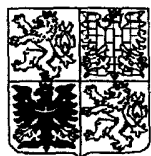


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 891

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 1415

(22) Přihlášeno: 14.09.1994

(30) Právo přednosti:
09.06.1994 US 1994/257593

(40) Zveřejněno: 14.08.1996
(Věstník č. 8/1996)

(47) Uděleno: 24.07.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.09.2001
(Věstník č. 9/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US94/10099

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/08532

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/397

A 61 P 9/10

A 61 P 3/06

(73) Majitel patentu:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;

(72) Původce vynálezu:

Rosenblum Stuart B., West Orange, NJ, US;
Dugar Sundee, Bridgewater, NJ, US;
Burnett Duane A., Fanwood, NJ, US;
Clader John W., Cranford, NJ, US;
McKittrick Brian A., Bloomfield, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název vynálezu:

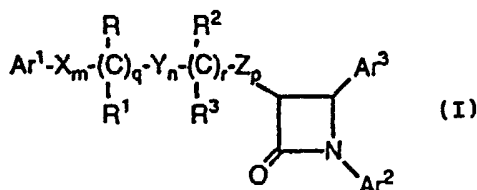
**Farmaceutický prostředek s
hypcholesterolemními účinky**

(57) Anotace:

Prostředek ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem
obsahuje jako účinné látky

- a) inhibitor biosyntézy cholesterolu v kombinaci s
- b) hydroxysubstituovaným azetidionem obecného vzorce I,
v němž všechny substituenty jsou jako v nárocích.

Prostředek se používá k léčení a prevenci aterosklerózy nebo
ke snižování hladin cholesterolu v plazmě.



CZ 288891 B6

Farmaceutický prostředek s hypocholesterolemními účinkyOblast techniky

5

Vynález se týká farmaceutického prostředku s hypocholesterolemními účinky a jeho použití. Farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu je vhodný k léčení a prevenci aterosklerózy a ke snižování hladin cholesterolu v krevní plazmě.

10

Dosavadní stav techniky

Aterosklerotické koronární srdeční onemocnění představuje hlavní příčinu smrti a kardio-vaskulárních úmrtí v západním světě. Mezi rizikové faktory aterosklerotického koronárního srdečního onemocnění patří hypertenze, diabetes mellitus, rodinná anamnéza, mužské pohlaví, cigaretový kouř a cholesterol v séru. Celkové množství cholesterolu přesahující 225 až 250 mg/dl souvisí s významným zvýšením rizika.

Estery cholesterolu jsou hlavní složkou aterosklerotických poškození a hlavní formou skladování cholesterolu v arteriálních stěnách buněk. Tvorba esterů cholesterolu je také klíčovým stupněm intestinální absorpce cholesterolu z jídla. Inhibice tvorby esterů cholesterolu a snížení hladiny cholesterolu v séru tedy pravděpodobně inhibuje postup tvorby aterosklerotických poškození, snižuje hromadění esterů cholesterolu v arteriálních stěnách a blokuje intestinální absorpci cholesterolu z jídla.

25

Je popsáno několik azetidionů, které jsou užitečné pro snižování cholesterolu a/nebo inhibování tvorby cholesterol obsahujících poškození v savcích arteriálních stěnách. USA patent 4 983 597 popisuje N-sulfonyl-2-azetidiony jako anticholesterolemní činidla. Ram a spol. v Indian J. Chem., Sect. B, 29B, 12 (1990), str. 1134-7, popisuje ethyl 4-(2-oxoazetidín-4-yl)fenoxyl-alkanoáty jako hypolipidemní činidla. Evropská patentová publikace 264 321 popisuje 1-substituované-4-fenyl-3-(2-oxoalkyliden)-2-azetidiony jako inhibitory agregace krevních destiček. Evropský patent 199 630 a evropská patentová přihláška 337 549 popisují substituované azetidiony jako inhibitory elastázy. O inhibitorech elastázy je známo, že jsou užitečné při léčení zánětlivých stavů vedoucích k destrukci tkáně, které souvisejí s různými chorobnými stavy, např. aterosklerózou.

35

Spis WO 93/02048 publikovaný 4. února 1993, popisuje substituované β -laktamy užitečné jako hypocholesterolemní činidla.

Regulace celkové homeostázy cholesterolu u lidí a zvířat zahrnuje regulaci cholesterolu z jídla a modulaci biosyntézy cholesterolu, biosyntézy žlučových kyselin a katabolismu plazmových lipoproteinů obsahujících cholesterol. Játra jsou hlavním orgánem, který je zodpovědný za biosyntézu a katabolismus cholesterolu a z tohoto důvodu jsou hlavní determinantou hladin cholesterolu v plazmě. Játra jsou místem syntézy a sekrece lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL), které jsou následně metabolizovány na lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL) v oběhu. LDL jsou převládajícími lipoproteiny v plazmě nesoucími cholesterol. Zvýšení jejich koncentrace odpovídá zvýšené ateroskleróze.

45

Jestliže se absorpce cholesterolu ve střevech jakýmkoliv prostředky sníží, je do jater dodáváno méně cholesterolu. Důsledkem je snížení produkce hepatického lipoproteinu (VLDL) a zvýšení hepatické clearance cholesterolu v plazmě, většinou jako LDL. Čistým výsledkem inhibice absorpce intestinálního cholesterolu je snížení hladin cholesterolu v plazmě.

50

Ukázalo se, že inhibice biosyntézy cholesterolu inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG CoA) reduktázy (EC1.1.1.34) je účinným způsobem jak snižovat množství

55

cholesterolu v plazmě [Witzum: Circulation, 80, 5 (1989), str. 1101–1114]] a jak snižovat aterosklerózu. Kombinační terapie inhibitorem HMg CoA reduktázy a činidly, která odstraňují žlučové kyseliny prokázala, že je mnohem účinnější u lidských hyperlipidemických pacientů než jakékoliv činidlo při monoterapii [Illingworth: Drugs, 36 (Suppl. 3) (1988), str. 63–71].

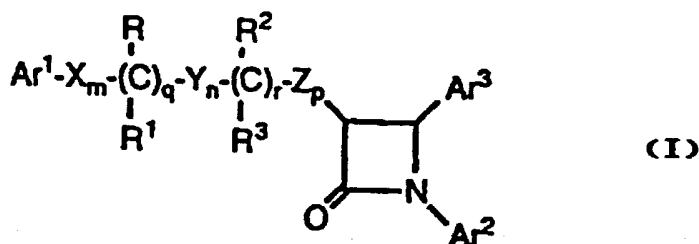
5

K řešení uvedených problémů přispívá základní česká zveřejněná přihláška vynálezu PV 839–96 a tato přihláška vynálezu, jež je vyloučenou částí z uvedené základní přihlášky vynálezu.

