Ministero dello Sviluppo Economico
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	**101989900096006**
Data Deposito	**21/12/1989**
Data Pubblicazione	**21/06/1991**

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSTI ATTIVI COME INIBITORI DELL'ENZIMA HMG-COA REDUTTASI

Dott. Stefano Panossian

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE AVENTE PER TITOLO:

"Composti attivi come inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi"

a nome: ZAMBON GROUP S.p.A.

di nazionalità: italiana

con sede in: Vicenza - via della Chimica, 9

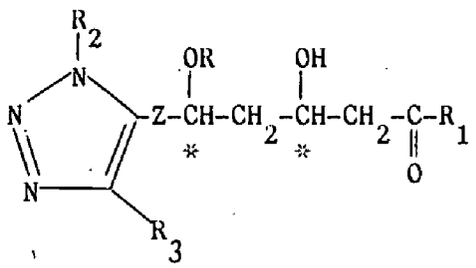
inventori designati: Giorgio Bertolini, Cesare Casagrande, Francesco Santangelo

depositata il 21 DIC. 1989 col n° 22768A/89

****

Riassunto

Vengono descritti composti di formula



(I)

in cui R, R_1, R_2, R_3 e Z hanno i significati riportati nella descrizione,

e processi per la loro preparazione.

I composti di formula I hanno attività anti-aterosclerotica in grado di inibire la idrossimetil-glutaril-CoA reduttasi e trovano impiego in campo farmaceutico.

Vengono descritte anche composizioni per uso farmaceutico contenenti un composto di formula I come principio attivo.

****

La presente invenzione riguarda composti ad attività farmaceuti-

ca ed in particolare riguarda composti dotati di attività anti-aterosclerotica in grado di inibire la idrossimetil-glutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), un enzima che controlla un passaggio chiave della biosintesi del colesterolo.

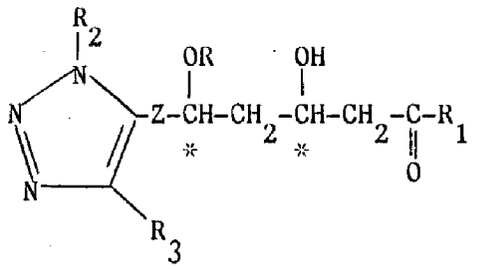
Un composto noto con il nome di Lovastatin (Merck Index, XI Ed., n° 5460, pag. 878) è stato isolato da metaboliti di funghi quali Monascus ruber e Aspergillus terreus ed è stato riconosciuto attivo nel controllare ed inibire l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi che è responsabile della biosintesi del colesterolo.

Tale composto possiede una complessa struttura nella quale si può riconoscere un mevalolattone.

Diversi derivati del mevalolattone sono stati studiati ed in particolare molti aralchil derivati (in cui l'arile è anche un eterociclo) del mevalolattone sono risultati utili nel trattamento delle iperlipidemie.

Tra i composti descritti si possono citare quelli in cui l'arile è un poliidronaftalene 1-sostituito (domanda di brevetto europeo n° 283123 - Merck & Co. Inc.), imidazolo 2-sostituito (domanda di brevetto PCT n° WO/86/07054 - Sandoz A.G.) indol-2-sostituito (domanda di brevetto PCT n° WO/84/02131 a nome Sandoz A.G.) e pirrolo 1-sostituito (domanda di brevetto europeo n° 179559 - Warner-Lambert Co.).

Abbiamo ora trovato e costituiscono oggetto della presente invenzione i composti di formula



(I)

in cui

R rappresenta un atomo di idrogeno;

R_1 rappresenta un ossidrile o un gruppo $-OR_4$ dove R_4 rappresenta un alchile C_1-C_4 o un benzile;

oppure R ed R_1 insieme costituiscono un legame semplice tra l'ossigeno ed il carbonile;

R_2 rappresenta un atomo di idrogeno; gruppi alchili C_1-C_5; cicloalchili C_3-C_7 o cicloalchilmetile; fenile, benzile, eteroarile scelto tra 5 o 6 termini avente 1 o 2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, zolfo, in cui il nucleo aromatico ed eteroaromatico può essere eventualmente sostituito con 1 o 2 sostituenti scelti tra atomi di alogeno, alchili C_1-C_4, o un tetrazolo

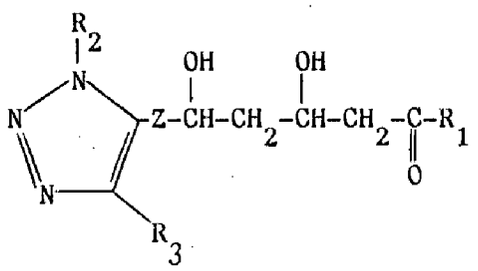
R_3 ha gli stessi significati di R_2 ed inoltre rappresenta gruppi alcossi C_1-C_5; atomi di alogeno; gruppi CF_3 o CN; ammino, mono o dialchilammino aventi da 1 a 4 atomi di carbonio sulla porzione alchilica; fenossi, benzilossi,fenossimetile,benzilossimetile in cui il nucleo aromatico può essere eventualmente sostituito con 1 o 2 sostituenti scelti tra atomi di alogeno, alchili C_1-C_4;

Z rappresenta un gruppo $-(CH_2)_m-$ in cui m può essere 2 o 3; $-CH_2-CH=CH-$;$-CH=CH-CH_2-$;$-CH=CH$; $-CH_2OCH_2-$; $-OCH_2-CH_2$; $-OCH_2-$;

gli atomi di carbonio contrassegnati con un asterisco hanno configurazione R oppure S, ma con configurazione relativa syn; e, quando R_1 è un ossidrile, i loro sali farmaceuticamente accettabili.

