



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 159 243** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 409/12, 401/12, A 61 K 31/397, A 61 P 9/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

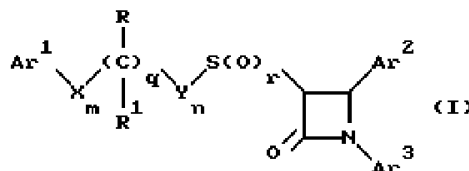
(21), (22) Заявка: 97110267/04, 15.11.1995
(24) Дата начала действия патента: 15.11.1995
(30) Приоритет: 18.11.1994 US 08/342,197
05.06.1995 US 08/463,619
(46) Дата публикации: 20.11.2000
(56) Ссылки: SU 712024 A, 25.10.1980. EP 0524595
A1, 27.01.1993. EP 0337549 A1, 06.03.1991.
EP 0415487 A2, 06.03.1991.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 18.06.1997
(86) Заявка РСТ:
US 95/14134 (15.11.1995)
(87) Публикация РСТ:
WO 96/16037 (30.05.1996)
(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова 16,
НИИР-Канцелярия "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину
В.П.

(71) Заявитель:
ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US)
(72) Изобретатель: Брайн А. МАККИТТРИК (US),
Сандип ДЮДЖАР (US), Дюейн А. БЭРНЕТТ
(US)
(73) Патентообладатель:
ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US)

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

(57)
Изобретение относится к новым
производным азетидинона общей формулы
(I), в которой R, R¹, Ar¹-Ar³, X, Y, m, n, q и
г имеют указанные в формуле изобретения
значения, и их фармацевтически приемлемым
солям, которые представляют собой активное
вещество фармацевтической композиции с
антиатеросклеротической или

гипохолестеринемической активностью. 2 с. и
5 з.п. ф-лы, 2 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 159 243** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 409/12, 401/12, A 61 K 31/397, A 61 P 9/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

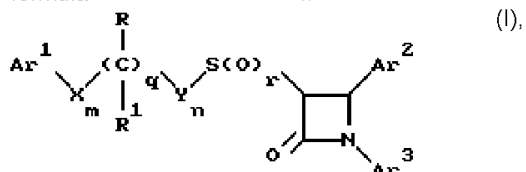
(21), (22) Application: 97110267/04, 15.11.1995
 (24) Effective date for property rights: 15.11.1995
 (30) Priority: 18.11.1994 US 08/342,197
 05.06.1995 US 08/463,619
 (46) Date of publication: 20.11.2000
 (85) Commencement of national phase: 18.06.1997
 (86) PCT application:
 US 95/14134 (15.11.1995)
 (87) PCT publication:
 WO 96/16037 (30.05.1996)
 (98) Mail address:
 103064, Moskva, ul. Kazakova 16,
 NIIR-Kantsel'jarija "Patentnye poverennye
 Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.

(71) Applicant:
 ShERING KORPOREJShN (US)
 (72) Inventor: Brajn A. MAKKITTRIK (US),
 Sandip DJuDZhAR (US), Djuejn A. BEhRNETT
 (US)
 (73) Proprietor:
 ShERING KORPOREJShN (US)

(54) AZETIDINONE DERIVATIVES AND THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANTIATHEROSCLEROTIC AND HYPOCHOLESTERINEMIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: synthesis of biologically-active compounds. SUBSTANCE: invention provides novel azetidinone derivatives with general formula I:



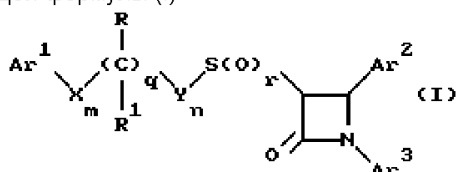
in which all symbols are defined in the claims of invention, and their pharmaceutically acceptable salts, which are appropriate to active principles of pharmaceutical compositions with antiatherosclerotic and hypocholesterinemic activities. EFFECT: increased choice of therapeutic preparations. 7 cl, 3 dwg, 2 tbl, 19 ex

Изобретение относится к новым β-лактамам, обладающим биологической активностью, в частности к производным азетидинона и их фармацевтически приемлемым солям азетидинона, а также к фармацевтической композиции с антиатеросклеротической или гиполипидемической активностью.

Известны β-лактамы, которые можно применять в качестве гиполипидемического средства (см. заявку WO 94/14433, кл. А 61 К 31/395, 07.07.1994 г.).

Задачей изобретения является расширение арсенала производных β-лактама, т.е. 2-азетидинона, которые обладают гиполипидемической активностью.

Поставленная задача решается предлагаемыми производными азетидинона общей формулы (I)



где Ar¹ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном или 5- или 6-членный гетероароматический радикал, содержащий азот или серу,

Ar² - фенил, замещенный низшим алкилом, группой -OR² или -O(CO)R², где R² означает атом водорода или низший алкил,

Ar³ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном,

X и Y независимо друг от друга означают -CH₂-,

R - группа -OR³, где R³ означает атом водорода или низший алкил,

R¹ - атом водорода, или

R и R¹ вместе означают атом кислорода карбонильной группы (=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 m + n + q = 2, 3, 4 или 5.

В первую группу предпочтительных производных азетидинона формулы (I) входят соединения, у которых Ar¹ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном или тиенил;

Ar² - фенил, замещенный гидроксильной группой, а

Ar³ - фенил, замещенный фтором.

Во вторую группу предпочтительных производных азетидинона формулы (I) входят соединения, у которых q = 0, X и Y означают каждый -CH₂-, а m + n = 2, 3 или 4.

В третью группу предпочтительных производных азетидинона формулы (I) входят соединения, у которых q = 1, X и Y означают каждый -CH₂-, m + n = 1, 2 или 3, R - группа -OR³, где R³ - атом водорода, или R и R¹ вместе - атом кислорода карбонильной группы (=O).