10 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek s hypocholesterolemními účinky, jehož podstata je v tom, že ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem obsahuje jako účinné látky

- 15 a) inhibito biosyntézy cholesterolu v kombinaci s
- b) hydroxysubstituovaným azetidinonem obecného vzorce I



20

v němž

Ar¹ a Ar² značí jednotlivě C_{6–10}aryl nebo R⁴-substituovaný C_{6–10}aryl,

25

Ar³ je C_{6–10}aryl nebo R⁵-substituovaný C_{6–10}aryl,

X, Y a Z jsou jednotlivě –CH₂–, –CH(C_{1–4}alkyl)– nebo –C(di-C_{1–4}alkyl)–,

30

R a R² značí jednotlivě –OR⁶, –OCOR⁶, –OCOOR⁹ nebo –CONR⁶R⁷,

R¹ a R³ jsou jednotlivě vodík, C_{1–4}alkyl nebo C_{6–10}aryl,

35

q je 0 nebo 1, r je 0 nebo 1, m, n a p značí jednotlivě 0, 1, 2, 3 nebo 4, s tou podmínkou, že alespoň jeden z indexů q a r je 1 a součet m, n, p, q a r je 2, 3, 4, 5 nebo 6, a dále s tou podmínkou, že znamená-li p 0 a r znamená 1, je součet m, q a n 1, 2, 3, 4 nebo 5.

40

R⁴ značí 1 až 5 substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující C_{1–4}alkyl, –OR⁶, –OCOR⁶, –OCOOR⁹, –O(CH₂)_{1–5}OR⁹, –O(CH₂)_{1–5}OR⁶, –O–CONR⁶R⁷, –NR⁶R⁷, –NR⁶COR⁷, –NR⁶COOR⁹, –NR⁶CONR⁷R⁸, –NR⁶SO₂–C_{1–4}alkyl, –NR⁶SO₂–C_{6–10}aryl, –NR⁶SO₂R⁹, –COOR⁶, –CONR⁶R⁷, –COR⁶, –SO₂NR⁶R⁷, –S(O)_{0–2}–C_{1–4}alkyl, –S(O)_{0–2}–C_{6–10}aryl, –S(O)_{0–2}R⁹, –O(CH₂)_{1–10}–COOR⁶R⁷, –(C_{2–4}alkylen)COOR⁶, –CH=CH–COOR⁶, –CF₃, –CN, –NO₂ a halogen,

45

R⁵ značí 1 až 5 substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující –OR⁶, –OCOR⁶, –OCOOR⁹, –O(CH₂)_{1–5}OR⁶, –OCONR⁶R⁷, –NR⁶R⁷, –NR⁶COR⁷, –NR⁶COOR⁹, –NR⁶CONR⁷R⁸,

$-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{C}_{2-4}\text{alkylen})\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$,

R^6 , R^7 a R^8 značí jednotlivě vodík, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl nebo C_{6-10} arylem substituovaný C_{1-4} alkyl,

R^9 je C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl nebo C_{6-10} arylem substituovaný C_{1-4} alkyl,

příčemž C_{6-10} aryl značí fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl,

a/nebo s jejich farmaceuticky použitelnými solemi.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje inhibitor HMG CoA reduktázy, skupinově zvané statiny.

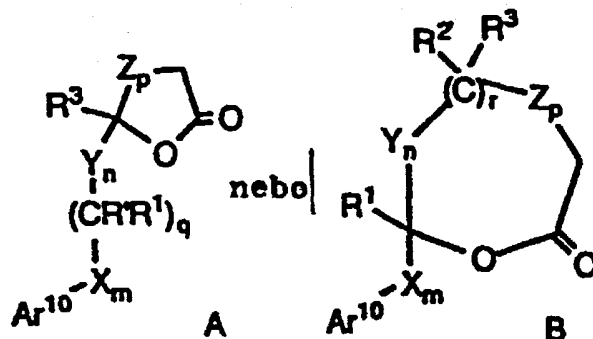
Jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu s výhodou statin vybraný ze skupiny zahrnující lovastatin, pravastatin, simvastatin a atorvastatin.

Předmětem vynálezu je dále použití farmaceutického prostředku podle vynálezu k léčení nebo prevenci aterosklerózy nebo ke snižování hladin cholesterolu v plazmě.

Předmětem sloučeniny a způsob jejich výroby jsou podrobněji popsány v základní zveřejněné přihlášce vynálezu PV 839-96, na níž byl udělen český patent.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I zahrnuje tyto stupně:

(a) zpracování silnou bází laktonu obecného vzorce



kde R^1 a R^2 , znamenají R a R^2 nebo vhodně chráněné hydroxyskupiny, Ar^{10} znamená Ar^1 , vhodně chráněný hydroxysubstituovaný aryl nebo vhodně chráněný aminosubstituovaný aryl a zbývající proměnné jsou definovány výše, s tím, že když v laktonu obecného vzorce B n a r každý znamená nulu, pak p je 1 až 4.

(b) reakci produktu ze stupně (a) s iminem obecného vzorce



kde Ar^{20} znamená Ar^2 , vhodně chráněný hydroxysubstituovaný aryl nebo vhodně chráněný aminosubstituovaný aryl a Ar^{30} znamená Ar^3 , vhodně chráněný hydroxysubstituovaný aryl nebo vhodně chráněný aminosubstituovaný aryl,

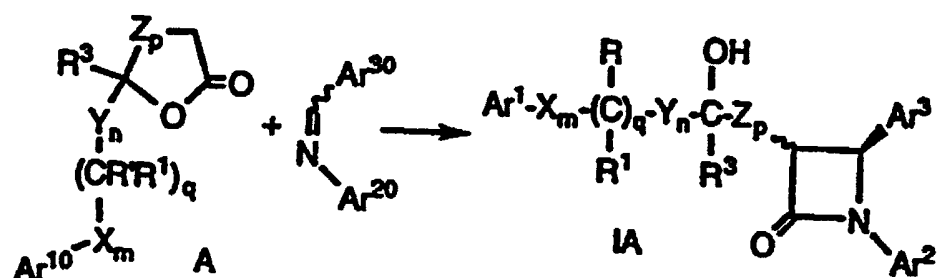
5 (c) ochlazení reakce kyselinou,

(d) případně odstranění chránicích skupin z R' , R^2 , Ar^{10} , Ar^{20} a Ar^{30} , pokud jsou přítomny a

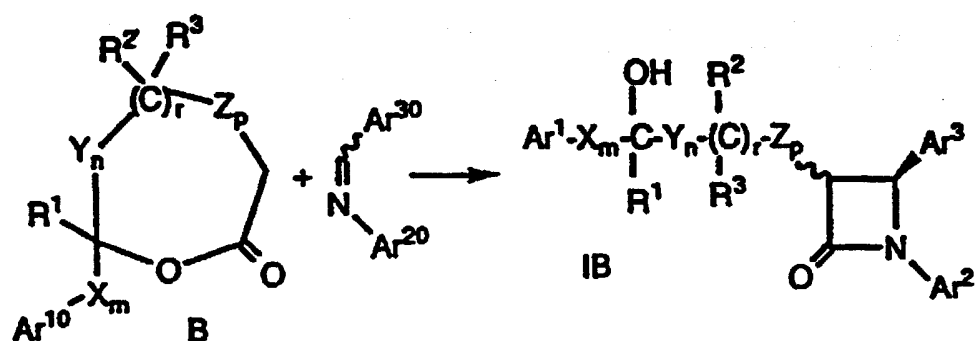
(e) případně funkcionalizaci substituentů na R , R^2 , Ar^1 , Ar^2 a Ar^3 .

