

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 61418 B2
6(51) A 61 K 31/335

C 07 D 309/30

C 07 C 67/92



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96094

(22) Заявено на 18.03.92

(24) Начало на действие
на патента от: 18.03.92

Приоритетни данни

(31)

(32)

(33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 31.10.97

(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.97

(56) Информационни източници:
US 4049495; US 4137322; US 3983140;
US 4231938

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприетел(и):

MERCK & CO., INC.

RAHWAY, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

William F. Hoffman;

Robert L. Smith, Lansdale, PA;

Alvin K. Willard, Wilmington, De (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова 1124

София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

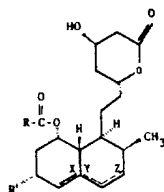
(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите
на основание издаден патент на US № 4444784 от 24.04.84

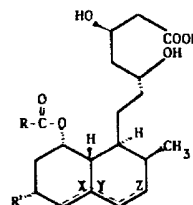
(54) АНТИХИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЧНИ
СЪЕДИНЕНИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ

Антихиперхолестеринемични съединения с
обща формула



в която R' е H или CH₃; R е 1,1-
диметилпропил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₂-
C₁₀алкенил, C₁₋₁₀алкил, заместен с CF₃, фенил,
халогенофенил, фенил-C₁₋₃алкил, заместен фе-
нил-C₁₋₃алкил, в който заместителят е
халогено, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкокси; пункти-

раните линии при X, Y и Z означават възмож-
ни двойни връзки, които ако фигурират, са или
комбинация от X и Z, или X, Y или Z фигури-
рат самостоятелно; или съответната дихидрок-
сикиселина с формула



или фармацевтично приемлива сол на тази
киселина, нейн C₁₋₄алкилов естер или C₁₋₄ал-
килов естер на киселината, заместен с фенил,
диметиламино или с ацетиламино.

18 претенции

BG 61418 B2

(54) АНТИХИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ

РЕЗЮМЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Това е частично продължение на заявка сер. № 175 460 (която се намира в процес на едновременно разглеждане с настоящата), регистрирана на 05.08.1980 (сега изоставена), която от своя страна е продължение на заявка сер. № 118 051 (също в процес на едновременно разглеждане с настоящата), регистрирана на 04.02.1980 (сега изоставена).

Изобретението се отнася до група от 6(R)-[2-(8'-ацилокси-2'-метил-6'-метил /или водород/ -полихидронафтил-1')-етил]-4(R)-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-они, до хидроксикиселинните форми на тези пиранони, до фармацевтично приемливите соли на тези хидроксикиселини и до нисшите алкилови естери на тези киселини, заместени с нисша алкилова, фенилова, диметиламино или ацетиламиногрупа. Тези съединения са силни инхибитори на холестериновия биосинтез.

По-специално изобретението се отнася до съединение със структура I, дадена в таблица I, в която структура пунктираните линии при X, Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z, или X, Y или Z фигурират самостоятелно; R означава C₁₋₁₀ права или разклонена алкилова верига (с изключение на (S)-2-бутил), C₃₋₁₀ циклоалкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₁₋₁₀ алкил, заместен с CF₃, фенил, халогенофенил, фенил-C_{1,3} алкил или заместен фенил-C_{1,3} алкил, в който заместителят е халогенен атом, C_{1,3} алкилова група или C_{1,3} алкоксилова група; и до свободни хидроксикиселини с формула II, получени чрез отваряне на лактоновия пръстен в съединенията с формула I в таблица I.

ПРЕДШЕСТВАЩО НИВО НА ТЕХНИКАТА

Известно е, че някои производни на мевалоната инхибират биосинтеза на холестерин на F.M.Singer et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 102,370 (1959) и F.H.Hulcher, Arch. Biochem. Biophys., 146,422 (1971). Въпреки това е установено, че активността на тези известни съединения е не винаги задоволителна, за да намерят практическо приложение.

В последно време Endo и др. съобщават (патенти на САЩ №№ 4 049 495; 4 137 322 и 3 983 140) за получаването на ферментацион-

ни продукти, които са твърде активни при инхибиране на биосинтеза на холестерина. За най-активния член от тази група природни продукти, наречен тук (сега) "компактин", IIIa (R'=H), се съобщава от Brown et al., че има сложна мевалонлактонова структура (J. Chem. Soc. Perkin I, 1165, 1976).

По-късно Monaghan и др. описват в патент на САЩ № 4 231 938, посочен на титулната страница, инхибитор, означен като МК-803 със структура IIIa (R'=CH₃), дадена в таблица I, който е изолиран при съвършено различна ферментация. В заявка за патент на САЩ сер. № 154 157, регистрирана на 28.05.1980, Albers-Schonberg et al., описват дихидро МК-803, даден с формула IIIg (R'=CH₃) в таблица I, който има същата активност, както МК-803 и е изолиран при същата ферментация, при която е изолиран и МК-803. В заявка за патент на САЩ сер. № 118 050, регистрирана на 04.02.1980, Patchett et al., описват дихидро и тетраhydro производни на МК-803 с различни структури (IIIб, в и д (R'=CH₃) в таблица I), получени чрез каталитично хидриране на МК-803. В заявка за патент на САЩ сер. № 118 049, регистрирана на 04.02.1980, Willard описва получаването на 8-хидроксипроизводни (IVa-д (R'=CH₃) в таблица I), които са изходни вещества за получаване на някои от новите съединения съгласно изобретението.

За тетраhydro аналог на компактина (IIIд, R'=H) се съобщава в публикувана японска заявка за патент (Kokai) 55009-024.

Съвсем скоро е изолиран дихидро аналог на компактина със структура IIIg (R'=H) от хранителни среди за ферментация на компактина, както се съобщава от Gullo et al., в заявка за патент на САЩ сер. № 207 508, регистрирана на 17.11.1980.

Получаването на изходното вещество, IIIg (R'=CH₃), както бе споменато по-горе, е описано от Albert-Schonberg и др. в заявка за патент на САЩ сер. № 154 157, регистрирана на 28.05.1980, и е продукт на следваща ферментация с щам на *Aspergillus terreus*, ATCC № 20542, обозначен като MF-4845 в колекцията на клетъчни култури на MERCK и CO.

Получаване на съединение IIIg (R'=CH₃)
А. Ферментация

Ампула с лиофилизирана култура MF-4845 се отваря асептично и съдържанието се

суспендира в широкогърла 250 милилитрова Ерленмайерова колба (колба за посевка), съдържаща приблизително 10 ml от среда със следния състав:

Среда	
Царевичен извлек	5 g
Доматена паста	40 g
Овесено брашно	10 g
Глюкоза	10 g
Разтвор на микроелементи	10 g
Дестилирана вода	1000 ml
pH 6,8, с NaOH	

Разтвор на микроелементи	
FeSO ₄ ·7H ₂ O	1000 mg
MnSO ₄ ·4H ₂ O	1000 mg
CuCl ₂ ·2H ₂ O	25 mg
CaCl ₂ ·2H ₂ O	100 mg
H ₃ BO ₃	56 mg
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O	19 mg
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	200 mg
Дестилирана дейонизирана вода	1000 ml

Заразената колба се инкубира в продължение на 24 h при температура 28°C върху клатачка при 220 об./min (амплитуда 5,08 cm). Широкогърла двулитрова Ерленмайерова колба, съдържаща 500 ml от средата, се заразява с 10 ml от ферментационната култура от първия етап на посевната среда. Тя също се разклаща при температура 28°C в продължение на 24 h.

Ферментационен съд от неръждаема стомана с обем 756 l се зарежда с 485 l от среда, съдържаща:

Кристална глюкоза	4,5% тегл./об.
Пептонизирано мляко	2,5% тегл./об.
Автолизирани дрожди	0,25% тегл./об.
Полиглицол Р2000	0,25% об./об.

pH на средата се регулира на 7,0, след което тя се стерилизира 15 min при температура 121°C. Добавя се 1 l ферментационна култура от втория стадий, по-горе и сместа се инкубира при 85 об./min в продължение на 12 h и след това при 130 об./min в продължение на 84 h, като температурата е 28°C. Подава се въздушен поток 0,14 m³/min в продължение на 12 h и след това 0,28 m³/min в продължение на 84 h.

Б. Изолиране

1. Екстракция

Две дози от по 378 l от цялата хранителна среда се събират, подкиселяват се при разбъркване до pH 4,1 чрез внимателно доба-

вяне на 800 ml концентрирана солна киселина, екстрахират се чрез добавяне на 284 l етилацетат и отново се разбъркват 2 h.

- След това се прибавят около 11,35 kg
- 5 спомагателно филтърно вещество, представляващо силициев двуокис и общата суспензия се изсмуква през 61-сантиметрова филтър-преса. Допълнително се използват 284 l етилацетат за промиване на филтър-пресовата утайка и
 - 10 екстракцията продължава, като се обръща посоката на засмукване през пресата 4 пъти. След това цялото количество промивна течност (разтворител) се изпуска от пресата и се събира с първия филтрат. Филтратът от двете фази се
 - 15 оставя да се утаи и се отделя водният слой. Слой от етилацетат се промива с 37,8 l дейонизирана вода, фазите се оставят да се разслоят и екстрактите от етилацетат се концентрират под вакуум до получаване на остатък от
 - 20 37,8 l.

2. Лактонизиране

- Допълнителни 1134 l хранителна среда се екстрахират с етилацетат и екстрактите се прибавят към горния екстракт, след което обемът (на екстрактите) се редуцира до около 113,4 l с вакуум-дестилация. Прибавят се около 189 l толуол и партидата се концентрира под вакуум до 121 l. Тази операция се повтаря. След това се добавя необходимото количество
- 30 толуол, за да се доведе обемът до 284 l. Вакуумът се отстранява и партидата се нагрява с обратен хладник в продължение на 2 h, като температурата е над 106°C.

- Този разтвор се концентрира под вакуум до малък обем, който след това се концентрира допълнително до получаване на маслен остатък в голям ротационен изпарител под вакуум.

3. Хроматография върху силикагел

- 40 Полученият по-горе екстракт се промива от други разтворители чрез добавяне на 7,56 l метиленхлорид и след това се концентрира отново до масло.

- Масленият остатък се разтваря в около
- 45 19 l етилацетат/метиленхлорид (30/70; об./об.), смес и чрез добавяне на 2,8 kg силикагел се получава суспензия.