В частности предпочитают производные азетидинона формулы (I), 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;

5 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;

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

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

15 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;

20 (+/-)-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;

25 (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;

30 4(R)-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3(R)-[[2(S)-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]сульфинил]-2-азетидинон;

35 (3R, 4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(2-тиенил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

40 (3R, 4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(3-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

45 (3R, 4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

50 (3R, 4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

55 (3R, 4R) транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

60 (3S, 4R) цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон;

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

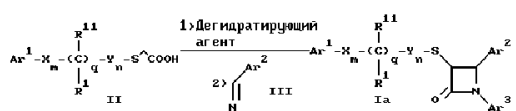
(3S, 4R) цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон;

цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[2-кето-2-(4-фторфенил)этил]тио]-2-азетидинон.

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.

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

Способ А:



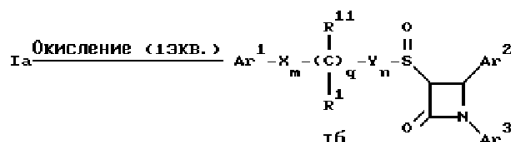
Соединения формулы I, в которой $r = 0$, R^3 означает защищенную гидроксильную группу (варианты таких защищенных гидроксильных групп приведены в таблице 1), а остальные переменные имеют приведенное выше значение, то есть соединения формулы Ia могут быть получены в соответствии с этой схемой реакций в результате взаимодействия карбоновой кислоты формулы II с иминном 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^3 означает алкоксильную группу или бензилоксигруппу, 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 алкоксил, один из способов сводится к обработке спирта алкилгалогенидом в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия.

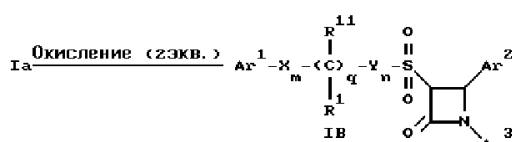
Соединения формулы Ia, в которых $q = 1$, а R и R^1 вместе образуют карбонильный атом кислорода ($=O$), могут быть превращены в соответствующие соединения, в которых R^1 означает атом водорода, а R означает гидроксильную группу, действием такого восстановительного реагента как борогидрид натрия.

Для получения соответствующих сульфенильных соединений, то есть соединений формулы I, в которых $r = 1$ и остальные радикалы и индексы имеют вышеприведенные значения (то есть соединений формулы Ib) на тиосоединения формулы Ia с защищенной гидроксильной группой действуют одним эквивалентом такого окислителя, как надкислота, например m-хлорнадбензойная кислота или

метапериодат натрия:

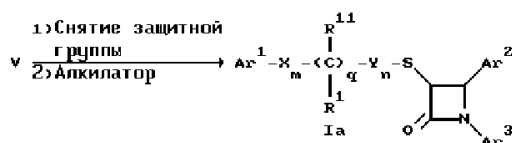
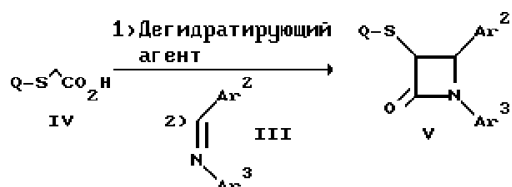


Для получения соответствующих сульфенильных соединений, то есть соединений формулы I, в которых r равно 2 и остальные переменные имеют вышеприведенные значения (то есть соединений формулы Ib) на тиосоединения формулы Ia с защищенной гидроксильной группой действуют двумя эквивалентами вышеприведенного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

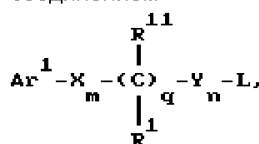


В соединениях Ib и Ib защитная группа в заместителе R^1 при необходимости может быть снята с получением соединений формулы I.

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 иминном по описанной в способе А схеме. Защитную группу Q после этого удаляют и алкилируют меркаптогруппу соединением формулы



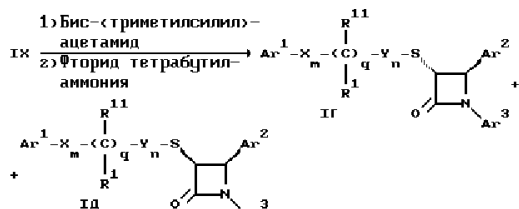
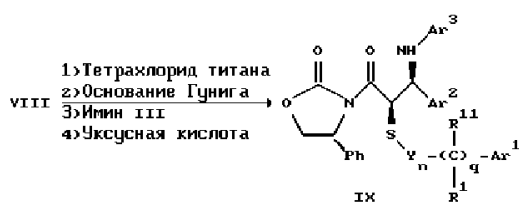
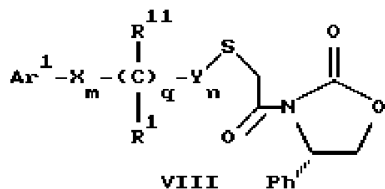
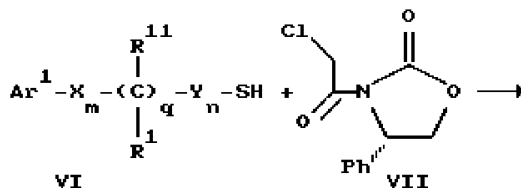
где L означает уходящую группу, такую как атом брома или иода.

С использованием описанных в способе А реакций полученные по способу Б соединения формулы Ia могут быть переведены в сульфенильные и сульфонильные соединения, а соединения, в которых R и R^1 образуют карбонильный атом кислорода ($=O$), могут быть превращены в соединения, где R означает атом водорода и R^1 означает гидроксильную группу, а соединения, в которых R означает гидроксильную группу, могут быть превращены в соединения, у которых R означает алкоксил.

Способ В

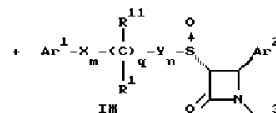
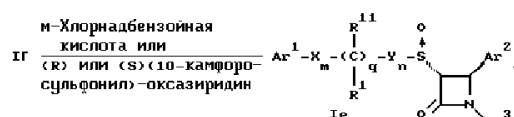
Соединения формулы I, в которых индекс r

= 0 и остальные радикалы и индексы имеют определенное выше значение, могут быть получены энантиоселективным способом по следующей схеме:



Вспомогательный реагент - хлорацилированный 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 имином формулы III, разлагая затем реакционную массу кислотой, например уксусной кислотой. Образующееся соединение формулы IX циклизуют по реакции с таким силилирующим реагентом, как бис(триметилсиллил)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 флэш-хроматографии.