10

Za použití laktonů uvedených výše se připraví sloučeniny obecného vzorce IA a IB následovně:



kde proměnné mají výše uvedený význam a



kde proměnné mají výše uvedený význam.

15

Pojem „nižší alkyl“, tak jak se zde používá, znamená alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku.

Pojem „aryl“ znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl.

20

Pojem „halogen“ znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

25

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku a tedy všechny izomery, včetně enantiomerů a diastereomerů jsou považovány za součást tohoto vynálezu. Tento vynález zahrnuje d a l izomery, jak v čisté formě tak ve formě směsi, včetně racemických směsí. Izomery se mohou připravovat konvenčními způsoby, buď zreagováním chirálních výchozích materiálů nebo oddělením izomerů sloučeniny obecného vzorce I. Izomery mohou zahrnovat také geometrické izomery, například jestliže je přítomna dvojná vazba. Všechny tyto geometrické izomery jsou součástí tohoto vynálezu.

30

Odborníci zjistí, že u některých sloučenin obecného vzorce I jeden izomer bude vykazovat větší farmakologickou aktivitu než jiný izomer.

- 5 Sloučeniny podle vynálezu s aminovou skupinou mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a další minerální a karboxylové kyseliny dobře známé odborníkům. Sůl se připravuje tak, že se volná báze uvede do kontaktu s dostatečným množstvím žádané kyseliny. Volná báze se regeneruje tak, že se sůl nechá zreagovat se zředěným vodným roztokem vhodné báze, jako je vodný hydrogenuhličitán sodný. Volná báze se poněkud liší od příslušné soli v některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech. Jinak jsou však pro účely tohoto vynálezu soli ekvivalentní příslušným volným bázím.
- 10 Některé sloučeniny podle vynálezu jsou kyselé (například ty sloučeniny, které mají karboxylovou skupinu). Tyto sloučeniny tvoří farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými bázemi. Příklady těchto solí jsou sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlatité a stříbrné soli. Patří sem také soli tvořené farmaceuticky přijatelnými aminy, jako je amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin a podobně.
- 15 Inhibitory biosyntézy cholesterolu pro použití v kombinaci podle tohoto vynálezu zahrnují inhibitory HMG CoA reduktázy, jako je lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin a atorvastatin.
- 20 Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu snižují hladinu lipidů v séru, zejména pak hladinu cholesterolu v séru. Bylo zjištěno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují intestinální absorpci cholesterolu a významně snižují tvorbu esterů cholesterolu v játrech u zvířecích modelů. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou tedy hypocholesterolemni činidla díky jejich schopnosti inhibovat intestinální absorpci a/nebo esterifikaci cholesterolu. Jsou tedy užitečné při léčení a prevenci aterosklerózy u savců, zejména u lidí.

In vivo aktivitu sloučenin obecného vzorce I lze stanovit následujícím způsobem.

- 35 Křečkům, která se rozdělí do skupin po šesti, se sedm dnů podává regulovaná cholesterolová dieta (Purina Chow č. 5001 obsahující 0,5 % cholesterolu). Sleduje se spotřeba jídla, aby se zjistilo množství cholesterolu v jídle pro srovnání s testovanými sloučeninami. Zvířatům se podává testovaná sloučenina jednou denně od počátku podávání diety. Dávkování se provádí orální trubicí, přičemž dávka obsahuje 0,2 ml čistého kukuřičného oleje (kontrolní skupina) nebo roztoku (nebo suspenze) testované sloučeniny v kukuřičném oleji. Všechna umírající zvířata nebo 40 zvířata ve špatném stavu se utratí. Po sedmi dnech se zvířatům dá intramuskulární narkóza injekcí ketaminu a usmrtí se dekapitací. Pro analýzu lipidů v plazmě se krev odebere do uzavřených zkumavek obsahujících EDTA, pro analýzu lipidů v tkáni se odeberou játra. Postup analýzy lipidů je popsán (Schnitzer-Polokoff, R. a spol., *Comp. Biochem. Physiol.*, 99A, 4(1991), str. 665–670) a data jsou uvedena jako procenta snížení lipidů ve srovnání s kontrolou.
- 45 Sloučeniny obecného vzorce I se podávají jakoukoliv konvenční dávkovou formou, jako je tobolka, tableta, prášek, sáček, suspenze nebo roztok. Formulace a farmaceutické prostředky se připravují za použití konvenčních farmaceuticky přijatelných excipientů a přísad a konvenčních způsobů. Mezi farmaceuticky přijatelné excipienty a přísady patří netoxická slučitelná plnidla, vazebná činidla, dezintegrační činidla, pufry, ochranná činidla, antioxidační činidla, mazadla, 50 ochucovací činidla, zahušťovadla, barvicí činidla, emulgační činidla apod.

- Při kombinovaném použití podle vynálezu, kdy se hydroxysubstituovaný azetidinon podává v kombinaci s inhibitem biosyntézy cholesterolu, činí typická denní dávka inhibitoru biosyntézy cholesterolu 0,1 až 80 mg/kg tělesné hmotnosti za den, v jedné nebo několika 55

dávkách, obvykle podávané jednou nebo dvakrát denně. Například pro inhibitory HMG CoA reduktázy obsahuje jedna dávka 10 až 40 mg na dávku, která se podává 1 až 2 krát denně, takže celková denní dávka činí 10 až 80 mg na den a pro ostatní inhibitory biosyntézy cholesterolu obsahuje jedna dávka 1 až 1000 g na dávku, která se podává 1 až 2 krát denně, takže celková denní dávka činí 1 mg až 2000 mg na den. Přesná dávka kterékoliv složky kombinace však závisí na ošetřujícím lékaři, na aktivitě podávané sloučeniny a na věku, hmotnosti, stavu a reakci pacienta.

Jestliže se složky kombinace podávají odděleně, počet dávek pro každou složku podávaných denně nemusí být nezbytně stejný, například jestliže jedna složka vykazuje větší dobu účinku, pak může být podávána s menší frekvencí.

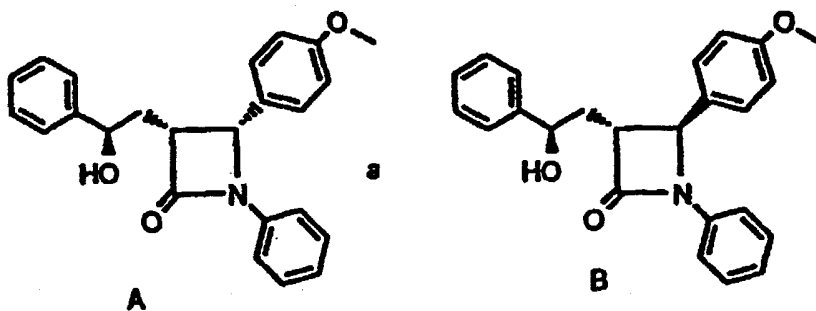
Jelikož se tento vynález týká snižování hladin cholesterolu v plazmě působením kombinace aktivních složek, kde uvedené aktivní složky se mohou podávat odděleně, vynález se také týká kombinace oddělených farmaceutických prostředků ve formě sestavy. Tj. sestava je tvořena dvěma oddělenými jednotkami, které se kombinují: inhibitor biosyntézy cholesterolu a inhibitor absorpce cholesterolu typu hydroxysubstituovaného azetidinonu. Sestava je obzvláště vhodná v případech, kdy jednotlivé složky musí být podávány v různých dávkových formách (například orálně nebo parenterálně) nebo když jsou podávány v různých intervalech dávkování.