- Суспензията се нанася на слой от най-горната част на колоната, запълнена със силикагел, с размери 30.5 x 127 cm, в същата смес от разтворители.

Следва елуиране със смес етилацетат-

метиленхлорид (40/60; об./об.) при скорост 800 ml/min. Събират се първата фракция от 37,8 l и следващите фракции, всяка по 15 l.

Фракции от 6-та до 10-та, включително, се концентрират под вакуум до маслен остатък, който се разтваря в горещ етилацетат, обработва се с обезцветяващ въглен, филтрува се на горещо и се охлажда. Кристалите от съединение IIIa ($R'=CH_3$) се отфилтруват и материят разтвор се концентрира до получаване на масло, което по-нататък се подлага на хроматография.

4. Повторна хроматография върху силикагел

Остатъци от матерен разтвор от подобен екстракт от хранителна среда се обработват така, че да се получат допълнителни 2268 l от ферментацията, които се събират с горните, разтворени в метиленхлорида. Половината от този разтвор се взема за следваща хроматография върху силикагел. Малка проба показва общо съдържание на твърди вещества 325 g. Разтворът се обработва с 40 g обезцветяващ въглен, филтрува се и филтърната утайка се промива с метиленхлорид. Промивните течности и филтратът се събират и се концентрират под вакуум до маслен остатък. Последният се разтваря отново в 800 ml смес от етилацетат и метиленхлорид (30/70; об./об.) и се суспендира с 225 g силикагел. Суспензията се пропуска от най-горната част на колона с пълнеж от силикагел, с размери 14 x 36 cm, в същата смес от разтворители. Проявява се със смес от етилацетат-метиленхлорид (40/60; об./об.). Първата фракция от 3 l се отделя настрана, а следващите фракции, всяка от по 800 ml, се събират.

5. Хроматография върху пълнеж с обратна фаза

40 ml от фракция 12, отделена след горната хроматография, се концентрират до масло с тегло 500 mg и маслото се разтваря отново в 5 ml ацетонитрил. Ацетонитрилната смес се пропуска през колона от неръждаема стомана с размери 1,6 cm външен диаметър и 183 cm дължина, запълнена с материал (вещество) за препаративна течна хроматография с обратна фаза - "Bondapak C18/PorasilB" (Waters Assoc. Inc., Milford, Mass. 01757). Колоната се елуира със смес, съдържаща 55% об. ацетонитрил и 45% об. 0,05 M амониев фосфат, pH = 3. Получава се от 1360 до 1700 ml елуат, който се събира въз основа на определения индекс на рефракция. Органичният разтворител се отстранява под вакуум и останалият воден разтвор се екстрахира с етилацетат. След отделяне на етилацетата под вакуум, остават 120 mg от съединение, което кристализира от концентрирания разтвор на ацетонитрил, като се получават кристали от съединение IIIg ($R'=CH_3$), т.т. 129-131°C.

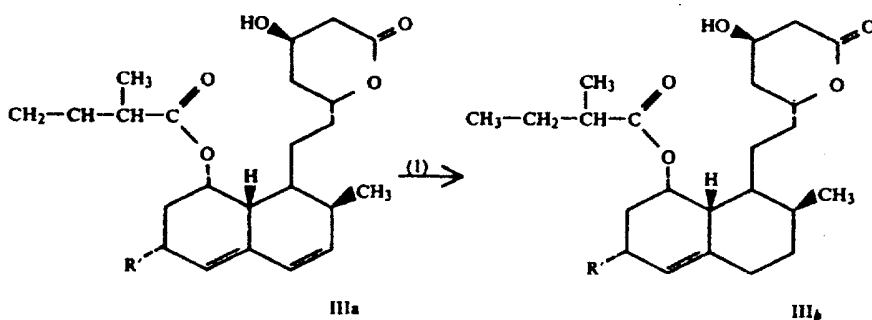
Получаване на съединения IIIб, в, д

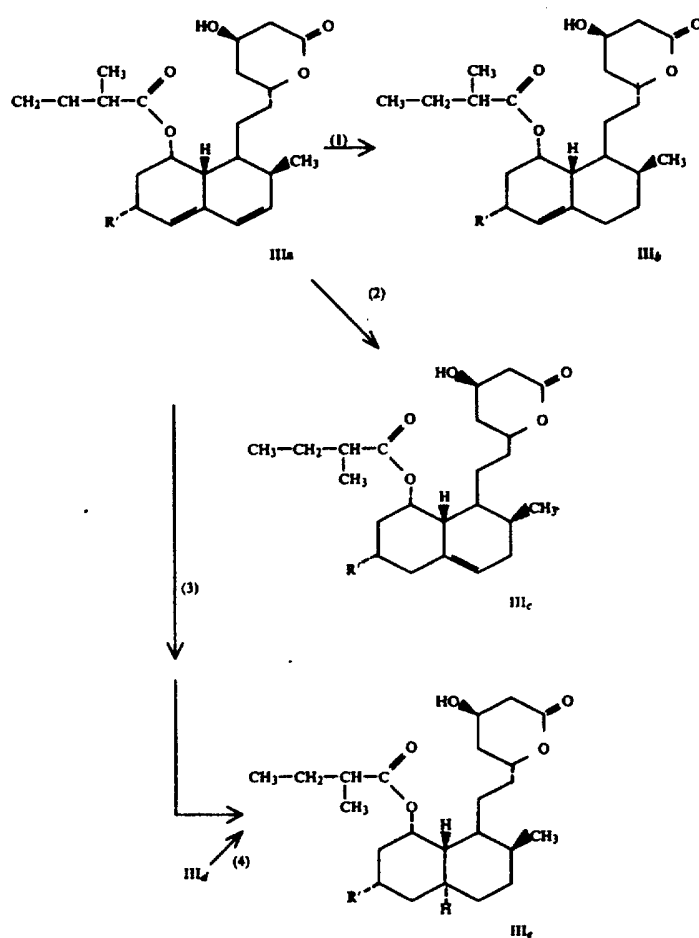
Изходните вещества IIIб, IIIв и IIIд ($R'=CH_3$), както бе споменато по-горе, са описани в заявка за патент на САЩ сер.№ 118 050, регистрирана на 04.02.1980, от която са взети и цитирани следващата технологична схема и методите за получаване.

Неметираните аналози, IIIб, IIIв и IIIд ($R'=H$), се получават точно, както е описано в цитираната заявка, като изходният продукт е IIIа ($R'=H$) и в трите случая.

За получаването на IIIд е по-добре да се редуцира IIIг, тъй като желаното превръщане на перхидронафталиновия пръстен, който фигурира в изходните вещества, остава в крайния продукт и се избягва необходимостта от разделяне на изомерите.

Технологична схема





Реакции и реагенти

1. Хидриране при температура от 20 до 75°C и при налягане от около атмосферното до около 4 атмосфери над три/трифенилфосфин/хлорродий в ароматен разтворител, такъв като бензол, толуол или ксилол, за предпочитане в толуол. Предпочитаните условия са: 40°C, налягане от 2 до 7 атмосфери, разтворител - толуол.

2. Хидриране при температура около 20-25°C и при налягане около атмосферното върху 5% паладий върху калциев карбонат в нисш алканол, такъв като C₁₋₃ алканол и по-специално в етанол.

3. Хидриране при температура около 20-25°C и при атмосферно налягане над платинов оксид в етилацетат.

4. Хидриране при температура от 20 до 25°C и при атмосферно налягане над 10% паладий върху въглен в етилацетат.

Получаване на 6α12-/8'β-2-/S/-метилбутирилокси-2'β, 6'α-диметил-

1',2',3',4',6',7',8',8'а-окта-хидронафтил-1/етил-4β-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, IIIб (R'=CH₃)

Смес от 50 mg (0,1236 mmol) от съединение IIIa (R'=CH₃) и еквимоларно количество (114,35 mg, 0,1236 mmol) от три/трифенилфосфин/хлорродий в 10 ml сух толуол се хидрира при стайна температура в продължение на 6 дни, при пълно поглъщане на 14,6 ml водород. Сместа се изпарява под вакуум до сухо. Червеният остатък се подлага на препаративна тънкослойна хроматография върху плаки от силициев двуокис, импрегнирани със сребърен нитрат и се проявява двукратно в 10% система от етилацетат/етер. Добивът от съединение IIIб (R'=CH₃) е 22,3 mg.

Масов спектър /M/e/ 406 /m⁺/304 /m-102/ 286 /m-102-18/.

ЯМР /CDCl₃, 300 MHz/ δ 4,37 /m, 1H/ 4,60 /m, 1H/ 5,34 /d от t, J = 2,5 Hz, 1H/ 5,41 /m, 1H/.

Получаване на 6α -12-/8 β -2-/S/-метил-бутирил оксид-2 β , 6'-диметил-1',2',3',5',6',7',8',8'-октахидронафтил-1/етил-4 β -хидроксид-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, IIIв (R'=CH₃)

Разтвор на 80,91 mg (0,2 mmol) от съединение IIIа (R'=CH₃) в 10 ml абсолютен етанол, в присъствие на същото тегло от 5% Pd върху CaCO₃, се хидрира при налягане 1 атмосфера докато се установи поглъщане на един мол-еквивалент водород. След това катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява до сух остатък (81 mg). След пречистване чрез препаративна тънкослойна хроматография, за да се отстрани малкото количество от странично тетрахидро съединение, се изолират 72 mg от 1,4-редукционен продукт IIIв (R'=CH₃).

Масов спектър /M/e/ 406/m⁺/ 304/m-102/ 286/304-H₂O/

ЯМР /CDCl₃, 300 MHz/ δ 4,38 /m, 1H/ 4,64 /m, 1H/ 5,28 /d от t, J = 3,5 Hz, 1H/ 5,48 /m, 1H/.

Получаване на 6α -12-/8 β -2-/S/-метил- α 5',6',7',8',8'-декахидронафтил-1/етил-4 β -хидроксид-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, IIIд (R'=CH₃)

Разтвор на 80,91 mg (0,2 mmol) от съединение IIIа (R'=CH₃) в 10 ml етилацетат се хидрира в присъствие на еквивалентно количество платинов оксид при налягане 1 атмосфера. Точно 2 мол-еквивалента водород се изразходват за 1 h. Катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се концентрира до сухо, като се получава масло. Цис и транс изомерите се разделят чрез препаративна тънкослойна хроматография върху плаки от силикагел (10% система от етилацетат-етер, откриване на зоните чрез напръскване с вода). Транс изомерът на IIIд (R'=CH₃) се появява като по-полярно петно в сравнение с цис изомера, като се изолират 60 mg.