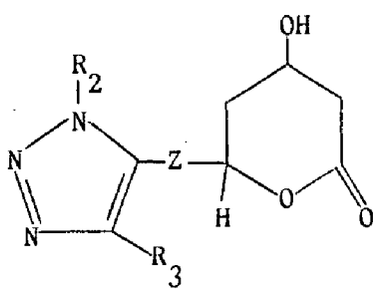
I composti di formula I sono in grado di inibire l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi e quindi sono utili come farmaci nella terapia antiipercolesterolemica, nel trattamento dell'aterosclerosi e dell'iperlipidemia.

I composti di formula I esistono in due forme, una aperta quando R=H (I-A) ed una chiusa (I-B) facilmente interconvertibili, che si sono dimostrati ambedue farmaceuticamente attivi:



(I-A)

(R_1=OH, OR_4)

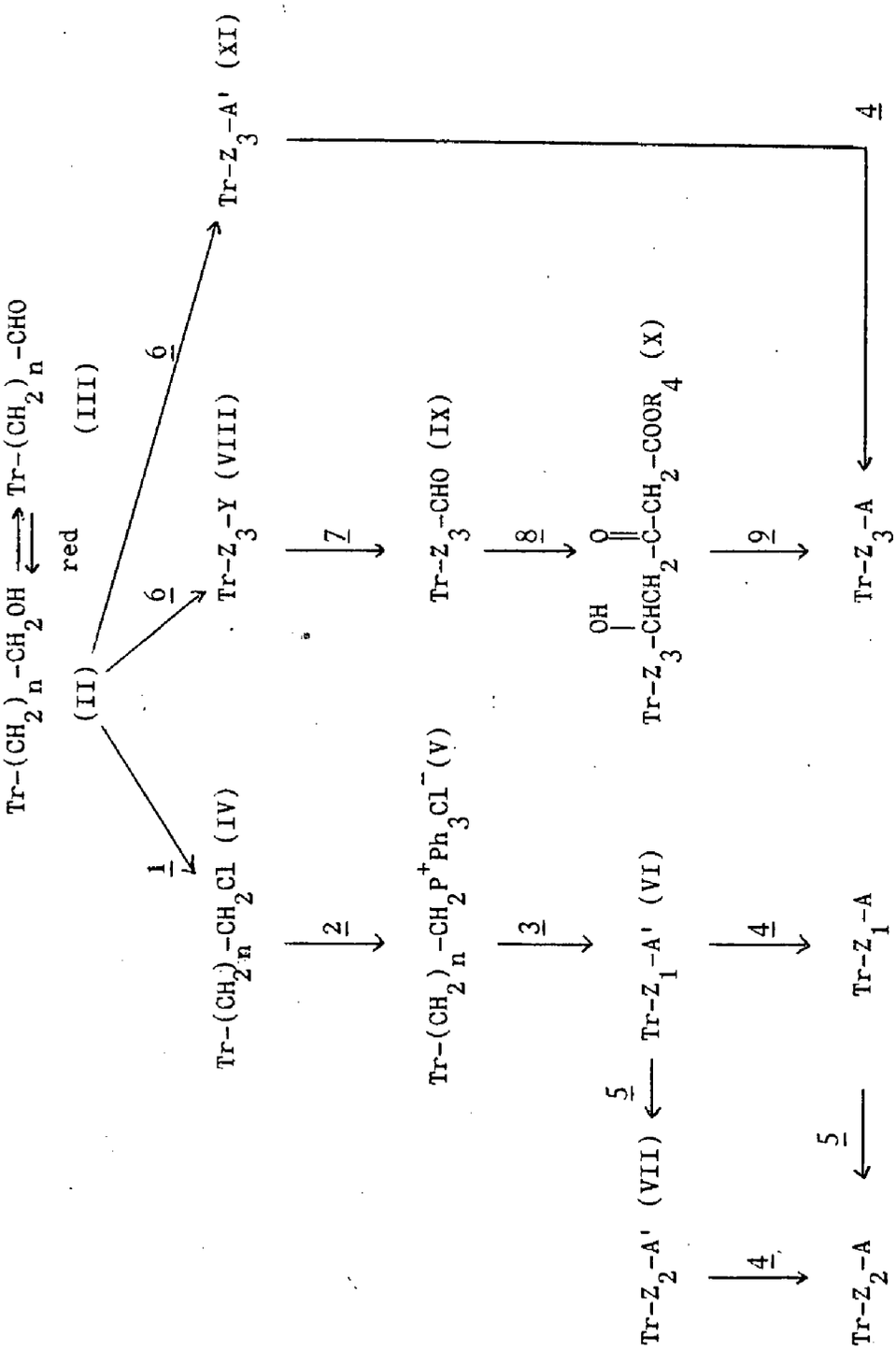


(I-B)

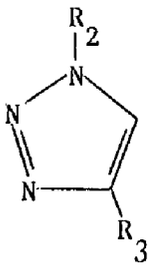
I composti di formula I preferiti sono quelli in cui R_2 ed R_3 rappresentano un alchile C_1-C_4 o un fenile sostituito.