Соединения формул Ig и Id 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-камфоросульфонил)- оксазиридин. Например, соединение формулы Ig может быть превращено в соответствующие сульфинильные соединения Ie и Iж по схеме:



До разделения на цис- и транс-изомеры или после него, как более удобно, в соединениях формул Iг и Id снимаются защитные группы в радикале R^3 , если же в соединении R означает OH, то эта группа может быть функционализована так, как это описано в способе А.

Исходные соединения формул II, III, IV, VI и VII могут быть приобретены по каталогам, они известны специалистам в этой области синтетике 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. Таблица 1 демонстрирует некоторые типичные защитные группы.

Как уже указывалось выше, соединения согласно изобретению обладают гипохолестеринемической активностью и поэтому они могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции с антиатеросклеротической и гипохолестеринемической активностью. Данная фармацевтическая композиция, которая помимо эффективного количества активного вещества содержит еще фармацевтически приемлемый носитель, представляет собой дальнейший объект изобретения.

Предлагаемая фармацевтическая композиция может также содержать ингибитор биосинтеза холестерина в эффективном количестве.

В качестве ингибитора биосинтеза холестерина можно назвать, например, ингибиторы HMG CoA-редуктазы, такие как ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин и CI-981; ингибиторы синтетазы гидроксиметилглутарил-кофермента А (HMG CoA-синтазы), например L-659,699 ((E,E-11-[3'R-(гидроксиметил)-4'-кето-2'R-оксетанил]

-3,5,7R-триметил-2,4-ундекадиеновая кислота); ингибиторы био-синтеза сквалена, например, сквалестатин 1; и ингибиторы сквален-эпоксидазы, например NB-598 (гидрохлорид

(Е)-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.

Активность *in vivo* соединений формулы I подтверждается следующим опытом:

Гиполипидемические действующие начала
в опыте *in vivo* на гиперлипидемических
хотячках

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 0,2 мл 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., Сопр. Biochem. Physiolog., 99A, 4 (1991), стр. 665-670). Данные опытов приводятся в процентах снижения содержания липидов по отношению к контролю.

Результаты опыта сведены в таблице 2.

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.

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

В рамках вышеописанного опыта исследовалась активность соединения примера N 5 и ловастатина в качестве ингибитора биосинтеза холестерина при раздельной и совместной аппликации. Животным давали имеющийся в торговле корм под названием Purina Chow N 5006, содержащий мальтодекстрин, к которому добавляли либо соединение примера N 5 в дозе 0,01 мг/кг/день, либо ловастатин в дозе 5 мг/кг/день, либо соединение примера N 5 и ловастатин в указанных дозах. Опыты проводились в течение 14 дней, при этом кровь бралась до начала опытов и в 3-й, 11-й и 14-й день. При этом 10 мкл плазмы брали для определения в ней общего содержания холестерина, для чего применяли 1 мл 0,15 М Трис- буфера, pH 7,0, содержащего 0,1% п-хлорфенола, 0,13 ед/мл оксидазы холестерина, 0,13 ед/мл гидролазы сложных эфиров холестерина, 2,4 ед/мл пероксидазы и 0,015% 4-аминоантипиридина. Анализы

проводились при 37°C в течение 10 мин.

При даче соединения примера N 5 общее содержание холестерина в плазме крови по сравнению с контрольным практически не снизилось, при даче ловастатин наблюдалось снижение примерно на 10%, тогда как при совместной даче соединения примера N 5 и ловастатина снижение общего содержания холестерина в плазме крови составляло порядка 30% по сравнению с контрольным.

Суточная гипохолестеринемическая доза соединения формулы I составляет от примерно 0,1 до примерно 30 мг/кг веса тела в день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 15 мг/кг. Для среднего веса тела 70 кг уровень дозы составляет таким образом от примерно 5 до примерно 1000 мг 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 серусодержащим заместителем вводят в сочетании с ингибитором биосинтеза холестерина, типичная суточная доза ингибитора биосинтеза холестерина составляет от 0,1 до 80 мг/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 40 мг на дозу вводят один или два раза в день, что составляет общую суточную дозу около 10-80 мг в день, а для других ингибиторов биосинтеза холестерина около 1-1000 мг на дозу для приема один-два раза в день, что составляет общую суточную дозу от примерно 1 мг до примерно 2000 мг 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 компоненты комбинации вводят раздельно, 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.

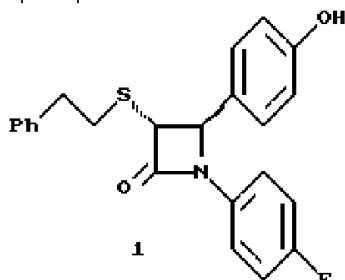
Так как настоящее изобретение относится к снижению уровня холестерина в плазме за счет лечения с помощью комбинации активных ингредиентов и эти активные ингредиенты могут вводиться раздельно, изобретение также относится к сочетанию разделенных фармацевтических композиций в одном комплекте. То есть такой комплект рассматривается как объединение двух отдельных составных частей: фармацевтической композиции ингибитора биосинтеза холестерина и фармацевтической композиции азетидинона с серусодержащим 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.

Получение производных азетидинона формулы (I) иллюстрируется следующими примерами.

Встречающиеся в них 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.

Пример 1



Первая стадия. В 1,2 л толуола кипятят с обратным холодильником, соединенным через ловушку Дина-Старка, смесь 128 мл 4-фторанилина и 290 г 4-трет.-бутилдиметилсилоксибензальдегида. Через 24 часа упаривают в вакууме и растворяют остаток в 0,2 л горячего гексана. Раствор охлаждают до -20°C и отделяют выпавший имин фильтрованием, получают 378 г (94% от теории), т.пл. 51,4- 52,2°C.