Масспектър /M/e/ 408/m⁺/ 323/m-85/ 306/m-102/

ЯМР /CDCl₃/, 300 MHz / β 4,36/ /широк синглет, 1H/ 4,59 /m, 1H/ 5,19 /d от t, J = 2,5 Hz, 1H/.

Ферментационно получаване на съединение IIIг /R'=H/

А. Ферментация

Нативен изолат от *Penicillium citrinum*, NRRL 8082 се използва за приготвяне на дроз-

дево-малцов екстракт (ДМЕ) върху наклонен агар, който се инкубира в продължение на 2 седмици при 28°C.

Част /1/5/ от наклонения агар /MF-4870а/ се използва за инокулиране (заразяване) на всяка от петте широкогърли колби за посевка (250 ml), съдържащи 44 ml от KF посевна среда с CaCl₂. Те се инкубират в продължение на 3 дни при 28°C и 220 оборота/min. Част от порасналите спори (около 1,5 ml) се използва за инокулиране на всяка от 100-те колби с производствена (културална) среда (250 милилитрови, широкогърли колби), съдържащи 40 ml от LM производствената среда, без малцов екстракт. Тези производствени колби се инкубират в продължение на 4 дни при температура 25°C.

Друга група от колби с производствена (културална) среда (140 броя), всяка съдържаща 40 ml от LM производствената среда без модификация, се инокулират и се инкубират при същите условия, описани преди това. Хранителните среди от двете ферментации се събират.

При гореспоменатите ферментации използваните среди са:

Дрожево-малцов екстракт върху наклонен агар

Декстроза	4,0 g/l
Малцов екстракт	10,0 g/l
Дрождев екстракт	4,0 g/l
Агар	20,0 g/l
Дестилирана вода	до 1 l
pH	7,0
KF посевна среда с CaCl ₂	
CaCl ₂	10,0 g
Царевичен извлек	5,0 g
Доматена паста	40,0 g
Овесено брашно	10,0 g
Кристална глюкоза	10,0 g
Смес от микроелементи	10,0 ml
Дестилирана вода	1000,0 ml
pH	6,8
Смес от микроелементи	
FeSO ₄ ·7H ₂ O	1,0 g
MnSO ₄ ·4H ₂ O	1,0 g
CuCl ₂ ·2H ₂ O	25,0 mg
CaCl ₂	100,0 mg
H ₃ BO ₃	56,0 mg
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O	19,0 mg
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	200 mg
Дестилирана вода	1000 ml

LM производствена среда без малцов екстракт

Декстроза	20 g
Глицерин	20 ml
Ардамин рН	10 g
CoCl ₂ ·6H ₂ O	8 g
Полиглицол р 2000	0,25%
Дестилирана вода	1000 ml
рН	7,0

LM производствена среда без модификация

Декстроза	20 g
Глицерин	20 ml
Ардамин рН	10 g
Малцов екстракт	20 g
CoCl ₂ ·6H ₂ O	8 mg
Полиглицол р 2000	0,25%
Дестилирана вода	1000 ml
рН	7,0

Б. Изолиране

Събраната хранителна среда общо (10,3

l) се филтрува и мицелната маса се промива с

2,5 l дейонизирана вода. рН на събрания филтрат и на промивните течности се довежда до

4,0 с 1N солна киселина. Водният разтвор се

екстрахира със 7 l етилацетат и екстрактът се

реекстрахира с 3 x 2 l воден разтвор на натриева основа. Събраният екстракт от екстрахирането с натриева основа се обработва с 1N

солна киселина, за да достигне рН 3,8, след

което се екстрахира с 2 l, веднъж и втори път

с 1 l етилацетат. Събраният разтвор на етилацетат се суши над безводен натриев сулфат,

филтрува се и се концентрира до сухо.

Масленият остатък се разтваря в толуол и се

нагрява на обратен хладник 1 h. Толуоловият

разтвор се концентрира до сухо и остатъкът се

разтваря в 18 ml смес от норм.-хексан /толуол/ метанол /4/1/1 обемно съотношение/.

Разтворът се пропуска през колона от Sephadex

LH-20 с размери 30 mm (вътрешен диаметър)

x 40 cm, калибрирана със същата система от

разтворители. След елуиране с 300 ml разтворител се получава 10-милилитрова фракция,

която се концентрира до масло.

Високоэффективна течна хроматография (HPLC) върху колона ES Industries Chromega

R, с размери (9 mm x 50 cm), при използване

на смес от ацетонитрил/вода (60/40 обемно съотношение) като елуент, дава 45 mg дихидрокомпактин (съединение IIIг, R'=H), м.т.

392.2560 чрез масспектроскопия (изчислено за

C₂₃H₃₆O₅ - 392.2558).

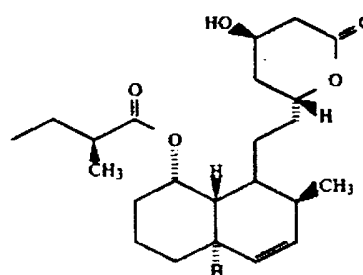
В калиев бромид главните инфрачервени максимуми, получени върху Fourier Transform - IR (FTIR, Nicolet, модел 7199), са при 1724, 1704, 1258, 1078 и 1070 cm⁻¹. От значение е максимумът при 3005 cm⁻¹ и липсата на максимум при 3030 cm⁻¹.

Спектър за ядрено-магнитен резонанс се получава в CDCl₃ (~ 1 mg/0,5 ml) върху Varian SC-300 свръхпроводим ЯМР-спектрометър. По-долу е дадено разпределението на пиковите (максимумите), дадено в ppm /β / по отношение на вътрешен индикатор - тетраметилсилан (TMC).

δ	Отнасяне
5,62 d,d,d /2,17, 4,5, 10,0/	H ₃ ' /d/
5,43 d /10/	H ₄ ' /c/
5,20 m	H ₈ '
4,63 m	H ₆
4,39 m	H ₄
2,75 d,d /17,5, 5,5/	
2,63 d,d,d /17,5, 4,0, 1,5/	3-CH ₂
2,39 m	
2,29 m	CH ₃ HCC=O
1,14 d	H _{4a} ' + H ₅ '
0,90 t	CH ₃ CHC=O
0,84 d	CH ₃ CH ₂
	CH ₃ CH ₂ '

d - дублет; m - мултиплет; t - триплет

Данните говорят за следната структура:



Получаване на съединения IVa-д

Исходните вещества, 8'α-хидроксисъединенията IVa-д (R'=CH₃), са описани в заявка за патент на САЩ сер.№ 118 049 и се получават от различни 8'-естери, описани от Monaghan и др. (IIIa, R'=CH₃), Albert Schonberg и др. (IIIг, R'=CH₃) и Patchett и др. (IIIб,в,д, R'=CH₃), като се нагряват с разтвор на литиев хидроокис продължително време. Пирано-

новият пръстен се отваря лесно, но остатъкът от страничната ацилова група не се влияе лесно. Трябва да се удължи нагряването и/или да се приложи налягане. Добре би повлияло и прилагането на инертна атмосфера.

Когато се получават съединенията IIIa-d ($R'=H$), осапунването на 8'-естерите е много по-лесно и завършва напълно за около 20 h.

8'-хидроксипродуктите се изолират чрез подкиселяване и екстрахиране с органични разтворители, при което се получава трихидроксикиселинната форма, в която пираноновиот пръстен е все още отворен. Тези трихидроксикиселини се релактонизират чрез нагряване на разтвор на киселината в подходящ органичен разтворител, като бензол или толуол, в апарат, позволяващ непрекъснато отделяне на образувалата се вода.

Съединението IVa ($R'=H$) е известно като ML-236A и е описано от Endo и др. в патент на САЩ № 3 983 140. В тяхната лактонна форма тези алкохоли са съединения с формули IVa-d в таблица I и се получават, както е описано по-долу.

Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-хидрокси-2'/S/,6'/R/-диметил 1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-они, IVa ($R'=CH_3$)

Смес от 8,0 g (19,78 mmol) МК-803 (IIIa, $R'=CH_3$) и 8,31 g (197,8 mmol) LiOH.H₂O в 600 ml вода се разбърква при нагряване с обратен хладник под атмосфера от азот в продължение на 56 h. Реакционната смес се охлажда до 0° и се обработва при разбъркване с 20 ml концентрирана солна киселина. Сместа се екстрахира с три порции от по 250 ml етер и събраните екстракти се промиват последователно с три порции от по 200 ml вода и след това с 200 ml наситена луга. След сушене върху магнезиев сулфат този органичен разтвор се филтрува и разтворителят се изпарява под вакуум, като се получава маслен остатък. Този остатък се разтваря в 200 ml толуол и се нагрява с обратен хладник в атмосфера от азот в продължение на 2 h, като това е съпроводено с непрекъснато отделяне на вода, за да се получи релактонизиране. След изпаряване на толуола и обработване на остатъка с хексан се получават 5,15 g (81%) от желаното съединение с формула IVa ($R'=CH_3$), във вид на бяло твърдо вещество, което не се нуждае от по-ната-

тъшно пречистване.

Аналитична проба се приготвя чрез рекристализация на част от горното вещество от бутилхлорид, като се получават бели кълстери: т.т. 128-131° /вакуум/; ЯМР /CDCl₃/ δ 0,87 /d,3,J = 7 Hz, CH₃/, 1,16 /d,3,J = 7 Hz, CH₃/, 2,64 /m, 2, пиран C₃H'S/, 4,27 /brn, 1, нафталин C₈H/, 4,37 /m, 1, пиран C₄H/, 4,71 /m, 1, пиран C₆H/, 5,56 /m, 1, нафталин C₃H/, 5,79 /dd, 1, J = 6,10 Hz, нафталин C₃H/, 6,03 /d, 1, J = 10 Hz, нафталин C₄H/; ИЧ /CHCl₃/ 3400 /OH/, 1725 /C=O/, 1240, 1120, 1080 cm⁻¹.

Елементен анализ:

Изчислено за C₁₉H₂₈O₄.0.1C₄H₉Cl С - 70,67; Н 8,84

Намерено: С 70,77; Н 8,75.