Dále budou uvedeny příklady pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Uvedená stereochemie je relativní, pokud není uvedeno jinak. Termíny cis a trans se týkají relativní orientace azetidinonových poloh 3- a 4-, pokud není uvedeno jinak. Termín „J“ se týká protonové NMR interakční konstanty v hertzech (Hz) mezi 3- a 4-substituovanými protony azetidinonu. Všechna NMR data jsou, pokud není uvedeno jinak, v CDCl_3 roztoku.

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1



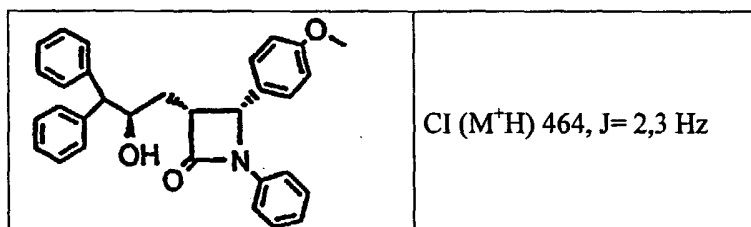
Připraví se čerstvý roztok lithiumdiisopropylamidu (LDA) rozpuštěním diisopropylaminu (1,19 g, 11,8 mmol) v bezvodém THF (20 ml) při teplotě -78°C pod argonem. Přidá se n-butyllithium (4,9 ml, 11,8 mmol, 2,4 M v hexanech) a míchá se 0,5 hodiny při teplotě -78°C . K tomuto chladnému roztoku se přidá 4-fenylbutyrolakton (1,75 g, 10,8 mmol) v THF (4 ml) během 0,25 hodiny a reakce se udržuje na teplotě pod -65°C . Dále se míchá po dobu 0,25 hodiny při teplotě -78°C a přidá se 4-methoxybenzylidenanisdin (2,33 g, 11,00 mmol) v THF (8 ml) během 1 hodiny při teplotě -78°C . Reakční směs se pomalu zahřeje během 1 hodiny na teplotu -50°C . Reakční směs se potom ochladí na nízkou teplotu pomocí 1 N HCl (12 ml). Reakční směs se rozdělí mezi ether a 1 N HCl, etherová vrstva se promyje vodou, etherové extrakty se spojí, suší přes MgSO_4 a koncentrují se ve vakuu. Krystalizací surového zbytku (3 g) ze směsi EtOAc a etheru se získá 1,54 g sloučeniny A. Opětnou koncentrací filtrátu

a chromatografií na silikagelu 60, za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla se získá další sloučenina A (0,385 g) a rovněž sloučenina B (0,420 g).

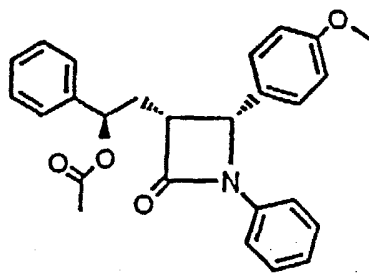
Sloučenina A: Teplota tání 218 až 220 °C, IČ 1730 cm⁻¹, CI (M⁺H) 374, J = 5,9 Hz.

Sloučenina B: Teplota tání 74 až 76 °C, IČ 1730 cm⁻¹, CI (M⁺H) 374, J = 2,3 Hz.

Za použití podobného způsobu a vhodných výchozích látek se získá sloučenina 1C:

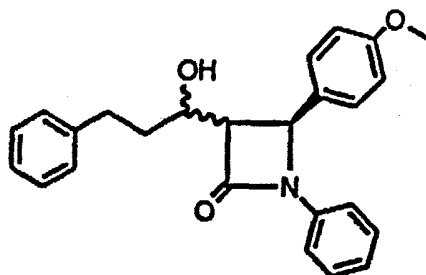


Příklad 2



K roztoku sloučeniny A z příkladu 1 (0,5 g, 1,3 mmol) v bezvodém pyridinu (2,7 ml) se přidá anhydrid kyseliny octové (0,63 ml, 6,7 mmol). Směs se míchá 16 hodin, zředí se CH₂Cl₂ a promyje se 3x 1 N HCl, 1x NaCl (nasycený roztok) a 1x vodou. Organická vrstva se koncentruje do sucha a zbytek se krystalizuje z EtOAc a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,46 g), teploty tání 167 až 169 °C, IČ 1745 cm⁻¹, EI (M⁺) 415, J = 5,9 Hz.

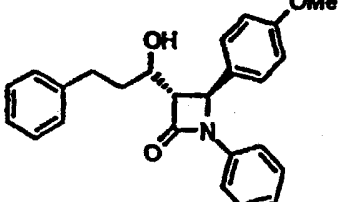
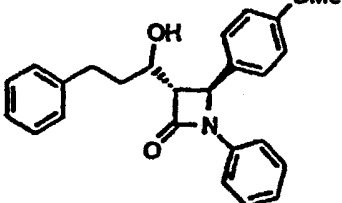
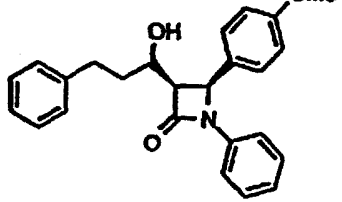
Příklad 3



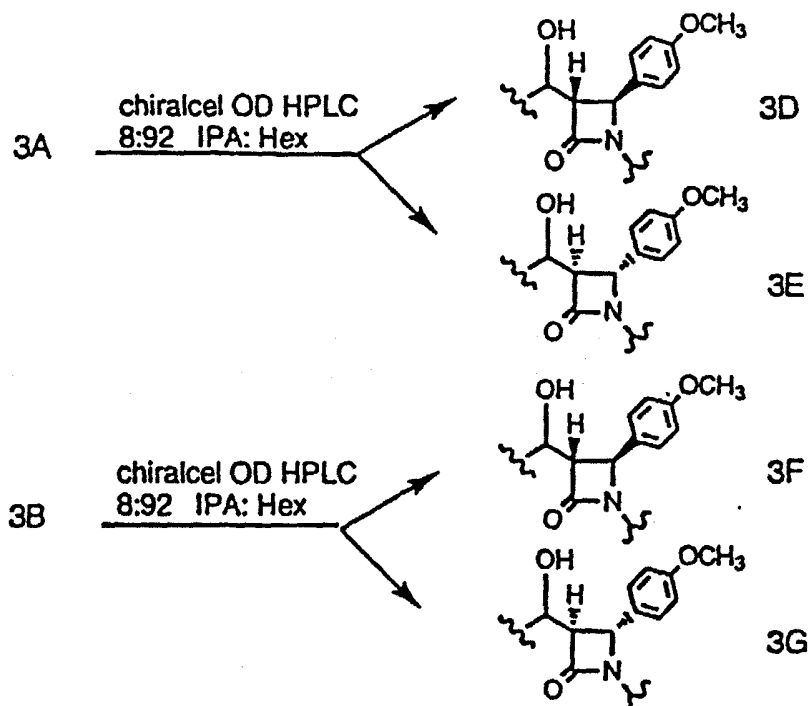
Připraví se čerstvý roztok lithiumisopropylcyklohexylamidu (LICA) přidáním *n*-butyllithia (2,84 ml 1,6 M roztoku) k roztoku isopropylcyklohexylaminu (0,75 ml) v THF (100 ml) při teplotě -78 °C. Rozpustí se *N*-fenyl-4-(4-methoxyfenyl)-2-azetidinon (1,0 g) v THF (8 ml) a pomalu se přidává k roztoku LICA při teplotě -78 °C. Po 20ti minutovém míchání se přidá aldehyd 3-fenylpropanové kyseliny (0,54 g) a reakční směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí 10% KHSO₄ a produkt se extrahuje EtOAc. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou a nasyceným roztokem NaCl. Extrakt se koncentruje a zbytek se čistí