Вторая стадия. К смеси 0,55 г фенилэтилмеркаптоуксусной кислоты (получена в две стадии: а) взаимодействием фенилэтилмеркаптана с этиловым эфиром бромуксусной кислоты и б) омылением водно-спиртовым раствором гидроксида натрия), полученного на первой стадии имина и 1,2 мл триэтиламина в 20 мл метиленхлорида при температуре 0°C прибавляют дихлорангидрид диметиламидофосфорной кислоты. Оставляют при перемешивании на ночь, позволяя реакционной массе нагреться до комнатной температуры. К смеси добавляют этилацетат и 10%-ный раствор бикарбоната 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 0,48 г (34% от теории) желтого масла. Составляющие масла разделяют с помощью ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой (Chiralcet OD), элюент: гексан/изопропанол (66:1), отбирая второй пик.

Третья стадия. К раствору 215 мг полученного на второй стадии вещества в 21 мл ацетонитрила при 0°C добавляют 2,5 мл 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 (0,16 г, 96% от теории).

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

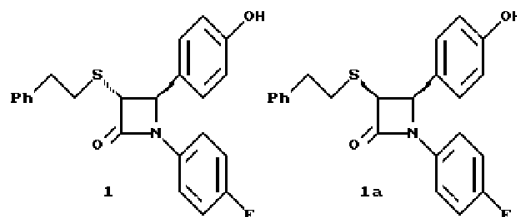
Элементный анализ: вычислено в %: C 69,41, H 5,19, N 3,52.

C₂₃H₂₀NO₂SF•0,25H₂O. Найдено %: C 69,42, H 5,26, N 3,45.

$[\alpha]_D^{25} +44,8^\circ$ (1,25 мг/мл в метаноле).

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

Способ Б



Первая стадия. Раствор 9,76 мл хлорацетилхлорида в 110 мл метиленхлорида при температуре 0°C добавляют к раствору 10,0 г (S)-4-фенилоксазолидинона, 35 мл триэтиламина и 0,5 г диметиламинопиридина в 150 мл метиленхлорида. Постепенно нагревают до комнатной температуры, 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 11,3 г (77%).

Вторая стадия. К раствору 6,0 г полученного на первой стадии продукта и 5,1 мл триэтиламина в 0,1 л метиленхлорида добавляют фенилэтилмеркаптан. 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 7,81 г (92%), которое может быть перекристаллизовано из смеси этилацетат/гексан (1:4).

Третья стадия. К раствору тетрахлорида титана в 200 мл метиленхлорида (получен разбавлением 75 мл 1н раствора тетрахлорида титана в метиленхлориде) при перемешивании добавляют 7,5 мл тетраизопропоксида титана, поддерживая температуру 0°C. Через 15 минут добавляют 34,1 г 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 35 мл диизопропилэтиламина. Выдерживают 15 часов при температуре -40°C, охлаждают реакционную массу до температуры -70°C и добавляют 250 мл изопропилового спирта. Постепенно в течение 6 часов нагревают реакционную массу до комнатной температуры, затем добавляют 500 мл 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 30,9 г (46% от теории).

Четвертая стадия. Раствор 10 г полученного на третьей стадии продукта в 0,5 л толуола нагревают до 90°C и добавляют 7,4 мл N,O- бис(триметилсилил)ацетамида. Через 1 час реакционную массу охлаждают до 45°C и добавляют 0,47 г фторида тетрабутиламмония. В течение последующих 18 часов продолжают перемешивание при 45 °С, время от времени добавляя еще бис(три-метилсилил)-ацетамид (в сумме 3 молярных эквивалента). Когда общее время реакции составит 24 часа, добавляют 150 мл 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.

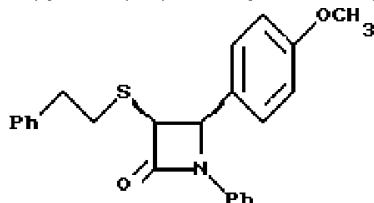
Пятая стадия. Раздельно обрабатывают растворы полученных на четвертой стадии транс- и цис-изомеров в ацетонитриле водной фтористоводородной кислотой в соответствии с операцией на третьей стадии способа А. Получают соответственно транс- и цис-азетидиноны 1 и 1а.

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

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

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

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



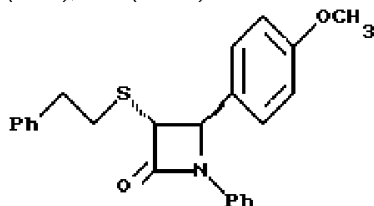
1b

1b: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_2S$: С 74,01, Н 5,95, N 3,6, S 8,22; найдено: С 74,19, Н 6,0, N 3,73, S 8,03.

[η] 232 нМ = +3,4•10⁴, [η] 248 нМ = -3,07•10⁴.

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

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

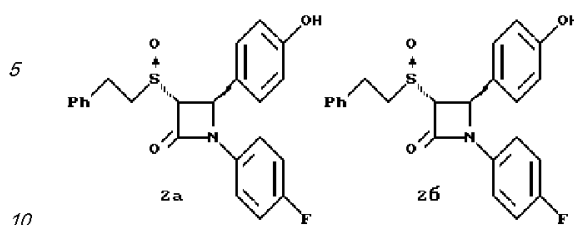


1B

¹H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,78 (м., 4H), 3,8 (с., 3H), 4,53 (д., J=5,5 Гц, 1H),

5,27 (д., J=5,5 Гц, 1H), 6,9-7,3 (14H).

Пример 2



10

Раствор 2,3 г полученного по примеру 1 соединения 1 и 1,48 г (1s)-(+)-(10-камфоросульфонилокси)азиридина в 40 мл 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 0,6 г (25%).

15

Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_3SF$: С 67,47, Н 4,92, N 3,42;

найдено: С 67,12, Н 5,02, N 3,43.

[η] 219 нМ = -5,49•10⁴, [η] 254 нМ = +5,2•10⁴

25

[α]_D²⁵ +214,4° (1,25 мг/мл в метаноле).