La preparazione dei composti di formula I viene eseguita seguendo procedure che sono descritte nei seguenti schemi di reazione A e B.

Schema A


OX
Tr-(CH2)n-CH2OH ⇌ Tr-(CH2)n-CHO
red
(II) (III)
Tr-(CH2)n-CH2Cl (IV)
Tr-Z3-Y (VIII)
Tr-Z3-A' (XI)
Tr-(CH2)n-CH2P+Ph3Cl- (V)
Tr-Z3-CHO (IX)
Tr-Z3-CHCH2-C-CH2-COOR4 (X)
OH
O
Tr-Z1-A' (VI)
Tr-Z3-A
(I-A)
Tr-Z2-A' (VII)
Tr-Z2-A
(I-A)
Tr-Z1-A
(I-A)
1
2
3
4
5
6
7
8
9

in cui

il simbolo Tr indica il nucleo , dove R_2 ed R_3 hanno i significati già riportati;

Z_1 indica un gruppo $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_p-$ in cui n e p sono uguali a 0 o 1 e quando n=0 o 1 allora p=0 e viceversa;

Z_2 indica un gruppo $-CH_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_3-$;

Z_3 indica un gruppo $-(CH_2)_n-O-CH_2-(CH_2)_p-$ in cui n e p hanno gli stessi significati sopra riportati;

A' rappresenta un gruppo $-\underset{|}{\overset{OR_5}{CH}}-CH_2-\underset{|}{\overset{OR_5}{CH}}-CH_2-COOR_4$ in cui R_5 rappresenta gruppi protettori degli ossidrili scelti tra radicali silile trisostituito o i due R_5 insieme costituiscono un gruppo $-\overset{R_6}{\underset{R_7}{C}}-$ in cui R_6 e R_7 uguali o diversi tra loro rappresentano atomi di idrogeno o gruppi alchile C_1-C_3 o fenile mentre R_4 ha il significato già riportato;

A rappresenta un gruppo $-\underset{|}{\overset{OH}{CH}}-CH_2-\underset{|}{\overset{OH}{CH}}-CH_2-COOR_4$ in cui R_4 ha il significato già riportato.

I composti di formula II e III vengono preparati facendo reagire il corrispondente 1,2,3 triazolo di formula XII in solvente etereo (es. tetraidrofurano, dimetossietano) dapprima con una

base forte (esempio butilitio) e successivamente con un opportuno elettrofilo (Schema B).

Schema B

$$Tr\text{-}H \longrightarrow Tr\text{-}(CH_2)_n\text{-}W$$

XII XIII

in cui W rappresenta un gruppo $-CH_2OH$ o -CHO mentre n ha il significato sopra riportato. In particolare per n=0 e W=-CHO l'elettrofilo utilizzato potrà ad esempio essere dimetilformammide; per n=0 e W=$-CH_2OH$ paraformaldeide e per n=1 e W=$-CH_2OH$ ossido di etilene, per n=1 e W=-CHO bromoacetaldeide, dietilacetale seguita da idrolisi del gruppo acetalico.

I composti di formula XII sono noti in letteratura o facilmente preparabili con metodi noti. A titolo di esempio si citano Tetrahedron Letters, 34, 3295, (1967) e J. Heterocyclic Chem. 1269, (1970).

Dai composti di formula II è possibile ottenere i composti di formula III e viceversa con note reazioni di ossido-riduzione. Ad esempio è possibile convertire il composto di formula III a composto di formula II con idruri metallici (ad esempio sodio boroidruro) in alcoli (esempio metanolo)e viceversa (ad esempio con piridiniocloroCromato in cloruro di metilene).

Le reazioni 1 e 2 di schema A consistono nel trasformare il composto di formula II nel corrispondente cloroderivato IV con un opportuno clorurante (ad esempio cloruro di tionile) in solvente inerte ed aprotico (esempio benzene) che, per trattamento

con trifenilfosfina ad una temperatura compresa tra temperatura ambiente e 100°C in solvente inerte, fornisce il composto di formula V.

La reazione 3 è una tipica reazione di Wittig tra l'ilide della porzione triazolica e aldeidi note o facilmente sintetizzabili (domanda di brevetto PCT n° WO/86/07054) ad esempio il syn-3,5-di-(difenil-terbutil-sililossi)-5-formil-pentanoato di etile, a dare il composti di formula VI (in cui Z_1 e A' hanno i significati già riportati) che sono i composti di formula I-A con gli ossidrili protetti ($-OR_5$) e sotto forma di estere ($R_1=OR_4$).