na silikagelu 60 za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 15:85 jako elučního činidla a získá se 1,5 g produktu jako směs diastereomerů. Diastereomery se rozdělí HPLC na silikagelu a získají se diastereomery 3A, 3B a 3C.

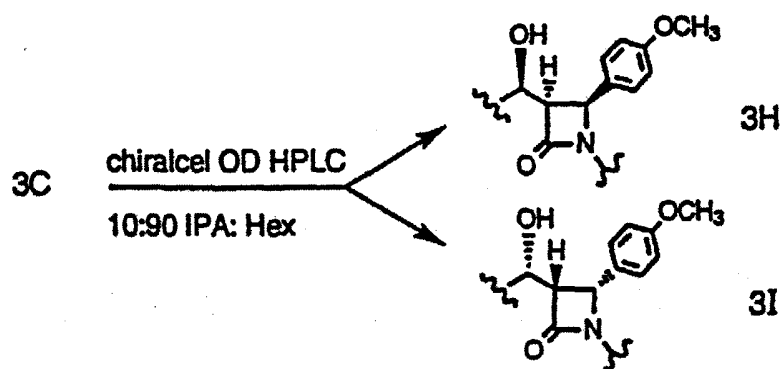
5

 3A	¹H v CDCl₃: 7,32–7,18 (m, 11H); 7,08–6,99 (m, 1H); 6,89 (d, J=9 Hz, 2H); 4,80 (d, J=2,4 Hz, 1H); 4,10–4,00 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,20–3,16 (m, 1H); 2,90–2,67 (m, 2H); 2,15–1,85 (m, 3H)
 3B	¹H v CDCl₃: 7,35–7,10 (m, 11H); 7,08–6,99 (m, 1H); 6,89 (d, J=9 Hz, 2H); 5,09 (d, J=2,4 Hz, 1H); 4,26–4,14 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,21–3,14 (m, 1H); 2,89–2,57 (m, 2H); 2,10–1,85 (m, 3H)
 3C	¹H v CDCl₃: 7,30–7,00 (m, 10H); 6,99 (d, J=8 Hz, 2H); 6,83 (d, J=9 Hz, 2H); 5,12 (d, J=5,5 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,75–3,63 (m, 1H); 3,52 (dd, J=9,5 Hz, 1H); 2,71–2,57 (m, 1H); 2,49–2,33 (m, 1H); 1,68–1,50 (m, 1H); 1,47–1,31 (m, 1H)

Diastereomery 3A, 3B a 3C se dále oddělí podle následujících reakčních schémat:



10



(Následující CD spektrální data [0] jsou všechna získána v CH₃OH.)

5 3D) $[\theta]_{227\text{nm}} = +2,0 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = -4,6 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.
 Elementární analýza vypočtena pro C₂₅H₂₅NO₃·0,25 H₂O: C 76,6; H 6,56; N 3,57;
 nalezena: C 76,66; H 6,49; N 3,64.

10 3E) $[\theta]_{227\text{nm}} = -1,95 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = +4,45 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.
 Elementární analýza vypočtena pro C₂₅H₂₅NO₃·0,5 H₂O: C 75,73; H 6,61; N 3,53;
 nalezena: C 75,66; H 6,41; N 3,60.

15 3F) $[\theta]_{226\text{nm}} = +1,97 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{240\text{nm}} = -5,22 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.
 Elementární analýza vypočtena pro C₂₅H₂₅NO₃: C 77,48; N 6,51; N 3,62;
 nalezena: C 77,44; H 6,53; N 3,70.

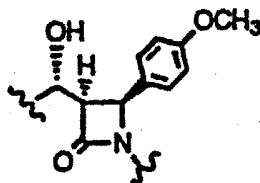
3G) $[\theta]_{226\text{nm}} = -1,78 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = +4,78 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$. (CIMS 388⁺H).

20 3H) $[\theta]_{226\text{nm}} = +2,24 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = -5,4 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54,4^\circ$ (2,5 mg/ml CH₃OH).

Elementární analýza vypočtena pro C₂₅H₂₅NO₃: C 77,48; N 6,51; N 3,6;
 nalezena: C 77,11; H 6,50; N 3,72.

25 3I) $[\theta]_{226\text{nm}} = -2,05 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = +5,2 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$. (CIMS 388⁺H).

3J)



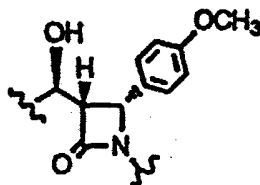
30

35 K roztoku sloučeniny 3H (132 mg) se přidá DEAD (0,11 ml), P-fenyl₃ (0,18 g) a HCO₂H (39 ml) v THF (5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a potom se rozdělí mezi Et₂O a H₂O. Organická vrstva se promyje solankou, suší (MgSO₄) a koncentruje se do sucha. Zbytek se zpracuje mžikovou chromatografií za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 4 a získá se mravenčan. Ten se rozpustí v CH₃OH a přidají se 4 kapky koncentrované HCl. Po 4 hodinách se směs koncentruje ve vakuu a zbytek se zpracuje mžikovou chromatografií za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 3 a získá se sloučenina 3J.

$$[\theta]_{224\text{nm}} = +2,54 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{dM}, [\theta]_{239\text{nm}} = +5,70 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}.$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -157,6^\circ (2,5 \text{ mg/ml CH}_3\text{OH}).$$

5 3K)



Za použití postupu popsaném u 3J se zpracuje sloučenina 3I a získá se sloučenina 3K.