Алтернативно получаване на 6/R/-12-18'/S/-хидрокси-2'/S/,6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S/етил-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-он, IVa ($R'=CH_3$)

Суспензия от 188 mg (0,463 mmol) МК-803 (IIIa, $R'=CH_3$) в 5 ml (5 mmol) 1N воден разтвор на LiOH се разклаща в продължение на 12 h при температура 135°C в автоклав от неръждаема стомана с обем 30 ml. Охладената реакционна смес се подкиселява с 1M H₃PO₄ и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатният разтвор се суши (магнезиев сулфат), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в 20 ml толуол и се нагрява до температурата на обратния хладник 4 h в апарат на Dean Stark, за да се получи релактонизиране. След изпаряване на толуола се получава желаното съединение.

Получаване на алкохоли IVa ($R'=H$) и IVб, IVв, IVг и IVд ($R'=H$ или CH₃)

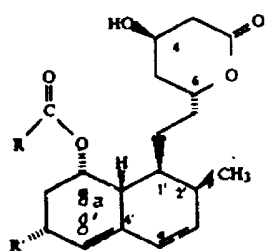
Като се следва по същество която и да е процедура, описана по-горе, но вместо IIIa ($R'=CH_3$) се използва еквивалентно количество естери IIIa ($R'=H$) или IIIб, IIIв, IIIг и IIIд ($R'=H$ или CH₃), се получават съответните алкохоли IVa ($R'=H$), IVб, IVв, IVд и IVг ($R'=H$ или CH₃).

Описание на изобретението

Сега е установено, че 8'-хидроксисъединенията със структура IV могат да се ацилират, като се получава нов клас 8-ацилоксисъединения със структура, определена от формули I и II и от по-долу дадените определения. Тези нови съединения не се образуват при ферментационните процеси, описани от Endo,

Monaghan, Alberts-Schonberg или Gullo. Те са инхибитори на холестериновия синтез "ин ви-во".

Абсолютната конфигурация на тези съединения е определена чрез дифракцията на рентгенови лъчи. Тези структури и тяхното стереохимично отнасяне са представени в таблица I. Цифровите означения в различните съединения, включително и в различните редове от полихидронафтилови структури, остават същите до края на описанието. Всеки от естерите съгласно изобретението Ia-д ($R'=CH_3$) съдържа седем или осем хирални центъра. Относителната и абсолютната конфигурация на тези асиметрични центрове е показана в таблица I. По-специално, за естер Ia ($R'=CH_3$) указанията за абсолютните конфигурации са 4/R/, 6/R/, 1'/S/, 2'/S/, 6'/R/, 8'/S/ и 8a'/R/ (виж R. S. Cahn, C. Ingold и V. Prelog, Angew. Chem. Int. Ed., 5, 385 /1966/).

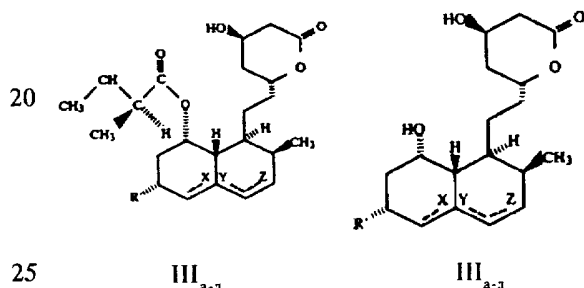
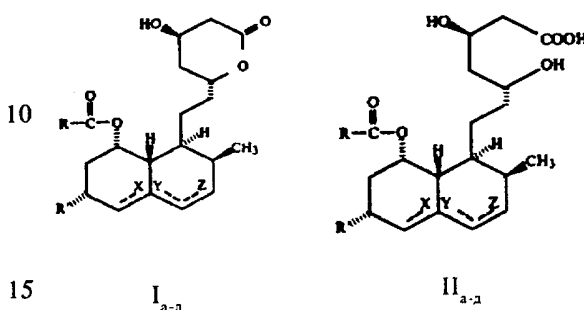


Ia ($R'=CH_3$)

Както е показано във формули Ia-д, всички тези съединения имат едно и също пространствено ориентиране на групи или всеки хирален въглероден атом и следователно, принадлежат към едни и същи стереохимични редове. R-S обозначението за всеки център може да не е идентично с това, намерено за естера Ia ($R'=CH_3$), поради подробности в правилата на подреждане (последователност), използвани за определяне на това обозначение. В двата естера Ig и Id, които имат допълнителен хирален въглероден атом, който не фигурира в естера Ia, водородният атом при 4a' е в α ориентация, както е показано в таблица I, давайки транс пръстенно съединение.

Таблица I

Съединенията съгласно изобретението и техните стереотнасяния



Сtereохимия на хидронафтиловите редове (групи)

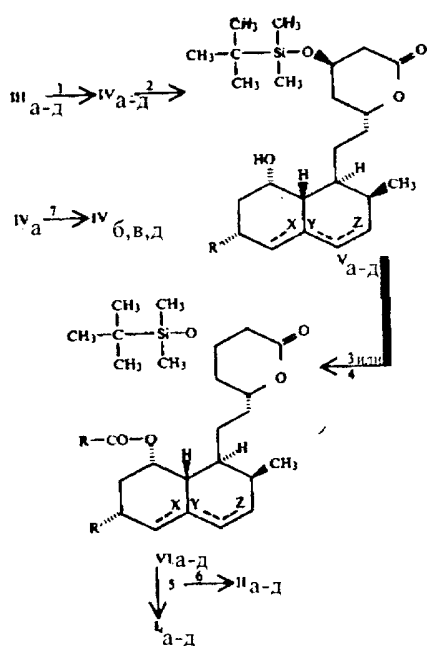
Редове (групи)	Налични двойни връзки	Структура
35	X и Z	
40	X	
	Y	
45	Z	
50	няма	

Съединенията съгласно изобретението са полезни като антихиперхолестеролемични агенти за лечение на атеросклероза, хиперлипемия и други подобни заболявания при хората. Те могат да се прилагат орално или парентерално под формата на капсули, таблетки, инжекции или други подобни. Обикновено се предпочитат оралното приложение. Дозите могат да варират в зависимост от възрастта, остротата на заболяването, телесното тегло и други условия, но дневната доза за възрастни е в границите от около 2 mg до 2000 mg (за предпочитане от 10 до 100 mg) и се разпределя на три или четири единични дози. При необходимост се предпочитат прилагането на по-високи дози.

Съединенията съгласно изобретението имат също и фунгицидна активност. Така например, те могат да се използват за контролиране на щамове от вида *Penicillium*, като *Aspergillus niger*, вида *Cla dosporium*, *Cochliobolus miyabeanus* и *Helminthosporium cynodnotis*. За това приложение те се смесват с подходящи формулиращи агенти, пудри, емулгатори или разтворители, такива като етанол и се разпръскват или се разпращават върху растенията, които подлежат на защита.

Получаването на съединенията съгласно изобретението е показано в технологична схема А.

Технологична схема А



X, Y, Z, R и R' са определени, както е дадено в описанието, а означенията а-д съответстват на тези, дадени в таблица I.

Реакции:

/1/ Литиев хидроокис, нагриване, подкиселяване и лактонизиране.

/2/ Трет.-бутилдиметилхлорсилан и имидазол в диметилформаид при температура на околната среда и в инертна атмосфера.

/3/ Обработване с RCOCl и 4-диметиламинопиридин в разтвор на пиридин, за предпочитане под инертна атмосфера.

/4/ Обработване с RCOOH и N,N'-дициклохексилкарбодиимид и 4-пиридинопиридин в дихлорметан, за предпочитане под инертна атмосфера.

/5/ Три еквивалента тетрабутиламониев флуорид и четири еквивалентна оцетна киселина за еквивалент естер в тетраhydroфуран, за предпочитане в инертна атмосфера.

/6/ Воден разтвор на основа, следвано от внимателно подкиселяване с разредена киселина.

/7/ Виж реакциите и реагентите, както и технологичната схема за синтез на IIIб, в, д.

В новия метод съгласно изобретението 4-хидроксигрупата в пираноновия пръстен на алкохолите IVa-d първоначално е защитена с трет.-бутилдиметилсилилова група чрез реакция с трет.-бутилдиметилхлорсилан, в инертна атмосфера, при температура на околната среда, в присъствие на киселинен акцептор, като имидазол, при което се получават защитени алкохоли Vа-д. Хидроксигрупата на 8-мо място в полихидронафтиловия пръстен след това се ацилира по един от двата начина. Първият начин включва обработване с киселинен хлорид на желаната ацилова група в пиридин и в присъствие на 4-диметиламинопиридин като катализатор. Вторият начин включва обработване на 8'-полихидронафтола със свободна киселина на желаната ацилова група и карбодиимид, като N,N-дициклохексилкарбодиимид, с 4-пиридинопиридин като катализатор в дихлорметан. Този начин на работа дава защитени естери VIa-d. След това се отстранява защитната силилна група от хидроксигрупата на 4-то място в пираноновия пръстен, като се използват три еквивалента тетрабутиламониев флуорид и четири еквивалента оцетна киселина за еквива-

ните съединения Ia-д. Съотношението между реагентите в последната реакция е критично за добива от метода и за чистотата на продуктите.

Ациловите групи, присъединени по такъв начин към 8'-хидроксигрупата, са такива, в които R в Ia-д е:

1/ C_{1-10} права или разклонена алкилова верига, с изключение на /S/-2-бутил;

2/ C_{3-10} циклоалкил,

3/ C_{2-10} алкенил,

4/ C_{1-10} алкил, заместен с CF_3 ,

5/ фенил,

6/ халофенил, като хало означава хлор, бром, флуор или йод,

7/ фенил- C_{1-3} алкил,

8/ заместен фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е хало, като флуор, хлор, бром или йод, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси.

Предпочита се R' да означава CH_3 .

Предпочитани значения за R са: C_{2-5} правоверижан алкил, C_{3-10} разклонена алкилова верига, с изключение на /S/-2-бутил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} алкенил, в който ненаситената връзка не е спрегната с карбонилната група и по-специално C_{3-10} разклонена алкилова верига, с изключение на /S/-2-бутил.

Предпочитани съединения са тези, в които R е 1,1-диетилпропил или 1-етил-1-метилпропил. И особено предпочитани са тези съединения, в които никой от X, Y или Z не означава двойна връзка.