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

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

30

Затем элюируют диастереомер 2б и кристаллизуют диастереомер 2б из изопропилового спирта. Получают 1,48 г (62%) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}NO_3SF$: С 67,47, Н 4,92, N 3,42;

найдено: С 67,28, Н 4,89, N 3,45.

[η] 233 нМ = +5,56•10⁴, [η] 251 нМ = -2,79•10⁴.

40

[α]_D²⁵ -16° (1,25 мг/мл в метаноле).

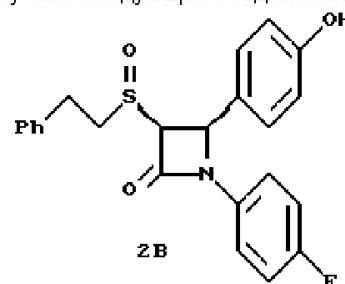
¹H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,1-3,14 (м., 4h), 4,2 (д., J=2 Гц, 1H), 5,39 (д., J=2 Гц, 1H), 6,7 (д., 2H), 6,95 (м., 2H), 7,15- 7,35 (8H).

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

45

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

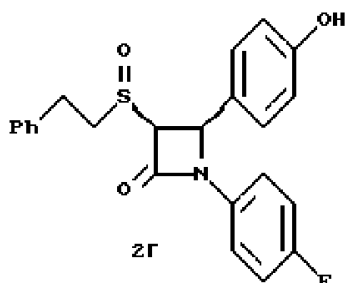
50



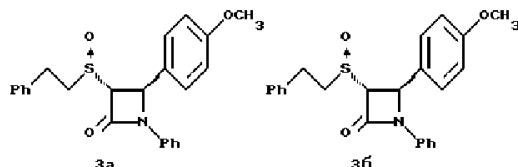
55

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

60



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



Раствор 0,36 г полученного в примере 1 соединения 1б, в 15 мл метилхлорида при 0 °С обрабатывают м-хлорнадбензойной кислотой (0,16 г) при -78°С. 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 0,185 г, и 3б, выход 0,10 г.

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

$[\alpha]_D^{25} 220 \text{ нМ} = -5,36 \cdot 10^4$, $[\alpha]_D^{257} 257 \text{ нМ} = +5,46 \cdot 10^4$.

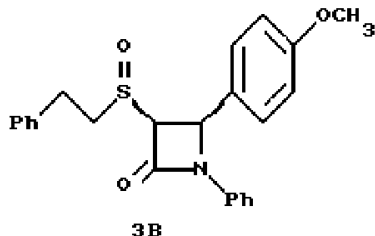
^1H ЯМР в дейтерохлороформе: 3,15 (м., 3H), 3,8 (с., 3H), 3,9 (м., 1H), 3,94 (д., $J=2,5$ Гц, 1H), 5,33 (д., $J=2,5$ Гц, 1H), 6,9-7,35 (14H).

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

$[\alpha]_D^{220} 220 \text{ нМ} = -4,8 \cdot 10^3$, $[\alpha]_D^{233} 233 \text{ нМ} = +7,44 \cdot 10^4$, $[\alpha]_D^{250} 250 \text{ нМ} = -4,0 \cdot 10^4$.

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

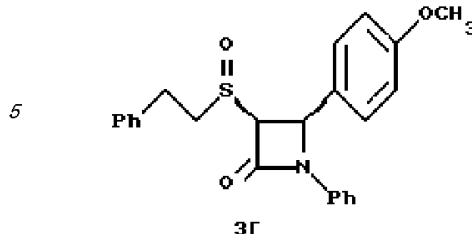
Применив методику способа по примеру 3 на соединение 1в получают следующие соединения:



3в: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_3S \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ в %: С 70,46, Н 5,77, N 3,42; найдено: С 70,49, Н 5,78, N 3,52.

^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., $J=5,6$ Гц, 1H),

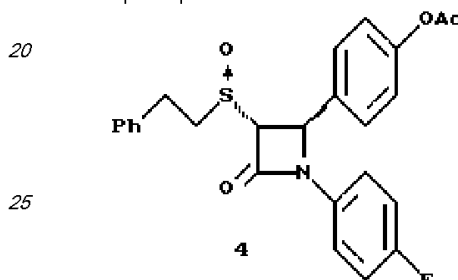
5,35 (д., $J=5,6$ Гц, 1H), 6,9-7,35 (14H).



3г: Элементный анализ: рассчитано для $C_{24}H_{23}NO_3S \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ 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).

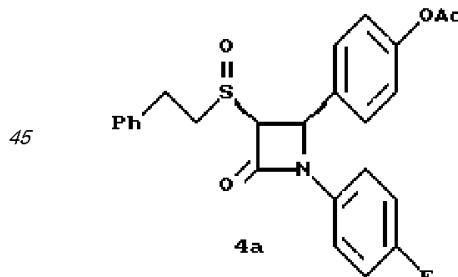
$[\alpha]_D^{25} -136^\circ$ (в метаноле);
Пример 4



К 60 мг соединения 2б в 5 мл метилхлорида добавляют 0,025 мл триэтиламина и 0,017 мл 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 $C_{25}H_{22}NO_4SF$: 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.

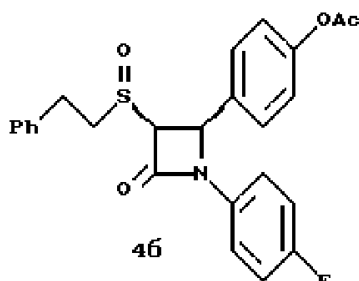
Применив приведенный выше способ получения соединения 4 на исходные продукты 2в и 2г получают соответственно:



4а: Элементный анализ: рассчитано для $C_{25}H_{22}NO_4SF$: 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.