10

$$[\theta]_{222\text{nm}} = -3,4 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{dM}, [\theta]_{240\text{nm}} = -5,6 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}.$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +167,2^\circ (2,5 \text{ mg/ml CH}_3\text{OH}).$$

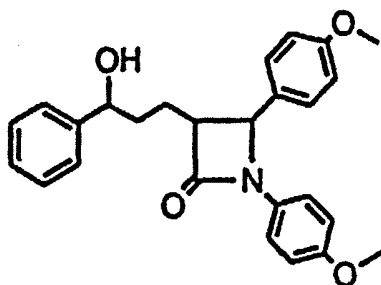
15

Za použití postupu popsaném výše pro přípravu sloučeniny 3A a 3B se zpracuje N-fenyl-4-(4-methoxyfenyl)-2-azetidinon použitím LICA a potom 2-naftylaldehydem a získají se diastereo-mery 3L a 3M:

3L	t.t. 137–138°C
3M	t.t. 150–151 °C

20

Příklad 4



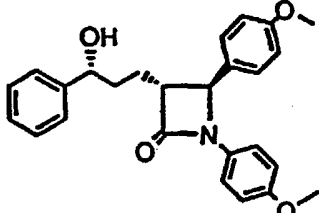
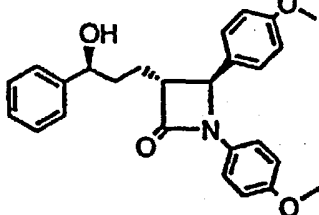
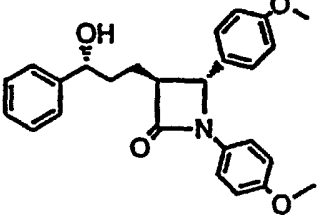
Způsob 1:

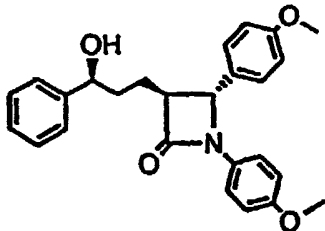
5 Stupeň 1: K refluxujícímu roztoku 4-methoxybenzylidenanidinu (10,0 g), 41,5 mmol) a tributylaminu (20,8 ml, 87 mmol) v toluenu (100 ml) se po kapkách během 2 hodin přidá 5-bromvaleroylchlorid (8,5 g, 43 mmol) v toluenu. Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, promyje 3x 1 N HCl, 1x vodou a organická vrstva se suší přes MgSO₄. Čištěním na silikagelu, za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 4:1 jako elučního činidla se získá 5,1 g (3R,4S)-1,4-bis-(4-methoxyfenyl)-3-(3-brompropyl)-2-azetidinonu (relativní konfigurace), teploty tání 70–73 °C, EI (M⁺) 404, J = 2,3 Hz.

15 Stupeň 2: K roztoku produktu z 1. stupně (5,1 g, 12,6 mmol) v (CH₃)₂SO (20 ml) se přidá (CH₃)₃N(O) (2,39 g, 31,9 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 3 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, zředí EtOAc a 3x promyje vodou. Spojené vodné frakce se extrahují EtOAc. Spojené organické frakce se koncentrují. Spojené organické frakce se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla a získá se 1,4 g (3R,4S)-1,4-bis-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-3-azetidinpropanolu (relativní konfigurace), jako olej, EI (M⁺) 339, J = 2,3 Hz.

20 Stupeň 3: K roztoku produktu z 2. stupně (0,734 g, 2,2 mmol) v THF (4 ml) se při teplotě 0 °C během 0,25 hodiny přidá fenylmagnesiumbromid (2,4 ml, 2,4 mmol, 1,0 M v THF). Po 1 hodině, během níž se teplota udržuje na 0 °C se přidá voda (5 ml), vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje 1x 1 N HCl, suší se přes MgSO₄ a koncentruje se na olejovitý zbytek. Ten se čistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla a získá se 0,372 g sloučeniny uvedené v názvu (směs diastereomerů) ve formě oleje. CI (M⁺H) 418.

30 Separace diastereomerů: Diastereomerní směs z 3. stupně se chromatografuje na koloně Chiralcel OD (Chiral Technologies Corp., PA), za použití směsi hexanu a ethanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla a získají se enantiomerně čisté (>98%) diastereomery jak jsou uvedeny dále:

 4A	Olej, $[\alpha]_D^{22} = +8,3^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M⁺H) 418, J = 2,1 Hz.
 4B	Olej, $[\alpha]_D^{22} = +33,1^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M⁺H) 418, J = 2,1 Hz.
 4C	Olej, $[\alpha]_D^{22} = -8,0^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M⁺H) 418, J = 2,1 Hz.

 4D	Olej. $[\alpha]_D^{22} = 29,5^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M⁺H) 418, J = 2,1 Hz
--	--

Způsob 2:

5 Stupeň 1: K roztoku 1,4-(S)-bis(4-methoxyfenyl)-3-(3-(R)-fenylpropyl)-2-azetidinonu (5,04 g, 0,013 mol) v CCl₄ (20 ml) se během 1 hodiny při teplotě 80 °C přidá ve třech stejných částech NBS (2,76 g, 0,0155 mol) a benzoylperoxid (0,24 g, 1,0 mmol). Reakce se sleduje TLC (4 : 1 hexan : EtOAc). Reakční směs se ochladí na 22 °C, přidá se NaHSO₄, vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 3x vodou. Organická vrstva se koncentruje a získá se surový produkt.

10

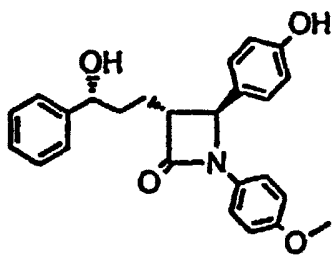
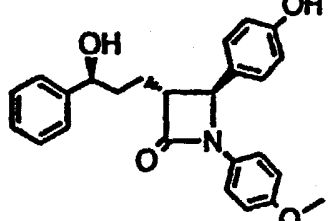
CI (M⁺H) 480, ¹H v CDCl₃ δ FenylCH(OH) = 5,05 ppm.

15 Stupeň 2: Surový produkt z 1. stupně se rozpustí v CH₂Cl₂ (30 ml) se přidá se 40% n-BuNOC(O)CF₃ ve vodě (30 ml). Dvoufázová reakce se refluxuje 24 hodin, potom se reakční směs ochladí, vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 6x vodou. Organická vrstva se koncentruje do sucha a zbytek se ihned rozpustí v ethanolu nasyceném NH₃ (10 ml). Po 1 hodině se reakční směs částečně vyčistí chromatografií na silikagelu. Dalším čištěním vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) se získá směs sloučenin 4A a 4B v poměru 1 : 1. Směs se může dále čistit na koloně Chiracel OD a získají se oddělené sloučeniny 4A a 4B, jak bylo uvedeno výše.

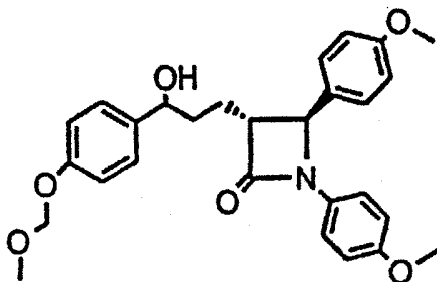
20

Za použití postupu popsaném v příkladu 4, způsobu 2 se při použití 4(S)-(4-acetoxifenyl)-3(R)-(3-fenylpropyl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-azetidinonu jako výchozí látky připraví následující sloučeniny:

25

 4E	t.t. 87–90 °C HRMS vypočteno C₂₅H₂₅NO₄ = 403,1797, nalez. 403,1785; ¹H v CDCl₃ δ Fenyl-CH(OH) = 4,82 ppm.
 4F	HRMS vypočteno C₂₅H₂₅NO₄ = 403,1797, nalez. 403,1787; ¹H v CDCl₃ δ Fenyl-CH(OH) = 4,78 ppm.