Съединенията Ia-д могат да се хидролизират с основи, като натриева основа, за да се получат соли, каквато е натриевата сол на съединения IIa-д. Използването на основи с други фармацевтично приемливи катиони дава соли на тези катиони. Внимателно подкиселяване на солите води до получаване на хидрокси киселини IIa-д, които се превръщат в съединения Ia-д при кисело pH. Обработването на съединения Ia-д в присъствие на алкален или кисел катализатор с метанол, етанол, пропанол или с бутанол, или с фенил-, диметиламино-, или ацетиламино-алканол, води до получаване на съответните естери на съединения IIa-e, които също представляват част от това изобретение.

Фармацевтично приемливите соли съгласно изобретението включват тези соли, образувани от катиони, като натриев, калиев, алуминиев, калциев, литиев, магнезиев, цин-

ков и тетраметиламониев, както и соли, образувани от амини, като амоняк, етилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилетилендиамин, хлорпрокаин, диетаноламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, 1-р-хлорбензил-2-пиролдин-1'-ил-метилбензимидазол, диетиламин, пиперазин и три/хидроксиметил/аминометан.

Пример 1. 6/R/-12-/8'/S/-2'',2''-диметилпропаноилокси-2'/S/,6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил-4/R/-хидроксид-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он

Етап А: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-хидроксид-2'/S/-6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил-4/R/-диметил-трет.-бутилсилилокси/-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он Va ($R'=CH_3$)

Смес от алкохола IVa ($R'=CH_3$) (18,3 g, 57,1 mmol), 21,5 g (142,8 mmol) трет.-бутилдиметилхлорсилан и 19,4 g (285,6 mmol) имидазол в 200 ml N,N-диметилформамид се разбърква при 20°C, под атмосфера от азот, в продължение на 18 h. След това реакционната смес се разрежда с 1500 ml етер и се промива последователно с вода, 2% воден разтвор на солна киселина, вода и с наситен натриев бикарбонат. Етерният разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и обемът му се редуцира до 1 l. След като се добавят 600 ml хексан, обемът се редуцира отново до 600 ml на парна баня. Продуктът кристализира при стайна температура; след изолиране и сушене на въздух се получават 13,7 g бяло меко вещество. Матерните разтвори се редуцират до 250 ml и се изолира втора порция кристали, след като разтворът е престоял при 0°C в продължение на една нощ. Общият добив е 17,13 g (69%) от горното съединение, което се получава във вид на бяло меко вещество: т.т. 142-144°C (вакуум); ЯМР / $CDCl_3$ / δ 0,10 /S, 6, / $CH_3/2Si$ /, 0,90 /S, 9, / $CH_3/3C Si$ /, 1,19 /d, 3, J = 7 Hz, $CH_3/$, 2,58 /d, 2, J = 4 Hz, пиран $C_3H'S/$, 4,3 /m, 2, пиран C_4H и нафталин $C_6H/$ 4,70 /m, 1, пиран $C_6H/$, 5,57 /m, 1, нафталин $C_5H/$, 5,58 /dd, 1, J = 6,10 Hz, нафталин $C_3H/$, 6,03 /d, 1, J = 10 Hz нафталин $C_4H/$.

Елементен анализ: Изчислено за $C_{25}H_{42}O_4$: C=69,08 H=9,74

Намерено: C=69,46 H=9,83

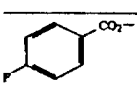
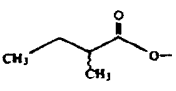
Етап Б: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-2'',2''-диметилпропаноилокси-2'/S/,6'/R/-ди-

метил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил-4/R/-диметил-трет.-бутилсилил-оксид/-3,4,5,6-тетраhydro-2H-пиран-2-он, VIa (R'=CH₃)

Разтвор на 6,0 g (13,8 mmol) от алкохол Va (R'=CH₃) от етап А и 200 mg 4-диметиламинопиридин в 50 ml пиридин се охлажда до 0°C под атмосфера от азот. Към този разтвор при разбъркване се прибавят 6,8 ml (6,65 g, 55,2 mmol) пивалоилхлорид, в продължение на 15 min. Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 1 h и след това при 20°C - 4 дни. Реакционната смес се разрежда със 750 ml етер и се промива с 2% воден разтвор на солна киселина, докато промивната течност стане кисела, след което се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат. След сушене над магнезиев сулфат разтворът се филтрува и се изпарява, като се получават 7,81 g от горното съединение под формата на светлооранжево масло: ЯМР /CDCl₃/ δ 0,09 /s, 6/CH₃/₂Si/, 0,88 /s, 9/CH₃/₃CSi/, 1,28 /s, 9, /CH₃/₃CCO₂-, 2,57 /d, 2, J = 4 Hz, пиран C₃H'S/, 4,32 /m, 1, пиран C₄H/, 4,63 /m, 1, пиран C₆H/, 5,34 /m, 1, нафталин C₈H/, 5,54 /m, 1, нафталин C₅H/, 5,78 /dd, 1, J = 6, 10 Hz, нафталин C₃H/, 6,03 /d, 1, J = 10 Hz, нафталин C₄H/.

Като се следва процедурата, описана в пример 1, етап Б, но се замести използваният там пивалоилхлорид с еквимолекулно количество киселинен хлорид с формула R-COCl, дадена в таблица II, се получават естерите със структура VIa (R'=CH₃), също дадена в таблица II.

Таблица II

	ЯМР /CDCl ₃ , δ /
	7,10 /t,2,J=8 Hz, p-FPh- 8,03 /dd,2,J=5,8 H, p-FPh-/
CH ₃ CO ₂ -	2,02 /s,3,CH ₃ CO ₂ -/
	1,19 /d,J=7 Hz, -CH ₃ естер/ 1,21 /d,J=7 Hz, -CH ₃ естер/ общо 3H
/CH ₃ / ₂ CHCH ₂ CO ₂ -	0,83 /d,6,J=6 Hz, / CH ₃ / ₂ CH-/
/CH ₃ / ₂ CHCO ₂ -	1,13 /d,6,J=6 Hz/CH ₃ / ₂ CH/

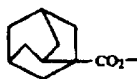
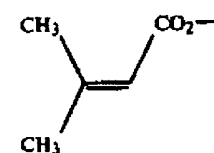
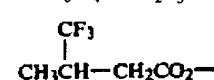
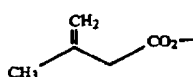
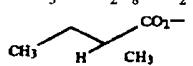
CH₃/CH₂/₃CO₂-

0,95 /t,3,J=7 Hz,

CH₃-/CH₂/₃-

1,60-2,08 /m, 15,

адамантил/

CH₃/CH₂/₆CO -C₆H₁₁CO₂-CH₂=CH-CO₂-CF₃/CH₂/₂CO₂-C₆H₅CO₂-4-ClC₆H₄CO₂-2,4-F₂C₆H₃CO₂-C₆H₅/CH₂/₃CO₂-4-FC₆H₄CH₂CO₂-2,4-F₂C₆H₃CH₂CO₂-4-ClC₆H₄CH₂CO₂-4-FC₆H₄/CH₂/₃CO₂-CH₃/CH₂/₈CO₂-

Етап В: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-2'',2''-диметилпропаноилокси-2'/S/,6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетраhydro-2H-пиран-2-он, Ia (R'=CH₃)

Към разтвор на 10,0 g (31,7 mmol) Bu₄N⁺F⁻·3H₂O и 2,4 ml (2,5 g, 42,3 mmol) оцетна киселина в 50 ml тетраhydroфуран се прибавят 7,81 g (13,8 mmol) силилов етер VIa (R'=CH₃) от етап Б в 50 ml тетраhydroфуран. Тази смес се разбърква при температура 20°C, под атмосфера от азот, в продължение на 18 h. Реакционната смес се разрежда със 700 ml етер и се промива последователно с 2% воден разтвор на солна киселина, вода и с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният разтвор се суши над магнезиев сулфат и се филтрува. След като се изпари разтворителят, остават 6,45 g мръсно бяло

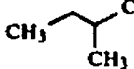
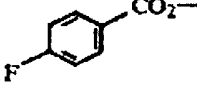
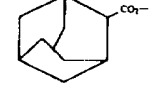
твърдо вещество. Това вещество кристализира от 100 ml бутилхлорид и изолираните кристали се сушат при 35°C (0,01 mm, в продължение на 1 h, като се получават 4,0 g /72%/) от горното съединение, под формата на почти бели иглести кристали: т.т. 167,5°-170,5°C (вакуум); ЯМР /CDCl₃/ δ 0,88 /d,3,J=7 Hz, CH₃/, 1,08 /d,3,J=7 Hz, CH₃/, 1,19 /s,9,/CH₃/, 2,67 /d,2,J=4 H, пиран C₃H, S/, 4,39 /m, 1, пиран C₄H/, 4,65 /m, 1, пиран C₆H/, 5,36 /m, 1, нафталин C₈H/, 5,55 /m, 1, нафталин C₃H/, 5,8 /dd, 1, J=6, 10 Hz, нафталин C₃H/, 6,04 /d,1,J=10 Hz, нафталин C₄H/; HPLC /4,6 mmx 25 cm Partisil 10PAC, 10% изопропанол/хексан, 4 мл/мин/ време на задържане 4,4 мин.

Елементен анализ: Изчислено за C₂₄H₃₆O₅: C-71,25; H-8,97

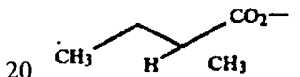
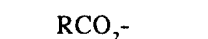
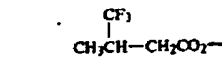
Намерено: C-71,40; H-8,93

Като се работи аналогично на пример 1, етап В, но се замести използваният там 2,2-диметилпропаноилокси-силилов естер, съединение VIa (R'=CH₃), с еквимолекулно количество от други естери със структура VIa (R'=CH₃), дадени в таблица II, се получават естери със структура Ia (R'=CH₃), показани в таблица III.