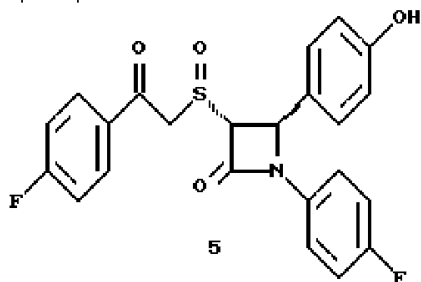
^1H ЯМР в дейтерохлороформе: 2,32 (с., 3H), 2,92 (м., 2H), 3,14 (м., 1H), 3,7 (м., 1H), 4,42 (д., $J=5,7$ Гц, 1H), 5,38 (д., $J=5,7$ Гц, 1H), 7,0 (м. 2H), 7,12-7,35 (9H), 7,44 (д., 2H).

60



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

Пример 5



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

Вторая стадия. При температуре 0 °С к смеси 1 г полученного на первой стадии продукта и 1,55 г полученного на первой стадии примера 1 по способу А имина в 40 мл метилхлорида прибавляют 0,56 мл диметиламинофосфорилдихлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают 16 часов. Реакционную массу разбавляют 100 мл серного эфира и последовательно промывают 1 н 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 0,75 г (30%) масла.

Третья стадия. К раствору 0,2 г полученного на второй стадии продукта в 5 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0 °С добавляют 121 мг 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 0,15 г

масла.

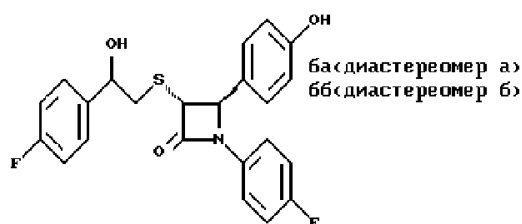
Четвертая стадия. К смеси 0,15 г полученного на третьей стадии продукта и 0,06 мл триэтиламина в 5 мл метилхлорида в атмосфере азота прибавляют 86 мг 2-бром-4'-фторацетофенона. Через 5 часов реакционную массу разбавляют серным эфиром и промывают последовательно 1 н соляной кислотой, 10%-ным бикарбонатом 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] 228 нМ = -3,77•10³, [α] 244 нМ = +3,34 •10³) и затем энантиомер 5(2)

([α] 228 нМ = +3,65•10³, [α] 244 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



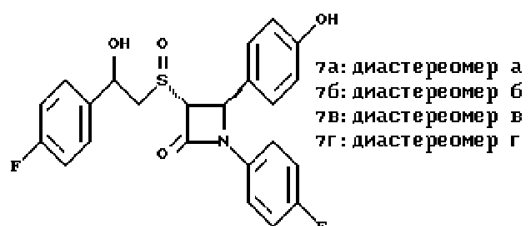
Первая стадия. К раствору 0,4 г полученного на четвертой стадии примера 5 энантиомера 5(2) в 20 мл метанола прибавляют 28 мг борогидрида натрия. Через 2 часа добавляют серный эфир и воду, органические слои сушат и упаривают, при очистке остатка с помощью флэш-хроматографии смесью этилацетат/гексан (1:6)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

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

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

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

Пример 7



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) раздельно обрабатывают фтористоводородной кислотой по аналогии с третьей стадией примера 1 по способу А. Получают 7а и 7б.

¹H ЯМР в дейтерохлороформе с 10% дейтерометанола: 7а: 3,35 (д., 1H), 3,75 (дд., 1H), 4,22 (с., 1H), 5,20 (м., 2H), 6,80 (д., 2H), 6,9 (м., 2H), 7,04 (м., 2H), 7,24 (м., 4H), 7,38 (м., 2H). 7б: 3,02 (дд., 1H), 3,26 (м., 1H), 4,21 (д., J=2,1 Гц, 1H), 5,14 (дд., 1H), 5,41 (д., J=2,1 Гц, 1H), 6,78 (дд., 2H), 6,9 (м., 2H), 6,98 (м., 2H), 7,18 (м., 4H), 7,28 (м., 2H).

Температуры плавления: 7а: 207-211 °C; 7б: 110°C (разл.).

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

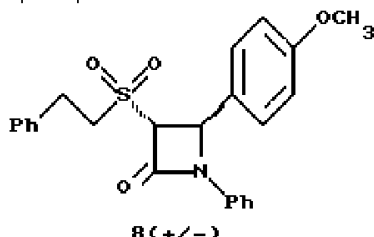
¹H ЯМР в дейтерохлороформе с 10% дейтерометанола:

7в: 3,12 (дд., 1H), 3,30 (м., 1H), 4,45 (д., J=2,2 Гц, 1H), 5,04 (дд., 1H), 5,39 (д., J=2,2 Гц, 1H), 6,78 (д., 2H), 6,88 (м., 2H), 6,94 (м., 2H), 7,20 (м., 6H).

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

Температуры плавления: 7в: 98 °C (разл.); 7г: 106,5°C (разл.).

Пример 8



К раствору 0,185 г рацемического продукта, полученного на второй стадии примера 1 по способу А, в 20 мл метиленхлорида 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 0,15 г (76%).

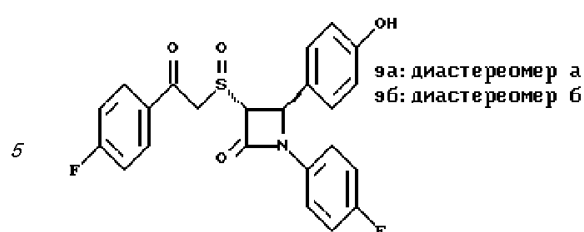
Элементный анализ: рассчитано для C₂₄H₂₃NO₄S%: С 68,39, Н 5,5, N 3,32;

найдено: С 68,12, Н 5,49, N 3,37.

Масс-спектр с ионизацией при электронном ударе 421 (M⁺).

¹H ЯМР: 3,2 (м., 2H), 3,55 (м., 2H), 3,80 (с., 3H), 4,23 (д., J=2,4 Гц, 1H), 5,53 (д., J=2,4 Гц, 1H), 6,9 (д., 2H), 7,1 (м., 1H), 7,28 (11H).

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).

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.