La liberazione degli ossidrili secondo metodi noti (ad esempio per trattamento con fluoruri in acido acetico) (reazione 4) e, quando desiderato, l'idrolisi del gruppo estereo forniscono i composti di formula I-A in cui Z_1 ha il significato già riportato, $R_1=-OR_4$ e rispettivamente, quelli in cui $R_1=-OH$.

I composti di formula VI e I-A (in cui $Z=Z_1$ e A, A' hanno i significati già descritti) sono intermedi utili per la preparazione di altri composti di formula I-A secondo reazioni riportate nello schema A.

Mediante reazioni di idrogenazione catalitica o utilizzando idruri opportuni (ad esempio trietilsililidruro) tali composti sono ridotti nei corrispondenti composti saturi (reazione 5) di formula VII e I-A ($Z=Z_2$ in cui Z_2 ha il significato sopra riportato).

Ovviamente è possibile ottenere I-A ($Z=Z_2$) partendo dai composti

di formula VII mediante reazioni di deprotezione agli ossidrili (reazione 4).

I composti di formula II sono anche utilizzati per preparare altri composti I in cui Z rappresenta un gruppo

$$-(CH_2)_n-O-CH_2-(CH_2)_p- \qquad (Z_3)$$

dove n e p hanno i significati già riportati.

Trattando i composti II con basi (esempio sodio idruro) e con molecole note di formula

$$X-(CH_2)_r-CH(OR_5)-CH_2-CH(OR_5)-CH_2-COOR_4 \quad \text{(XIV)} \qquad \text{oppure} \qquad X-(CH_2)_r-Y \quad \text{(XV)}$$

in cui

r è uguale ad 1 o 2;

X rappresenta un gruppo uscente o un gruppo trasformabile in un gruppo uscente scelto ha atomi di cloro, bromo, iodio, idrossi, trifenilmetossi, metansolfonilossi, trifluorometansolfonilossi, benzensulfonilossi e p.toluensolfonilossi;

Y rappresenta una funzione aldeidica mascherata ad esempio un gruppo acetalico, un gruppo trasformabile in aldeide per ossidazione quale un gruppo alcolico, oppure per riduzione quale un gruppo carbossilico, estereo, ammidico o un gruppo CN.

Nel caso si utilizzino composti di formula XIV, dalla reazione di alchilazione 6 si ottengono i composti di formula XI che possono essere convertiti nei composti di formula I-A in cui $Z=Z_3$ (dove Z_3 ha i significati sopra riportati) secondo procedu-

re sopra descritte (reazione 4).

I composti di formula XIV con r=2 sono già stati descritti nella nostra copendente domanda di brevetto italiana n° 21542 A/88 dal titolo "Composti attivi come inibitori della biosintesi del colesterolo" depositata il 29 Luglio 1988, mentre i composti in cui r=1 sono descritti nella domanda di brevetto italiana n° 22767 A/89 depositata in pari data e a nome dello stesso titolare.

Invece, nel caso in cui si utilizzino composti di formula XV, dalla reazione di alchilazione 6 di schema A si ottengono i composti di formula VIII che possono essere convertiti nelle aldeidi corrispondenti di formula IX utilizzando metodi noti che dipendono dalla natura di Y (reazione 7).

I composti di formula IX vengono fatti reagire con il dianione dell'estere acetoacetico secondo la procedura descritta nel lavoro pubblicato su Can. J. Chem., 52, 2157, (1974), (reazione 8), per ottenere i composti di formula X.

La riduzione diastereoselettiva (reazione 9) di formula X viene eseguita impiegando un boroidruro (preferibilmente di sodio o di zinco) eventualmente in presenza di trialchilborani (ad esempio trietilborano) o alcossi-dialchilborani (ad esempio metossi dietilborano) in un solvente inerte nelle condizioni di reazione, ad esempio alcool (metanolo, etanolo) o un etere (dimetossietano) o loro miscele, in atmosfera inerte ed a temperature comprese tra -80°C e 30°C per ottenere i composti di formula I-A

con $Z=Z_3$.

I composti di formula III sono utili per preparare aldeidi alfa,beta insature con due atomi di carbonio in più

$/\overline{Tr}-(CH_2)_n-CH=CH-\underline{CHO}/$

utilizzando metodi noti di elongazione di aldeidi. In particolare quella descritta in R.H. Wollenberg et al., J.Am.Chem.Soc., 99, 7365, (1977).

Le aldeidi omologhe così ottenute possono essere utilizzate per preparare i composti di formula I-A in cui $Z=Z_1$ secondo reazioni equivalenti alle reazioni 8 e 9 sopra citate.

Chiaramente tutti i composti di formula I-A in cui $R_1=OR_4$ possono essere idrolizzate al gruppo estereo fornendo i composti I-A in cui R_1=-OH.

Questi ultimi, quando desiderato, possono essere salificati secondo metodi noti, per trattamento con un'opportuna base o possono essere convertiti nei composti di formula I-B ad esempio mediante riscaldamento in solventi inerti (es. toluene).