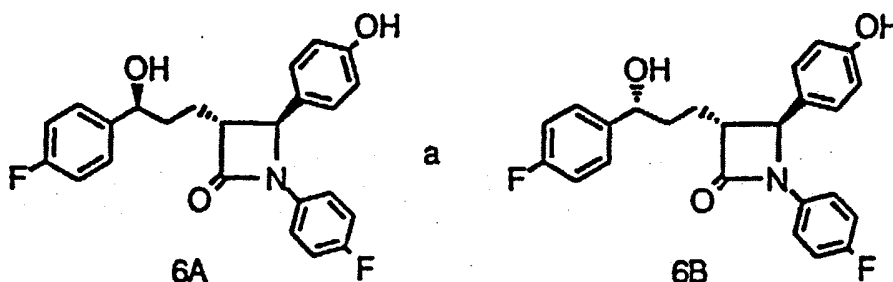
Příklad 5



5

K roztoku produktu získaném ve 2. stupni, příkladu 4 (0,230 g, 0,68 mmol) v THF (2 ml) se přidá činidlo získané ze zpracování 4-methoxymethoxyfenylbromidu (0,159 g, 0,736 mmol) v THF (4 ml) při teplotě -78°C sek.butyllithiem (0,6 ml, 0,78 mol, 1,3 M v hexanech) a potom CeCl_3 (0,186 g, 0,75 mmol). Po 4 hodinách se produkt extrahuje a čistí chromatograficky způsobem popsaným ve 3. stupni příkladu 4 a získá se 0,05 g sloučeniny uvedené v názvu (směs diastereomerů) ve formě oleje. CI (M^+H) 478.

15 Příklad 6



Stupeň 1: K roztoku (S)-4-fenyl-2-oxazolidinonu (41 g, 0,25 mol) v CH_2Cl_2 (200 ml) se přidá 4-dimethylaminopyridin (2,5 g, 0,02 mol) a triethylamin (84,7 ml, 0,61 mol) a reakční směs se ochladí na 0°C . K reakční směsi se po kapkách během 1 hodiny přidá methyl-4-(chlorformyl)butyrát (50 g, 0,3 mol) jako roztok v CH_2Cl_2 (375 ml) a reakční směs se ohřeje na 22°C . Po 17 hodinách se přidá H_2SO_4 (2 N, 100 ml), vrstvy se rozdělí a organická vrstva se postupně promyje 10% roztokem NaOH, nasyceným roztokem NaCl a vodou. Sušením organické vrstvy přes MgSO_4 a její koncentrací se získá polokrystalický produkt.

Stupeň 2: K roztoku TiCl_4 (18,2 ml, 0,165 mol) v CH_2Cl_2 (600 ml) se při teplotě 0°C přidá isopropoxid titanu (16,5 ml, 0,055 mol). Po 15 minutách se přidá produkt z 1. stupně (49,0 g, 0,17 mol) ve formě roztoku v CH_2Cl_2 (100 ml). Po 5 minutách se přidá diisopropylethylamin (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) a reakční směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu -20°C a přidá se 4-benzyloxybenzyliden(4-fluor)anilin (114,3 g, 0,37 mol) ve formě pevné látky. Reakční směs se intenzivně míchá 4 hodiny při teplotě -20°C , po kapkách se během 15 minut přidá kyselina octová ve formě roztoku v CH_2Cl_2 a reakční směs se nechá ohřát na teplotu 0°C a přidá se H_2SO_4 (2 N). Reakční směs se míchá další hodinu, vrstvy se oddělí, promyjí vodou, znovu oddělí a organická vrstva se vysuší. Krystalizací surového produktu ze směsi ethanolu a vody se získá čistý meziprodukt.

Stupeň 3: K roztoku produktu z 2. stupně (8,9 g, 14,9 mmol) v toluenu (100 ml) se při teplotě 50°C přidá N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) (7,50 ml, 30,3 mmol). Po 0,5 hodině se přidá pevný TBAF (0,39 g, 1,5 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě 50°C další 3 hodiny.

Reakční směs se ochladí na teplotu 22 °C, přidá se CH₃OH (10 ml), promyje HCl (1 N), NaHCO₃ (1 N) a nasyceným roztokem NaCl a organická vrstva se suší přes MgSO₄.

5 Stupeň 4: K roztoku produktu z 3. stupně (0,94 g, 2,2 mmol) v CH₃OH (3 ml) se přidá voda (1 ml) a LiOH.H₂O (102 mg, 2,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 22 °C po dobu 1 hodiny a přidá se další LiOH.H₂O (54 mg, 1,3 mmol). Po celkem 2 hodinách se přidá HCl (1 N) a EtOAc, vrstvy se oddělí a organická vrstva se suší a koncentruje ve vakuu. K roztoku výsledného produktu (0,91 g, 2,2 mmol) v CH₂Cl₂ se při teplotě 22 °C přidá ClCOCOCI (0,29 ml, 3,3 mmol) a reakční směs se míchá 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

10 Stupeň 5: K míchané suspenzi 4-fluorfenylzincchloridu (4,4 mmol), připraveném z 4-fluorfenylmagnesiumbromidu (1 M v THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) a ZnCl₂ (0,6 g, 4,4 mmol) se přidá při teplotě 4 °C tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,25 g, 0,21 mmol) a produkt ze 4. stupně (0,94 g, 2,2 mmol) ve formě roztoku v THF (2 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a potom 0,5 hodiny při teplotě 22 °C. Přidá se HCl (1N, 5 ml) a extrahuje se EtOAc. Organická vrstva se koncentruje, olej se čistí chromatografií na silikagelu a získá se 1-(4-fluorfenyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-3(R)-(3-oxo-3-fenylpropyl)-2-azetidinon:

HRMS vypočteno pro C₂₄H₁₉F₂NO₃: 408,1429; nalezeno 408,1411.

20 Stupeň 6: K produktu z 5. stupně (0,95 g, 1,91 mmol) v THF (3 ml) se přidá (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) a směs se ochladí na teplotu -20 °C. Po 5 minutách se během 0,5 hodiny přidá po kapkách komplex borohydrid-dimethylsulfid (2 M v THF, 0,85 ml, 1,7 mmol). Po celkem 1,5 hodině se přidá 25 CH₃OH a potom HCl (1 N) a reakční směs se extrahuje EtOAc, přičemž se získá 1-(4-fluorfenyl)-3-(R)-[3(S)-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-[4-(fenylmethoxy)fenyl]-2-azetidinon (sloučenina 6A-1) ve formě oleje.

¹H v CDCl₃ δ H3 = 4,68, J = 2,3 Hz, CI (M⁺H) 500.

30 Za použití (S)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu se získá odpovídající 3(R)-hydroxypropylazetidinon (sloučenina 6B-1).

¹H v CDCl₃ δ H3 = 4,69, J = 2,3 Hz, CI (M⁺H) 500.

35 K roztoku sloučeniny 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) v ethanolu (2 ml) se přidá 10% Pd/C (0,03 g) a směs se míchá pod tlakem 4,218 kg/cm² plynného H₂ po dobu 16 hodin. Reakční směs se koncentruje a získá se sloučenina 6A.