Таблица III

RCO ₂ -	формула	т.т. (°C)
	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	139-148
	C ₂₆ H ₃₁ O ₅	119,5-120,5 (вакуум)
/CH ₃ / ₂ CHCH ₂ CO ₂ -	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	126-128
/CH ₃ / ₂ CHCO ₂ -	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	144-147
CH ₃ /CH ₂ / ₃ CO ₂ -	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	
CH ₃ CO ₂ -	C ₂₁ H ₃₀ O ₅ ·0.1G ₄ H ₉	153-156 (вакуум)
	C ₃₀ H ₄₂ D ₅ ·0.05C ₆ H ₁₂	155-158
CH ₃ /CH ₂ / ₆ CO ₂ -		
C ₆ H ₁₁ CO ₂ -		
CH ₂ =CH-CO ₂ -		
CF ₃ /CH ₂ / ₂ CO ₂ -		
C ₆ H ₅ CO ₂ -		

4-ClC₆H₄CO₂-
2,4-F₂C₆H₃CO₂-
C₆H₅/CH₂/₃CO₂-
4-FC₆H₄CH₂CO₂-
5 2,4-F₂C₆H₃CH₂CO₂-
4-ClC₆H₄CH₂CO₂-
4-FC₆H₄/CH₂/₃CO₂-



Пример 2. 6/R/-12-/8'/S/-фенилацетокси-2'/S',6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил1-4/R/-хидроксидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-он

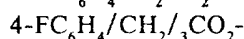
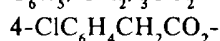
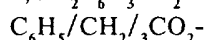
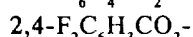
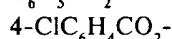
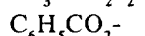
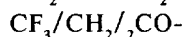
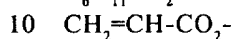
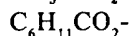
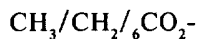
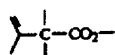
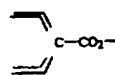
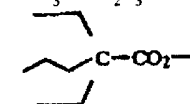
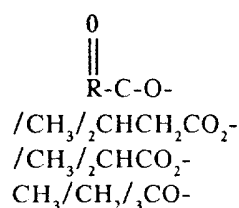
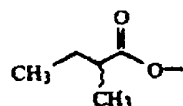
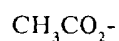
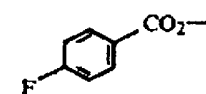
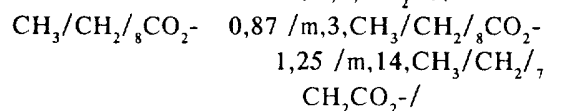
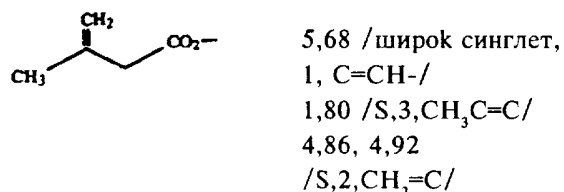
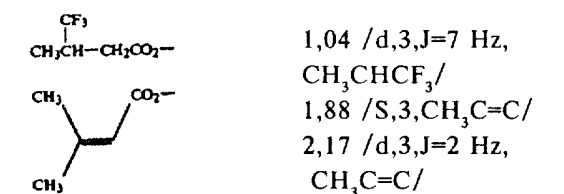
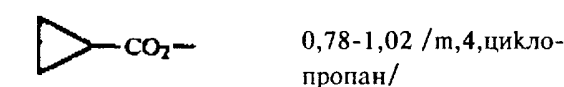
Етап А: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-фенилацетокси-2'/S',6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил1-4/R/-диметил-трет.-бутилсилилокси-/3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-он, VIa (R'=CH₃)

Разтвор на 434 mg (1,0 mmol) от алкохол Va (R'=CH₃) от пример 1, етап А, 204 mg (1,5 mmol) фенилоцетна киселина и 309 mg (1,5 mmol) N,N'-дициклохексилкарбодиимид в 10 ml дихлорметан се обработва с 22 mg (0,15 mmol) 4-пиролдинпиридин и се разбърква при 20°C под атмосфера от азот. След 3 дни разтворителят се отделя с вакуум и остатъкът се суспендира в 25 ml етер, след което се филтрува. След като се изпари филтратът, се получава вискозно масло, което се хроматографира върху колона от силикагел с размери 3 x 15 cm, като порите на силикагела са в границите 230-400 меша. Елуирането е (атмосферно налягане) с етер/хексан (1:1, об./об.), като се получават 460 mg (83%) от горното съединение под формата на вискозно масло: ЯМР /CDCl₃/ δ 0,10 /S,6,/CH₃/₂Si/, 0,90 /S,9,/CH₃/₃CSi/, 3,58 /S,2,PhCH₂-/, 5,34 /m,1, нафталин C₈H/, 7,30 /S,5,Ph/.

Като се работи, както е описано в пример 2, етап А, но се замести използваната там фенилоцетна киселина с еквимолекулно количество от органични киселини с формула R-COOH, дадени в таблица IV, се получават естери със структура VIa (R'=CH₃), също представени в таблица IV.

Таблица IV

R-C-O- O	ЯМР /CDCl ₃ , δ)
-------------------	------------------------------

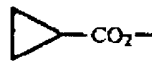
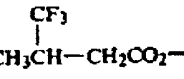
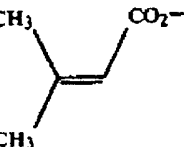
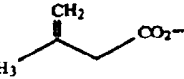


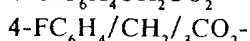
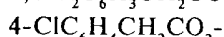
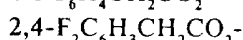
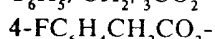
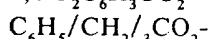
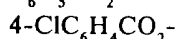
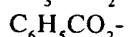
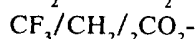
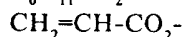
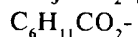
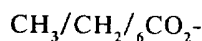
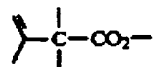
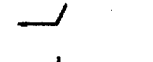
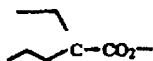
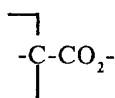
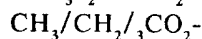
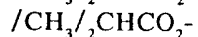
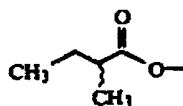
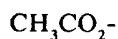
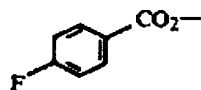
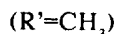
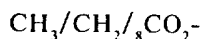
Етап Б: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-фенилацетокси-2'/S/,6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S//етил-1-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, Ia (R'=CH₃)

Като се следва процедурата, описана в пример 1, етап В, но вместо пропаноилокси съединението се използва еквимоларно количество от фенилацетокси съединението, получено в пример 2, етап А, се получава горното съединение, т.т. 109-112°C.

Като се използват други естери, VIa (R'=CH₃), описани в пример 2, етап А, (таблица IV) и се работи както в пример 2, етап Б, се получават естери със структура Ia (R'=CH₃), дадени в таблица V.

Таблица V

RCO ₂	формула	т.т. (°C)
40 	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	116-119
45 	C ₂₄ H ₃₃ F ₃ O ₅	110-113
	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	113-118
50 	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	116-119



Пример 3. 6/R/-12-/8'/S/-2''-етил-2''-метилбутирилокси-2'/S/-6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он

Етап А: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-2-етил-2-метилбутирилокси-2'/S/-6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a/R/-хексахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/-диметил-трет.-бутилсилилокси/-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он VIa

- 3,0 g 2-етил-2-метилбутирил хлорид (20 mmol) се прибавят при разбъркване с магнитна бъркалка, към разтвор на 2,17 g (5 mmol) от алкохол Va ($\text{R}'=\text{CH}_3$) и 74 mg 4-пиридинопиридин в 20 ml пиридин. Тази реакционна смес се разбърква при 100°C под атмосфера от азот, в продължение на 9 h. Реакционната смес се разрежда с 500 ml етер и се промива с 1N солна киселина, докато промивните разтвори станат кисели, след което се промива с луга (3 x 50 ml). Разтворът се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява, като се получават 4,2 g кафяво масло. Това масло се хроматографира върху колона от силикагел (230-400 меша) с размери 6 x 15 cm. Елуирането (при атмосферно налягане) се провежда с етер/хексан (1:1, об./об.) и се получават 2,6 g (95%) от горното съединение под формата на жълто вискозно масло: ЯМР / CDCl_3 / δ 0,08 /s, 6, / $\text{CH}_3/_2\text{Si}$ /, 0,9 /s, 9, / $\text{CH}_3/_3\text{Si}$ /, 2,57 /d, 2, J=4 Hz пиран $\text{C}_3\text{H}'\text{S}$ /, 4,30 /m, 1, пиран C_4H /, 4,63 /m, 1, пиран C_6H /, 5,42 /m, 1, нафталин C_8H /, 5,53 /m, 1, нафталин C_5H /, 5,78 /dd, 1, J=6 Hz, 10 Hz, нафталин C_3H /, 6,03 /d, 1, J=10 Hz, нафталин C_4H /.

Като се работи аналогично на процедурата, описана в пример 3, етап А, но се замести 2-етил-2-метилбутирилхлорида с еквимолекулно количество киселинен хлорид с формула $\text{R}-\text{COCl}$, дадена в таблица VI, се получават естерите със структура VIa ($\text{R}'=\text{CH}_3$), също дадени там.

Таблица VI

	RCO_2	ЯМР / CDCl_3 , δ /
35		0,87 /m, 9, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ / $\text{CH}_3\text{CH}_2/_2\text{CCO}_2$ /
40		0,78 /t, 9, J=Hz, / $\text{CH}_3\text{CH}_2/_3\text{CCO}_2$ / 1,48 /q, 6, J=7 Hz, / $\text{CH}_3\text{CH}_2/_3\text{CCO}_2$ /
45		1,28 /s, 6, / $\text{CH}_3/_2\text{CCO}_2$ / 2,20 /s, 3, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$ / 3,86 /m, 2, $\text{CH}_2=\text{C}$ /
50		1,12 /s, 6, / $\text{CH}_3/_2\text{CCO}_2$ / 0,83 /t, 3, / $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CCO}_2$ /

Етап Б. Получаване на 6/R/-12/8'/S/-2''-етил-2''-метилбутирилокси-2'/S/-6'/R/-диметил-1',2',6',7',8',8'a-/R/-хексахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он

Работи се аналогично на процедурата, описана в пример 1, етап В или пример 2, етап Б, но като изходно вещество се използва силилов етер, получен съгласно пример 3, етап А и се получава горното съединение с т.т. 111-113°C. /C₂₆H₄₀O₅/

По подобен начин се получават естерите със структура Ia, описани в таблица VII, като се използват като изходни вещества други естери, VIa (R'=CH₃), дадени в таблица VI.

