -(CH₂)₀₋₁-Y-W-(C₀-C₂₅)-алкилен-Y'-W'-LAG, причем один или несколько атомов углерода алкиленового остатка могут быть заменены на -O-; Y, W, Y', W', независимо друг от друга, означают -NH-, -N(CH₃)-, -(C=O)-, -O-; LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H, -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH; R4 означает

H; или

R3 означает H, R4 означает F, Cl, Br, I;

один из R5 и R6 означает H, а другой означает F, Cl, Br, I;

а также их фармацевтически приемлемые соли;

- 5 причем исключаются соединения 2-{[4-(4-{1-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-оксазетидин-2-ил}фенокси)-бутил] метиламино}этансульфо кислота, а также такие соединения, в которых остатки R1-R4 означают -O-(CH₂)₁₋₁₀-COOH, (C₁-C₆)-алкилен-COOH или -COOH.

- 10 4. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что LAG означает -(CH₂)₁₋₁₀-SO₃H или -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, а также их фармацевтически приемлемые соли.

5. Лекарственное средство, обладающее действием, снижающим уровень холестерина, и содержащее одно или несколько соединений по любому из пп.1-4.

15

20

25

30

35

40

45

50