Trattando, invece, i composti VI, VII e I-A (R_1=-OR_4 o OH) con acido fluoridrico acquoso in presenza di solventi organici solubili in acqua (ad esempio acetonitrile) ad una temperatura compresa tra 0°C e 70°C si ottengono direttamente i composti di formula I-B.

I sali dei composti di formula I possono essere preparati anche trattando con una base un composto di formula I-B.

Come sopra accennato i composti di formula I sono inibitori

dell'enzima HMG-CoA reduttasi e di conseguenza trovano impiego in campo farmaceutico come agente anti-ipercolesterotemici ed anti-aterosclerotici.

L'attività farmacologica di composti oggetto della presente invenzione è stata valutata in vitro (esempio 10).

Per gli impieghi pratici in campo terapeutico i composti di formula I vengono impiegati sotto forma di idonea composizione farmaceutica in funzione della via di somministrazione prescelta.

Forme farmaceutiche solide per uso orale sono capsule, compresse e granulati, forme farmaceutiche liquide per uso parenterale sono soluzioni o liofilizzati da diluire al momento dell'uso.

Le composizioni contengono uno o più dei composti di formula I in qualità di ingrediente attivo accanto agli appropriati veicolanti ed additivi per uso farmaceutico adatti al tipo di composizione.

La preparazione delle composizioni avviene secondo procedure del tutto tradizionali.

Qualora desiderato nelle composizioni accanto al composto di formula I si può associare un altro ingrediente attivo. Particolarmente adatti possono essere i sequestranti degli acidi biliari, i derivati dell'acido nicotinico e gli inibitori della colesterolaciltrasferasi (ACAT).

Le dosi di composto di formula I da somministrare variano in funzione di diversi fattori quali il tipo di composizione prescelta, i sintomi e l'età del paziente.

La dose giornaliera sarà comunque compresa tra 10 e 500 mg da somministrare in dose singola o in più dosi intervallate.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Preparazione di 4-fluoro-fenilazide

Ad una soluzione di 4-fluoroanilina (24 ml; 0,25 moli) e di acido cloridrico 12 N (50 ml) si aggiunge lentamente tra 0 e 5°C una soluzione di sodio nitrito (17 g; 0,25 moli) in acqua (100 ml). Si agita a questa temperatura per un'ora.

Quindi si aggiunge lentamente a questa soluzione tra 0 e 5°C una soluzione di sodio azide (16 g; 0,25 moli) in acqua (60 ml). Si agita a questa temperatura sino a completo sviluppo di N_2, quindi si estrae con cloruro di metilene (3 x 150 ml) e le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua, anidrificate su solfato di sodio anidro ed evaporate dando il prodotto puro in forma oleosa.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 7,00-7,20 (4H, m).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 138 $(M+1)^+$, 109.

Esempio 2

Preparazione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-(1-piperidino)-4,5-diidro-1,2,3-triazolo

Si miscelano 1-(1-propenil)-piperidina (9,4 g; 75,07 mmoli) e 4-fluorofenilazide (10,3 g; 75,07 mmoli) a 0°C e la miscela così

ottenuta viene lasciata a temperatura ambiente per 54 ore in assenza di luce.

Si riprende la massa solida formatasi con etere di petrolio, si filtra ottenendo 6 g di prodotto. Le acque madri vengono evaporate ed il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente etere di petrolio/acetato di etile 9:1, ottenendo il prodotto desiderato (p.f.=75-76°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,25 (3H, d); 1,33-1,56 (6H, m); 2,38 (4H, t); 4,36-4,48 (2H, m); 7,03 (2H, t); 7,46 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 236 $(M+1)^+$.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

<u>1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-5-(1-piperidino)-4,5-diidro-1,2,3-triazolo</u>

P.f.=81-83°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 0,90 (3H, d); 0,98 (3H, d); 1,33-1,55 (6H, m); 1,92 (1H, m); 2,25 (4H, m); 4,24 (1H, dd); 4,44 (1H, d); 7,02 (2H, t); 7,45 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 291 $(M+1)^+$.

Esempio 3

<u>Preparazione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-triazolo</u>

Una miscela di 1-(4-flurofenil)-4-metil-5-(1-piperidino)-4,5-diidro-1,2,3-triazolo (11,8 g, 45,21 mmoli) sciolto in una soluzione di idrossido di potassio in metanolo 2 N (300 ml) viene scaldata a riflusso per 6 ore.

Si evapora il metanolo e si riprende il grezzo ottenuto con acqua e si estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua, anidrificate su solfato di sodio anidro ed evaporate. Il prodotto viene ricristallizzato da esano (p.f.=97-98°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 2,43 (3H, s); 7,22 (2H, dd); 7,67 (1H, s); 7,68 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 178 $(M+1)^+$.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-1,2,3-triazolo

purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh) eluente etere di petrolio/acetato di etile 85:15.

P.f.=89-91°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,36 (6H, d); 3,15 (1H, m); 7,18 (2H, dd); 7,65 (1H, s); 7,68 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 206 $(M+1)^+$.