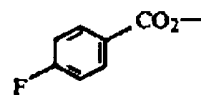
Таблица VII

ROC ₂ -	формула	т.т. (°C)
	C ₂₈ H ₄₄ O ₅	81-83
	C ₂₇ H ₄₂ O ₅	129-132
	C ₂₆ H ₃₈ O ₅	75-78
	C ₂₅ H ₃₈ O ₅	135-138

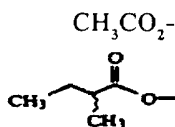
Като се следва начинът на работа в пример 1, етап А и след това етапи Б и В, също от пример 1 или пример 2, или 3, етапи А и Б, но вместо диол със структура IVa (R'=CH₃) в пример 1, етап А, се използват съответните диоли със структура IVa (R'=H) или IVб,в,г или д (R'=H или CH₃), се получават последователно силилови естери със структури Va (R'=H) или Vб,в,г и д (R'=H или CH₃), естерите със структура VIa (R'=H) или VIб,в,г и д (R'=H, или CH₃) и новите естери със структури Ia (R'=H) или Ib,в,г и д (R'=H или CH₃) съгласно технологична схема А, в която



на 8'-алканоиловата група е:

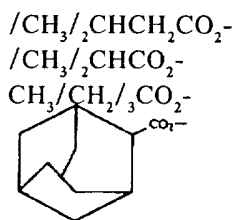


4-ClC₆H₄CO₂-



2,4-F₂C₆H₃CO₂-

C₆H₅/CH₂/CO₂-



4-FC₆H₄CH₂CO₂-
2,4-F₂C₆H₃CH₂CO₂-
4-ClC₆H₄CH₂CO₂-

4-FC₆H₄/CH₂/CO₂-

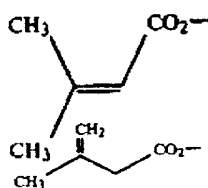
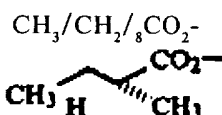
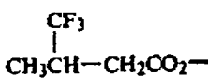
CH₃/CH₂/CO₂-

C₆H₁₁CO₂-

CH₂=CH-CO₂-

CF₃/CH₂/CO₂-

C₆H₅CO₂-



Пример 4. Получаване на 6/R/-{2-18/S//2''-етил-2''-метилбутирилокси-2'/S/-6'/S/-диметил-1',2',3',4',4'a/S/-5',6',7',8',8'a/S/-декахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, Id (R'=CH₃)

Етап А: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-хидрокси-2'/S/-6'/S/-диметил-1',2',3',4',4'a/S/-

етил-4/R/хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, IVд ($R'=CH_3$)

Разтвор на 2 g (6,2 mmol) от алкохол IVа ($R'=CH_3$) в 100 ml етилацетат се хидрира в присъствие на платинов окис (1 g) при налягане 40 либри, докато се установи поглъщане на два мол-еквивалента водород. Катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява до сухо, като се получава бяло твърдо вещество (1,9 g), което се хроматографира върху колона от силикагел (230-400 меша) с размери 6 x 20 cm. Елуирането (при атмосферно налягане) се провежда с ацетон/метиленхлорид (3:7, об./об.), като се получава 1,0 g (50%) от горното съединение във вид на безцветно твърдо вещество.

Аналитичната проба се приготвя чрез прекристализация на порция от веществото от хлороформ, като се получава бяло меко вещество: т.т. 166-8°C.

Етап Б: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-хидрокси-2'/S/6'/S/-диметил-1',2',3',4',4'a/S/5',6',7',8',8'a/S/-декахидронафтил-1'/S/етил-4/R/-диметил-трет.-бутилсилилокси/3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, Vд ($R'=CH_3$)

Разтвор на алкохол IVд ($R'=CH_3$) (1,0 g, 3,1 mmol), имидазол (1,05 g, 15,4 mmol) и трет.-бутилдиметилхлорсилан (1,16 g, 7,7 mmol) в 20 ml N,N-диметилформамид се разбърква при температура 20°C, под атмосфера от азот, в продължение на 18 h. Реакционният разтвор се разрежда с 200 ml етер и се промива последователно с вода, 2%-ен воден разтвор на солна киселина и с луга. Етерният разтвор се суши над магнезиев сулфат и се изпарява, като се получава бяло твърдо вещество (1,8 g), което се хроматографира върху колона от силициев двуокис (230-400 меша) с размери 6 x 20 cm. Елуирането се извършва при атмосферно налягане с ацетон/метиленхлорид (1:19, об./об.) и се получава 1,0 g (74%) от горното съединение във вид на бяло твърдо вещество: т.т. 136-138°C.

Етап В: Получаване на 6/R/-{218'/S//2''-етил-2''-метилбутирилокси/-2'/S/6'/S/-диметил-1',2',3',4',4'a/S/5',6',7',8',8'a/S/-декахидронафтил-1'/S/етил}-4/R/-диметил-трет.-бутилсилилокси/-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, VIд ($R'=CH_3$)

В пример 3, етап А се замества алкохолът Va ($R'=CH_3$) с еквимоларно количество от

алкохол Vд ($R'=CH_3$), след което се прилага процедурата от етап А в този пример и се получава съответното количество от горното съединение, VIд ($R'=CH_3$), във вид на жълто масло. ЯМР /CDCl₃/ δ 0,08 /S,6./CH₃/₂Si/, 0,90 /S,9./CH₃/₃/CSi/, 1,13 /S,6./CH₃/₂CO₂/, 2,63 /m,2, пиран C₃H'S/, 4,33 /m,1, пиран C₄H/, 4,60 /m,1, пиран C₆H/, 5,23 /m,1, нафталин C₈H/.

Етап Г: Получаване на 6/R/-{2-18'/S//2''-етил-2''-метилбутирилокси/-2'/S/6'/S/-диметил-1',2',3',4',4'a/S/5',6',7',8',8'a/S/-декахидронафтил-1'/S/етил}-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, Id ($R'=CH_3$)

С еквимоларно количество силилов етер, VIд ($R'=CH_3$), получен съгласно пример 4, етап В, се замества силиловият етер в етап В на пример 1 и се следва процедурата на етап В от пример 1, при което се получава съответното количество от горното съединение във вид на твърдо вещество.

Аналитична проба се приготвя чрез прекристализация на веществото от хексан, при което се получават бели иглести кристали: т.т. 146-147°C.

Като се работи аналогично на процедурите, описани в пример 4 и се премине през всички етапи от А до Г, но се замести диолът със структура IVа ($R'=CH_3$) в етап А с еквимолекулно количество от диол със структура IVа ($R'=H$), се получават последователно съединенията: IVд ($R'=H$) в етап А; Vд ($R'=H$) в етап Б; VIд ($R'=H$) в етап В; и Id ($R'=H$) в етап Г.

Пример 5. 6/R/-{2-18'/S/-2''-етил-2''-метилбутирилокси/-2'/S/6'/R/-диметил-1',2',3',4',6',7',8'a/S/-октахидронафтил-1'/S/етил}-4/R/-хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, Ib ($R'=CH_3$)

Етап А: Получаване на 6/R/-12-/8'/S/-хидрокси-2'/S/6'/R/-диметил-1',2',3',4',6',7',8'a/S/-октахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/хидрокси-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-пиран-2-он, (IV б), ($R'=CH_3$)

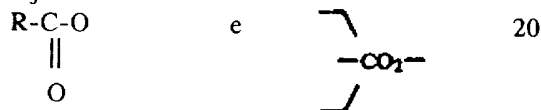
Следва се, по същество, процедурата, описана за получаване на изходното вещество IVа ($R'=CH_3$) чрез хидролиза на МК-803 при нагряване с обратен хладник, заедно с воден разтвор на LiOH.H₂O в продължение на 56 h, като тук се замества МК-803 с еквимолекулно количество от съединение IIIб ($R'=CH_3$) и се получава в сравним добив горното съединение,

IVб ($R'=CH_3$), т.т. 136-139°C.

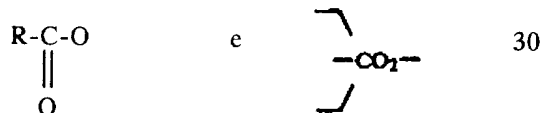
Като се използва начинът на работа, даден в пример 4, етапи Б, В и Г, но се замести съединение IVд ($R'=CH_3$) в етап Б с еквимолно количество от съединение IVб ($R'=CH_3$), получено в етап А на този пример, се получават със сравними добиви по отношение на тези, дадени в пример 4, следните съединения:

Етап Б: 6/R/-12-/8'/S/-хидрокси-2'/S/6'/R/-диметил-1',2',3',4',6',7',8'a/S/-октахидронафтил-1'/S/-етил-4/R/-диметил-трет-бутилсилокси/-3,4,5,6-тетраhydro-2H-пиран-2-он, Vб ($R'=CH_3$), т.т. 140-142°C.

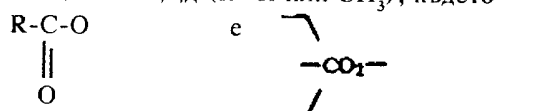
Етап В: 6/R/-{2-1/8'/S/-2''-етил-2''-метилбутирилокси/-2'/S/6'/R/-диметил-1',2',3',4',6',7',8'a/S/-октахидронафтил-1'/S/1етил-4/R/-диметил-трет-бутилсилокси/-3,4,5,6-тетраhydro-2H-пиран-2-он VIб ($R'=CH_3$), в която



Етап Г: 6/R/-{2-18'/S/2''-етил-2''-метилбутирилокси/-2'/S/6'/R/-диметил-1',2',3',4',6',7',8'a/S/-октахидронафтил-1'/S/1етил-4/R/хидрокси-3,4,5,6-тетраhydro-2H-пиран-2-он, Iб ($R'=CH_3$), т.т. 129-131°C, в която



Като се работи, по същество, както е описано в пример 5, но се използват като изходни вещество съединения: IIIб ($R'=H$) или IIIв, IIIг или IIIд ($R'=H$ или CH_3), вместо съединение IIIб ($R'=CH_3$), се получават поред съединенията: IVб ($R'=H$) или IVв,г,д ($R'=H$ или CH_3), Vб ($R'=H$) или Vв,г,д ($R'=H$ или CH_3), VIб ($R'=H$) или VIв,г,д ($R'=H$ или CH_3), и Iб ($R'=H$) или Iв,г,д ($R'=H$ или CH_3), където

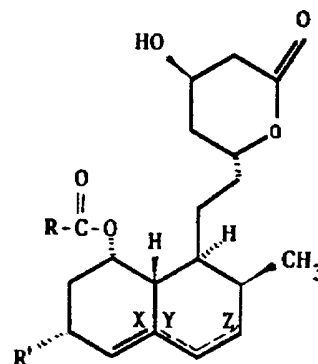


Пример 6. Обичайните формулировки за напълване на твърди желатинови капсули, нулев размер, включват 3.125, 6.25, 12.5 или 50 mg от едно от новите съединения съгласно изобретението, като продуктите, получени съгласно пример 3, етап Б, пример 1, етап В или пример 2, етап Б, заедно с необходимото количество фино смляна лактоза, за да се получи

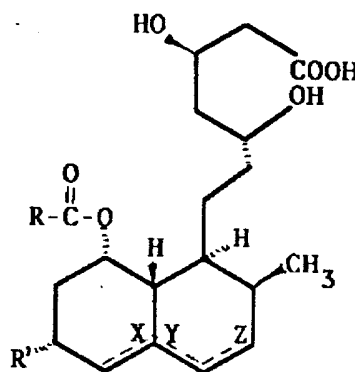
общо съдържание на капсулата около 580-590 mg.