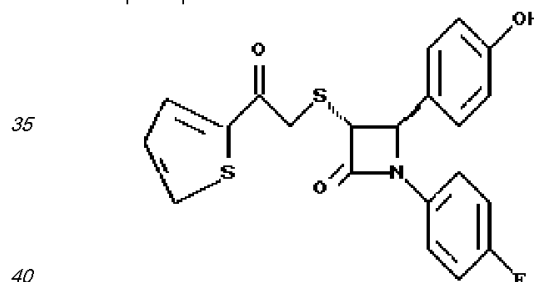
9а: Т.пл. 112,5-117°C.

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

9б: Т.пл. 188-195°C.

¹H ЯМР в дейтерохлороформе с 5% дейтерометанола: 4,39 (д., J=2,1 Гц, 1H), 4,46 (д., J=15 Гц, 1H), 4,62 (д., J=15 Гц, 1H), 5,42 (д. J=2,1 Гц, 1H), 6,75 (д., 2H), 6,9 (д.д., 2H), 7,08-7,20 (м., 6H), 7,90 (м., 2H).

Пример 10

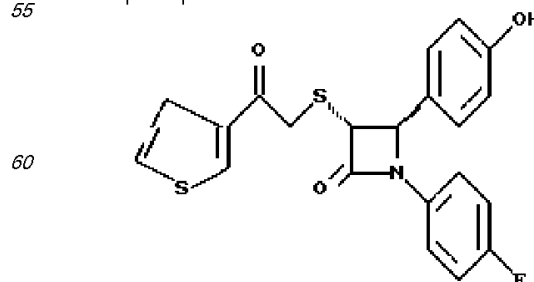


Первая стадия. Повторяют синтезы по примеру 1, способ Б, стадии с первой до четвертой, заменив на второй стадии п-метоксибензилмеркаптан на фенолэтилмеркаптан.

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.

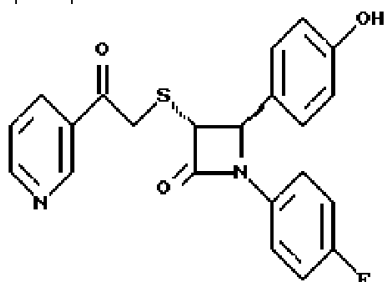
Пример 11



Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии

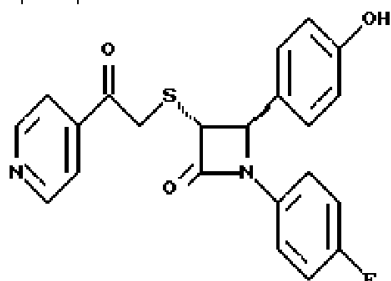
1'-бромо-3-ацетилтиофен. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл. 176-178°C. Элементный анализ: рассчитано для $C_{21}H_{16}NO_3S_2F\%$: C 61,01, H 3,90, N 3,39, S 15,48; найдено: C 61,33, H 4,12, N 3,51, S 15,37.

Пример 12



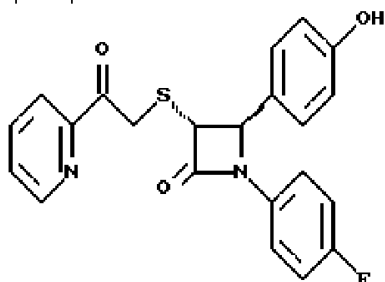
Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бромо-3-ацетилпиридин. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл. 74-90°C. Масс-спектр с ионизацией бомбардировкой быстрыми атомами 409(M+H).

Пример 13



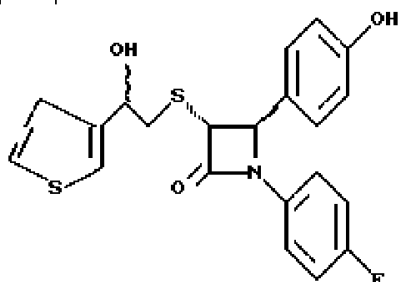
Повторяют операции примера 10, используя на третьей стадии 1'-бромо-4-ацетилпиридин. Получают целевое соединение в виде твердого вещества с т.пл. 65-69°C. Элементный анализ: рассчитано для $C_{22}H_{17}N_2SF\%$: C 64,69, H 4,20, N 6,86, S 7,85; найдено: C 65,00, H 4,43, N 6,77, S 7,65.

Пример 14



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

Пример 15

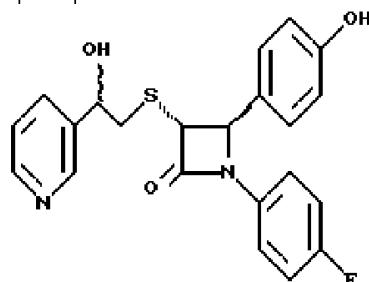


Полученное в примере 11 соединение в

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

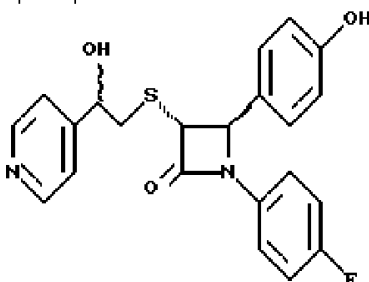
Элементный анализ: рассчитано для $C_{21}H_{18}NO_3S_2F\%$: C 60,71, H 4,37, N 3,37, S 15,4; найдено: C 60,67, H 4,48, N 3,40, S 15,87.

Пример 16



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.

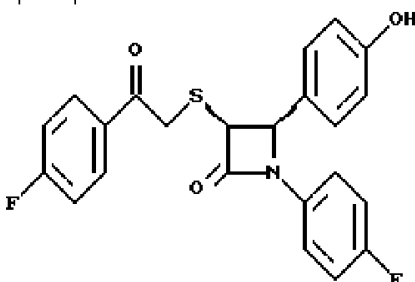
Пример 17



По аналогии с примером 16 из полученного по примеру 13 соединения синтезируют целевой продукт с т.пл. 95-98°C

Элементный анализ: рассчитано для $C_{22}H_{19}N_2O_3SF\%$: C 64,38, H 4,67, N 6,82, S 7,81; найдено: C 64,09, H 4,95, N 6,67, S 8,06.