Esempio 4

Preparazione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-formil-1,2,3-tria-

zolo

Ad una soluzione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-triazolo (1 g; 5,81 mmoli) in tetraidrofurano anidro (19 ml) si aggiunge lentamente a -30°C sotto azoto una soluzione 1,6 M di butilitio in esano (3,8 ml; 6,10 mmoli). Si agita a -30°C per 30 minuti, quindi si aggiunge questa soluzione a dimetilformammide anidra (10 ml) a 0°C e si agita a temperatura ambiente per 3 ore.

Si versa la miscela di reazione in acqua e si estrae con etere etilico, le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua, anidrificata su solfato di sodio anidro ed evaporate.

Il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente etere di petrolio/acetato di etile 6:4, (p.f.=110°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 2,68 (3H, s); 7,27 (2H, t); 7,52 (2H, dd); 9,95 (1H, s).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 206 $(M+1)^+$.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-5-formil-1,2,3-triazolo

P.f.=69-71°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,46 (6H, d); 3,56 (1H, m); 7,26 (2H, dd); 7,53 (2H, dd); 9,97 (1H, s).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 234 $(M+1)^+$.

Esempio 5

Preparazione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-idrossimetil-1,2,3-tetrazolo

Ad una soluzione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-formil-1,2,3-triazolo (640 mg; 3,12 mmoli) in metanolo (15 ml) si aggiunge a 0°C sodio boroidruro (59 mg; 1,56 mmoli) e si agita a questa temperatura per 30 minuti.

Si evapora il metanolo e si riprende il grezzo così ottenuto con una soluzione satura di cloruro di ammonio.

Si estrae con cloruro di metilene e le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di cloruro di sodio, anidrificate su solfato di sodio anidro ed evaporate.

Il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente cloruro di metilene/metanolo 97:3, (p.f.=141-142°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): delta (ppm): 2,33 (3H, s); 4,46 (2H, d); 5,50 (1H, t, scambia con D_2O); 7,46 (2H, t); 7,74 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 208 $(M+1)^+$.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-5-idrossimetil-1,2,3-tetrazolo

P.f.=101-103°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,38 (6H, d); 3,14 (1H, m); 4,66 (2H, d); 7,21 (2H, dd); 7,66 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 236 $(M+1)^+$.

Esempio 6

Preparazione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-clorometil-1,2,3-triazolo

Una soluzione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-idrossimetil-1,2,3-triazolo (871 mg; 4,20 mmoli) e cloruro di tionile (400 ml; 5,46 mmoli) in benzene (14 ml) viene scaldata a riflusso per 4 ore, quindi si agita a temperatura ambiente per una notte, si evapora il cloruro di tionile e il benzene e il grezzo così ottenuto viene ripreso più volte con benzene ed evaporato.

Si purifica il grezzo mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente cloruro di metilene/acetone 95:5, (p.f.=70-71°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 2,45 (3H, s); 4,53 (2H, s); 7,25 (2H, t); 7,57 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, isobutano): m/e 226 $(M+1)^+$.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-5-clorometil-1,2,3-triazolo in forma oleosa

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,43 (6H, d); 3,13 (1H, m); 4,54 (2H, s); 7,25 (2H, t); 7,57 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, ammoniaca): m/e 254

$(M+1)^+$.

Esempio 7

Preparazione di [1-(4-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-triazolo-5-il]metil]trifenil fosfonio cloruro

Una soluzione di 1-(4-fluorofenil)-4-metil-5-clorometil-1,2-3-triazolo (754 mg; 3,34 mmoli) e trifenilfosfina (1,1 g; 4,18 mmoli) in toluene (33 ml) viene scaldata a 80°C per 21 ore.

Si raffredda a temperatura ambiente e si lascia a questa temperatura per una notte. Quindi si filtra il solido formatosi lavandolo con poco toluene ed etere etilico.

P.f.=292-293°C.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): delta (ppm): 1,55 (3H, d); 5,35 (2H, d); 7,18 (2H, t); 7,34 (2H, dd); 7,47 (6H, dd); 7,63 (6H, td); 7,88 (3H, t).

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

[1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-1,2,3-triazolo-5-il]metil]trifenil fosfonio cloruro

P.f.=288-291°C

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): delta (ppm): 0,84 (6H, d); 2,61 (1H, m); 5,38 (2H, d); 7,14 (2H, t); 7,36 (2H, dd); 7,45 (6H, dd); 7,65 (6H, td); 7,87 (3H, t).

Esempio 8

Preparazione di (syn)-3,5-di-(difenil-ter.butil-sililossi)-7-[1-(4-flurofenil)-4-metil-1,2,3-triazol-5-il]ept-6-enoato di

etile

Ad una sospensione di [1-(4-flurofenil)-4-metil-1,2,3-triazol-5-il]metil]trifenil fosfonio cloruro (926 mg; 1,90 mmoli) in tetraidrofurano (20 ml) si aggiunge lentamente a -30°C, sotto azoto, una soluzione 1,6 M di butilitio in esano (1,4 ml; 2,28 mmoli) e si agita a questa temperatura per 15 minuti.