Патентни претенции

1. Антихиперхолестеринемични съединения с обща формула



в която R' е H или CH_3 ; R е 1,1-диметилпропил, C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} алкенил, C_{1-10} алкил, заместен с CF_3 , фенил, халогенофенил, фенил- C_{1-3} алкил, заместен с фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е халогено, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; пунктираните линии при X, Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z, или X, Y или Z фигурират самостоятелно; или съответната дихидрокси киселина с формула



или фармацевтично приемлива сол на тази киселина, неин C_{1-4} алкилов естер или C_{1-4} алкилов естер на киселината, заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино.

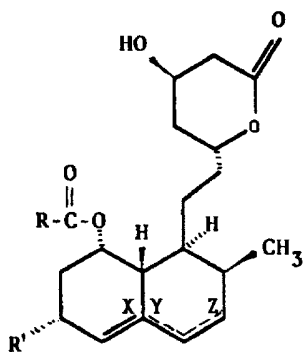
2. Антихиперхолестеринемично съединение съгласно претенция 1, в което R' е CH_3 .

3. Антихиперхолестеринемично съединение съгласно претенция 1, в което R е 1,1-диметилпропил.

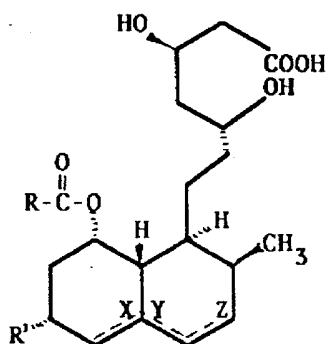
4. Антихиперхолестеринемично съединение съгласно претенция 2, в което R е 1,1-диметилпропил.

5. Антихиперхолестеринемично съединение съгласно претенция 1, в което, X, Y и Z са наситени връзки.

6. Фармацевтичен антихиперхолестеринемичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтичен носител и антихиперхолестеринемично ефективно количество от съединение със структурна формула



в която R' е H или CH₃; R е 1,1-диметилпропил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₁₋₁₀алкил, заместен с CF₃, фенил, халогенофенил, фенил-C₁₋₃алкил, заместен фенил-C₁₋₃алкил, в който заместителят е халогено, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкокси; пунктираните линии при X, Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z, или X, Y или Z фигурират самостоятелно; или от съответната дихидроксикиселина с формула



или от фармацевтично приемлива сол на тази киселина, от нейн C₁₋₄алкилов естер или от C₁₋₄алкилов естер на киселината, заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино.

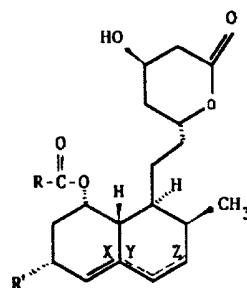
7. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че R' е CH₃.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че R е 1,1-диметилпропил.

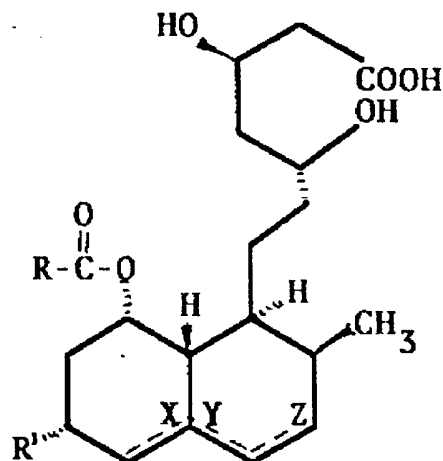
9. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че R е 1,1-диметилпропил.

10. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че X, Y и Z са наситени връзки.

11. Метод за лечение на болни от хиперхолестеринемия, който включва прилагане на антихиперхолестеринемично ефективно количество от съединение със структурна формула



в която R' е H или CH₃; R е 1,1-диметилпропил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₁₋₁₀алкил, заместен с CF₃, фенил, халогенофенил, фенил-C₁₋₃алкил, заместен фенил-C₁₋₃алкил, в който заместителят е халогено, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкокси; пунктираните линии при X, Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z, или X, Y и Z фигурират самостоятелно; или от съответната дихидроксикиселина с формула



или от фармацевтично приемлива сол на тази киселина, от нейн C₁₋₄алкилов естер или от нейн заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино C₁₋₄алкилов естер.

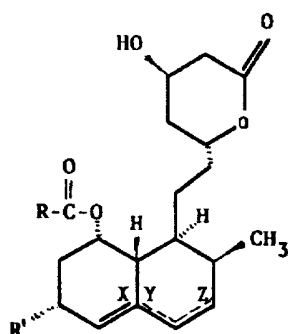
12. Метод съгласно претенция 11, характеризира се с това, че R' е CH_3 .

13. Метод съгласно претенция 11, характеризира се с това, че R е 1,1-диметилпропил.

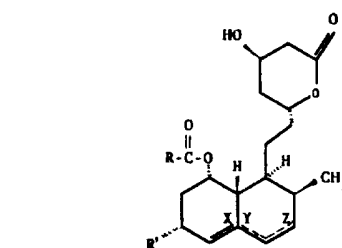
14. Метод съгласно претенция 12, характеризира се с това, че R е 1,1-диметилпропил. 5

15. Метод съгласно претенция 11, характеризира се с това, че X , Y и Z са наситени връзки.

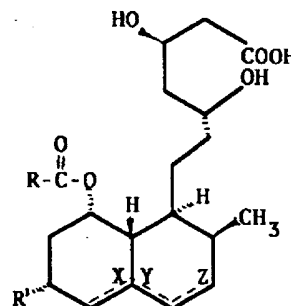
16. Антихиперхолестеринемично съединение с формула 10



в която R' е H или CH_3 ; R е C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} алкенил, C_{1-10} алкил, заместен с CF_3 , фенил, халогенофенил, фенил- C_{1-3} алкил, заместен фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е халогено, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; пунктираните линии при X , Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z , или X , Y и Z фигурират самостоятелно; или съответната дихидроксикиселина с формула 15

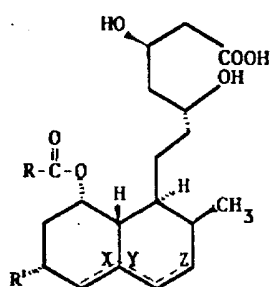


в която R' е H или CH_3 ; R е C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} алкенил, C_{1-10} алкил, заместен с CF_3 , фенил, халогенофенил, фенил- C_{1-3} алкил, заместен фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е халогено, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; пунктираните линии при X , Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z , или X , Y и Z фигурират самостоятелно; или от негова дихидроксикиселина с формула 20



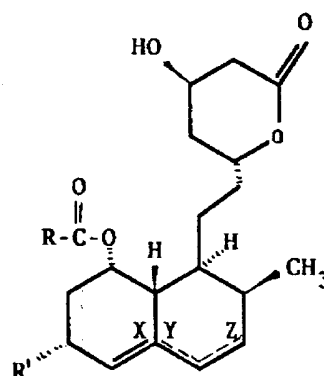
или от фармацевтично приемлива сол на тази киселина, от нейн C_{1-4} алкилов естер или от нейн заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино C_{1-4} алкилов естер.

18. Метод за лечение на болни от хиперхолестеринемия, при който се прилага антихиперхолестеринемично ефективно количество от съединение със структурна формула 35



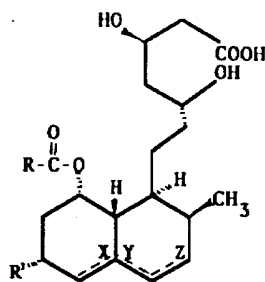
или фармацевтично приемлива сол на тази киселина, нейн C_{1-4} алкилов естер или нейн заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино C_{1-4} алкилов естер. 45

17. Фармацевтичен антихиперхолестеринемичен състав, характеризира се с това, че съдържа фармацевтичен носител и антихиперхолестеринемично ефективно количество от съединение със структурна формула 50



в която R' е H или CH_3 ; R е C_{3-10} циклоалкил, C_{2-10} алкенил, C_{1-10} алкил, заместен с CF_3 , фенил, халогенофенил, фенил- C_{1-3} алкил, заместен фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е халогено, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; пунктираните линии при X , Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z , или X , Y и Z фигурират самостоятелно; или от негова дихидроксикиселина с формула 20

тен с CF_3 , фенил, халогенофенил, фенил- C_{1-3} алкил, заместен фенил- C_{1-3} алкил, в който заместителят е халогено, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; пунктираните линии при X, Y и Z означават възможни двойни връзки, които ако фигурират, са или комбинация от X и Z, или X, Y или Z фигурират самостоятелно; или от негова дихидрокси киселина с формула



или от фармацевтично приемлива сол на тази киселина, от нейн C_{1-4} алкилов естер или от нейн заместен с фенил, диметиламино или с ацетиламино C_{1-4} алкилов естер.

18 претенции

Издание на Патентното ведомство на Република България
София - 1113, бул. "Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Г.Тодоров

Редактор: А.Семерджиева

Пор. 38063

Тираж: 40 СК