Пример 18

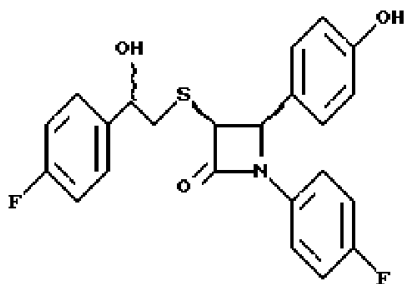


Первая стадия. Полученный на первой стадии примера 10 цис-изомер обрабатывают по аналогии со второй стадией примера 10. Получают твердое вещество.

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°C.

Элементный анализ: рассчитано для $C_{23}H_{17}NO_2SF_2\%$: C 64,93, H 4,03, N 3,29, S 7,54; найдено: C 65,13, H 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.

Предлагаемая фармацевтическая композиция иллюстрируется следующими примерами некоторых конкретных лекарственных препаратов (см. в конце описания).

В каждом составе термин "активное начало" означает соединение формулы I.

Способ приготовления

Смешивают ингредиенты N 1 и N 2 в подходящем смесителе в течение 10-15 минут. Добавляют ингредиент N 3 и гранулируют смесь. Влажные гранулы протирают, если это необходимо, через сетку с крупной ячейкой (например, 0,25 дюйма, 0,63 см). Влажные гранулы высушивают и, если это необходимо, просеивают, затем смешивают с ингредиентом N 4 и перемешивают 10-15 минут. Добавляют ингредиент N 5 и перемешивают 1-3 минуты. Смесь прессуют до требуемого размера и веса в устройстве для таблетирования.

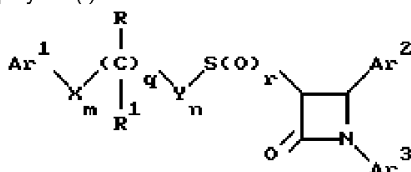
Способ приготовления

Смешивают ингредиенты N 1, N 2 и N 3 в подходящем для этого смесителе в течение 10-15 минут. Добавляют ингредиент N 4 и перемешивают 1-3 минуты. Смесью заполняют предназначенные для этого капсулы из твердого желатина, состоящие из двух частей, в устройстве для капсулирования.

При желании в вышеприведенные препараты можно включить еще ингибитор биосинтеза холестерина в нужном количестве.

Формула изобретения:

1. Производные азетидинона общей формулы (I)



где Ar¹ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном, или 5- или 6-членный гетероароматический радикал, содержащий азот или серу;

Ar² - фенил, замещенный низшим алкилом, группой -OR² или -O(CO)R², где R² - атом водорода или низший алкил;

Ar³ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном;

X и Y независимо друг от друга означают -CH₂-;

R - группа -OR³, где R³ - атом водорода или низший алкил;

R¹ - атом водорода или R или R¹ вместе - атом кислорода карбонильной группы (=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 m + n + q = 2, 3, 4 или 5,

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Производные азетидинона формулы (I) по п.1, где Ar¹ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном, или тиенил, Ar² - фенил, замещенный гидроксильной группой, а Ar³ - фенил, замещенный фтором.

3. Производные азетидинона формулы (I) по п.1 или 2, где q = 0, X и Y означают каждый -CH₂-, а m + n = 2, 3 или 4.

4. Производные азетидинона формулы (I) по п.1 или 2, где q = 1, X и Y означают каждый -CH₂-, m + n = 2 или 3, R - группа -OR³, где R³ - атом водорода, или R и R¹ вместе - атом кислорода карбонильной группы (=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-[[2(R)-гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]сульфинил]-2-азетидинон;

4(R)-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[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-азетидин
 он;
 (3R, 4R)
 транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-
 -[[2-кето-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азетидин
 он;
 (3R, 4R)
 транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-
 -[[2-гидрокси-2-(3-тиенил)этил]тио]-2-азетиди
 нон;
 (3R, 4R)
 транс-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-
 -[[2-гидрокси-2-(4-пиридинил)этил]тио]-2-азет
 идинон;
 (3S, 4R)
 цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[
 2-кето-2-(4-фтор-фенил)этил]тио]-2-азетидино
 н;
 (3S, 4R)
 цис-4-(4-гидроксифенил)-1-(4-фторфенил)-3-[[
 2-гидрокси-2-(4-фтор-фенил)этил]тио]-2-азети

динон.

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 пп.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.

Приоритет по пунктам и признакам:

18.11.94 по пп.1, 2, 5 - 7, где Ar¹ - фенил,
 незамещенный или замещенный галогеном;
 по пп.3 и 4;

05.06.95 по пп.1, 5 - 7, где Ar¹ - 5- или
 6-членный гетероароматический радикал,
 содержащий азот или серу.

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

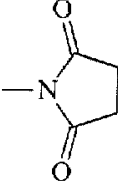
Защищаемая группа	Защищенная группа
-COOH	-COOалкил, -COOбензил, -COOфенил
$\diagup$ NH	$\diagup$ NCOалкил, $\diagup$ NCOбензил, $\diagup$ NCOфенил, $\diagup$ NCH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃ , $\diagup$ NC(O)OC(CH ₃) ₃ , $\diagup$ N-бензил, $\diagup$ N-Si(CH ₃) ₃ , $\diagup$ N-OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃
-NH ₂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

Таблица 2

Соединение примера №	Снижение в %%		Доза в мг/кг
	Холестерин в сыворотке	Сложные эфиры холестерина	
1	-27	-83	1
3б	-20	-82	1
4а	-22	-55	1
10	-57	-87	3

Препарат АТаблетки

<u>№</u>	<u>Ингредиент</u>	<u>мг на таблетку</u>	<u>мг на таблетку</u>
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

Препарат БКапсулы

<u>№</u>	<u>Ингредиент</u>	<u>мг на таблетку</u>	<u>мг на таблетку</u>
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

RU 2159243 C2

RU 2159243 C2