Si aggiunge questa sospensione ad una soluzione di (syn)-3,5-di-(difenil-ter.butil-sililossi)-6-oxoesanoato di etile (1,27 g; 1,90 mmoli) in tetraidrofurano (18 ml) a -30°C sotto azoto.

La miscela così ottenuta viene portata a 0°C per 7 ore, poi a temperatura ambiente per una notte.

Si versa la miscela in una soluzione satura di cloruro di ammonio e si estrae con etere etilico. Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di cloruro di sodio, anidrificate su solfato di sodio anidro ed evaporate.

Il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente etere di petrolio/acetato di etile 8:2, ottenendo il prodotto puro in forma oleosa.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 0,90 (9H, s); 0,95 (9H, s); 1,18 (3H, t); 1,83 (2H, m); 2,12 (3H, s); 2,39 (1H, dd); 2,53 (1H, dd); 4,03 (2H, q); 4,21 (1H, m); 4,37 (1H, m); 5,56 (1H, dd); 5,77 (1H, d); 7,05-7,60 (24H, m).

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

(syn)-3,5-di-(difenil-ter.butil-sililossi)-7-[1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-1,2,3-triazol-5-il]ept-6-enoato di etile

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 0,90 (9H, s); 0,94 (9H,s); 1,18 (3H, t); 1,23 (3H,d); 1,29 (3H, d); 1,83 (2H, m); 2,34 (1H, dd); 2,47 (1H, dd); 2,69 (1H, m); 4,02 (2H, q); 4,21 (1H, m); 4,37 (1H, q); 5,58 (1H, dd); 5,80 (1H, dd); 7,00-7,60 (24H, m).

Esempio 9

Preparazione di trans-6-[2-[1-(4-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-triazolo-5-il]etenil]-4-idrossi-3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-2-one

Si agita a 50°C una soluzione di (syn)-3,5-(difenil-ter.butilsilossi)-7-[1-(4-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-triazol-5-il]ept-6-enoato di etile (950 mg; 1,13 mmoli) in una miscela di acetonitrile e di acido fluoridrico al 40% in acqua (20 ml) per 10 ore. Si neutralizza l'acido fluoridrico con bicarbonato di sodio solido, si diluisce con poca acqua e con acetato di etile (30 ml), si filtrano i sali formatisi e si estrae con acetato di etile (3 x 30 ml).

Le fasi organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di cloruro di sodio, anidrificate su solfato di sodio anidro ed evaporate.

Il grezzo così ottenuto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (230-400 mesh), eluente cloruro di metilene/acetone 7:3, ottenendo il prodotto in forma oleosa che viene ripreso con etere etilico a caldo, si raffredda e si filtra (p.f. 170°C).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): delta (ppm): 1,83 (1H, ddd); 1,92 (1H, td); 2,42 (1H, dd); 2,43 (3H, s); 2,69 (1H, d); 4,14 (1H, m); 5,23 (1H, m); 5,30 (1H, d, scambia con D_2O); 6,22 (1H, dd); 6,45 (1H, d); 7,48 (2H, t); 7,60 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, isobutano): m/e 318 $(M+1)^+$; 300.

Operando in maniera analoga è stato preparato il seguente composto:

trans-6-[2-[1-(4-fluorofenil)-4-isopropil-1,2,3-triazolo-5-il]-etenil]-4-idrossi-3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-2-one

P.f.=130-132°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta (ppm): 1,42 (6H, d); 1,83 (1H, ddd); 2,07 (1H, td); 2,72 (2H, m); 3,13 (1H, m); 4,43 (1H, m); 5,31 (1H, m); 5,95 (1H, dd); 6,46 (1H, d); 7,22 (2H, t); 7,43 (2H, dd).

Massa (ionizzazione chimica, ioni positivi, isobutano): m/e 346 $(M+1)^+$; 328.

Esempio 10

1) Preparazione microsomi epatici

Ratti maschi Sprague Dowley (100-125 g) sono stati tenuti per 7 giorni in una camera a ciclo controllato luce-buio ed alimentati con una dieta standard "Altromin" ed acqua ad libitum.

Il sacrificio degli animali è stato eseguito per decapitazione ed i fegati immediatamente prelevati ed utilizzati per la

preparazione del microsomi secondo il metodo di Shapiro e Rodwell (J. Biol. Chem., 246, 3210, 1971).

Il pellet microsomiale ottenuto è stato risospeso in tampone fosfato e conservato a -80°C.

2) Dosaggio "in vitro" attività HMG-CoA reduttasi

L'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi è stata valutata secondo il metodo descritto da Goldstein e Brawn (Proc.Nat. Acad.Sci. USA, 73, 2564, 1976).

La miscela di incubazione (200 µl) era costituita da: tampone fosfato 100 mM (pH 7,4), ditiotreitolo 10 mM, EDTA 10 mM, NADP 25 mM, glucosio-6-fosfato 20 mM, glucosio-6-fosfato deidrogenasi 3 U/ml, [^{14}C]-HMG-CoA (New England Nuclear) 100 µM (0,08 µCi), 600 µg di proteine microsomiali e il composto da saggiare nella concentrazione voluta.

Come standard interno è stato utilizzato [^{3}H]mevalolattone.

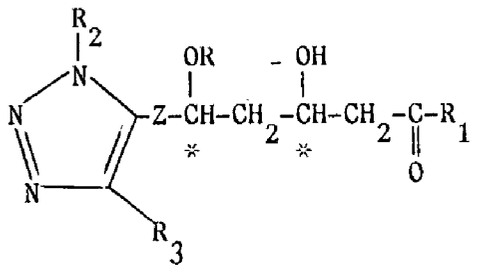
Il substrato [^{14}C]-HMG-CoA non reagito è stato eliminato, come descritto da Alberts et al. (Proc.Nat.Acad.Sci. USA, 77, 3957, 1980) utilizzando colonne contenenti resina AG 1-X8 formato (Bio-rad).

Il [^{14}C]-mevalolattone è stato poi eluito con acqua distillata (3 x 750 µl) direttamente in vials contenenti 10 ml di Picofluor-40 (Packard).

La radioattività presente nei campioni è stata misurata con beta-counter serie 400 (Packard).

Rivendicazioni

1) Un composto di formula



(I)

in cui

R rappresenta un atomo di idrogeno;

R_1 rappresenta un ossidrile o un gruppo $-OR_4$ dove R_4 rappresenta un alchile C_1-C_4 o un benzile;

oppure R ed R_1 insieme costituiscono un legame semplice tra l'ossigeno ed il carbonile;

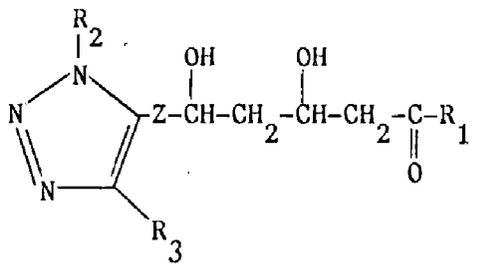
R_2 rappresenta un atomo di idrogeno; gruppi alchili C_1-C_5; cicloalchili C_3-C_7 o cicloalchilmetile; fenile, benzile, eteroarile scelto tra 5 o 6 termini avente 1 o 2 eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, zolfo, in cui il nucleo aromatico ed eteroaromatico può essere eventualmente sostituito con 1 o 2 sostituenti scelti tra atomi di alogeno, alchili C_1-C_4, o un tetrazolo

R_3 ha gli stessi significati di R_2 ed inoltre rappresenta gruppi alcossi C_1-C_5; atomi di alogeno; gruppi CF_3 o CN; ammino, mono o dialchilammino aventi da 1 a 4 atomi di carbonio sulla porzione alchilica; fenossi, benzilossi,fenossimetile,benzilossimetile in cui il nucleo aromatico può essere eventualmente sostituito con 1 o 2 sostituenti scelti tra atomi di alogeno, alchili C_1-C_4;

Z rappresenta un gruppo $-(CH_2)_m-$ in cui m può essere 2 o 3; $-CH_2-CH=CH-$; $-CH=CH-CH_2-$; $-CH=CH$; $-CH_2OCH_2-$; $-OCH_2-CH_2$; $-OCH_2-$; gli atomi di carbonio contrassegnati con un asterisco hanno contemporaneamente configurazione R oppure S;

e, quando R_1 è un ossidrile, i loro sali farmaceuticamente accettabili.

2) Un composto secondo la rivendicazione 1 di formula



(I-A)

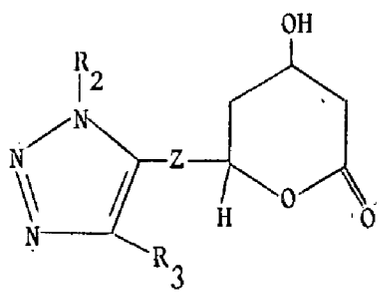
in cui R_1 rappppresenta un ossidrile o un gruppo $-OR_4$; R_2, R_3, R_4 hanno i significati riportati nella rivendicazione 1.

3) Un composto secondo la rivendicazione 2 in cui Z rappresenta un gruppo $-(CH_2)_m-$ in cui m può essere 2 o 3.

4) Un composto secondo la rivendicazione 2 in cui Z rappresenta un gruppo $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH=CH-$.

5) Un composto secondo la rivendicazione 2 in cui Z rappresenta un gruppo $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$.

6) Un composto secondo la rivendicazione 1 di formula



(I-B)

in cui R_2, R_3 e Z hanno i significati riportati nella rivendicazione 1.

7) Un composto secondo la rivendicazione 6 in cui Z rappresenta un gruppo $-(CH_2)_m-$, in cui m può essere 2 o 3.

8) Un coposto secondo la rivendicazione 6 in cui Z rappresenta un gruppo $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2$ o $-CH=CH-$.

9) Un coposto secondo la rivendicazione 6 in cui Z rappresenta un gruppo $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2$ o $-O=CH_2-$.

10) Una composizione farmaceutica contenente come ingrediente attivo un composto secondo la rivendicazione 1 ed un veicolante d'uso farmaceutico.

Dott. Stefano Panossian