40 Teplota tání 164 až 166 °C, CI (M⁺H) 410.

[α]_D²⁵ = -28,1° (c 3, CH₃OH).

45 Elementární analýza vypočteno pro C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70,41; H 5,17; N 4,32; nalezeno: C 70,25; H 5,19; N 3,54.

Podobně se zpracuje sloučenina 6B-1 a získá se sloučenina 6B.

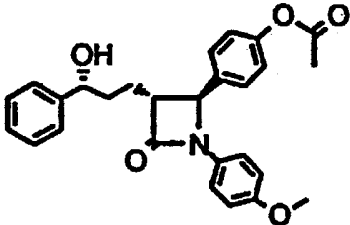
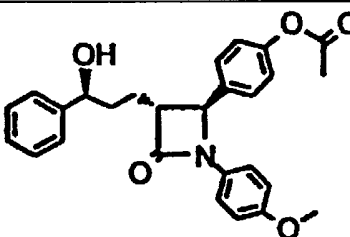
Teplota tání 129,5 až 132,5 °C, CI (M⁺H) 410.

50 Elementární analýza vypočteno pro C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70,41; H 5,17; N 4,32; nalezeno: C 70,30; H 5,14; N 3,52.

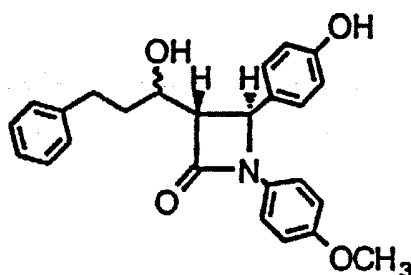
Příklad 6' (alternativní): K roztoku produktu z 5. stupně (0,14 g, 0,3 mmol) v ethanolu (2 ml) se přidá 10% Pd/C (0,03 g) a reakční směs se míchá pod tlakem 4,218 kg/cm² plynného H₂ po dobu 16 hodin. Reakční směs se filtruje a koncentruje a získá se směs sloučeniny 6A a 6B v poměru 1 : 1.

5

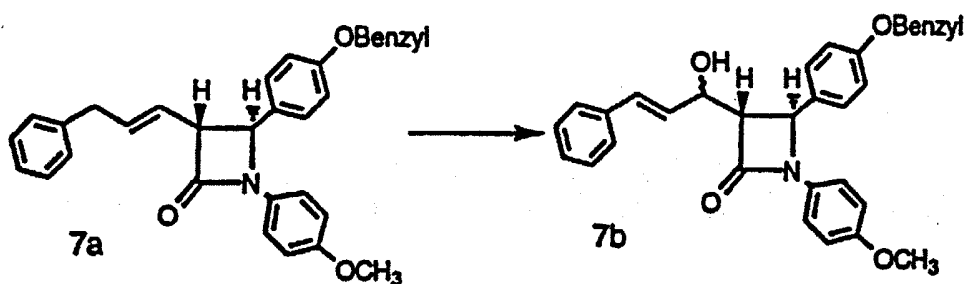
Za použití vhodných výchozích látek se a podle postupu 1–6 se připraví následující sloučeniny:

 6C	CI(M⁺H) 446; HRMS vypočteno C₂₇H₂₇NO₅ = 445,1904, nalez. 445,1890
 6D	CI (M⁺H) 446; HRMS vypočteno C₂₅H₂₅NO₄ = 445,1904, nalez. 445,19111

10 Příklad 7



Stupeň 1:



15

K roztoku sloučeniny 7a (1,0 g, 2,1 mmol v dioxanu (10 ml) se přidá SeO₂ (1,33 g, 11,98 mmol) a voda (0,25 ml, 14 mmol) a směs se zahřeje na teplotu 100 °C. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a extrakcí se izoluje surový produkt jako diastereomerní směs (1 : 2) alkoholů 7b–A a 7b–B. Tato směs se čistí HPLC na koloně Dynamax sílica, kde se rozdělí diastereomery 7b–A a 7b–B.

20

Diastereomer 7b–A (R): olej, J₃₄ = 2,3 Hz, δ CH(OH) = 4,86 (t),

25

HRMS $C_{32}H_{29}NO_4$ vypočteno: 491,2097, nalezeno: 491,2074.

Diastereomer 7b-B (R): olej, $J_{34} = 2,3$ Hz, δ CH(OH) = 5,06 (t),

5 HRMS $C_{32}H_{29}NO_4$ vypočteno: 491,2097; nalezeno: 491,2117.

Stupeň 2: K roztoku diastereomeru A z 1. stupně (58 mg, 0,12 mmol) v EtOAc (2 ml) se přidá 10% Pd/C (20 mg) a směs se míchá při teplotě 22 °C pod plynným H_2 (0,984 kg/cm²) po dobu 12 hodin. Filtrací a koncentrací se získá sloučenina uvedená v názvu jako polotuhá látka.

10

Teplota tání 90 až 92 °C, $J_{34} = 2,3$ Hz, δ CH(OH) = 4,1 (m),

HRMS $C_{25}H_{25}NO_4$ vypočteno: 403,1783; nalezeno: 403,1792.

15

Příklad 8

K roztoku produktu z příkladu 4A (90 mg, 0,2 mmol) v CH_2Cl_2 se přidá acetylchlorid (80 mg, 1,0 mmol) a pyridin (8 mg, 0,1 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se voda, vrstvy se oddělí a izoluje se odpovídající acetoxysloučenina 8A. Podobným způsobem se zpracují produkty z příkladů 4B, 6B a 6A a získají se následující sloučeniny 8B, 8C a 8D:

20

8A: 1,4(S)-bis-(4-methoxyfenyl)-3(R)-(3R)-acetoxi-3-fenylpropyl)-2-azetidinon. CI (M^+H) 460, HRMS $C_{28}H_{29}NO_5$; vypočteno: 459,2044; nalezeno 459,2045.

25

8B: 1,4(S)-bis-(4-methoxyfenyl)-3(R)-(3S)-acetoxi-3-fenylpropyl)-2-azetidinon. CI (M^+H) 460, HRMS $C_{28}H_{29}NO_5$; vypočteno: 459,20,44; nalezeno: 459,2048.

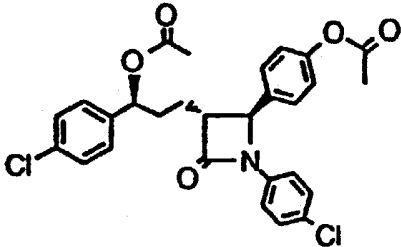
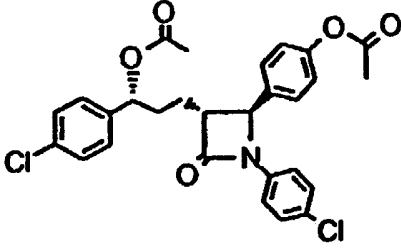
30

8C: 4(S)-(4-acetyloxyfenyl)-3((R)-3(R)-acetyloxy-3-(4-fluorfenyl)propyl)-1-(4-fluorfenyl)-2-azetidinon. FAB MS 493,4, HRMS $C_{28}H_{25}F_2NO_5$; vypočteno: 493,1695; nalezeno: 493,1701.

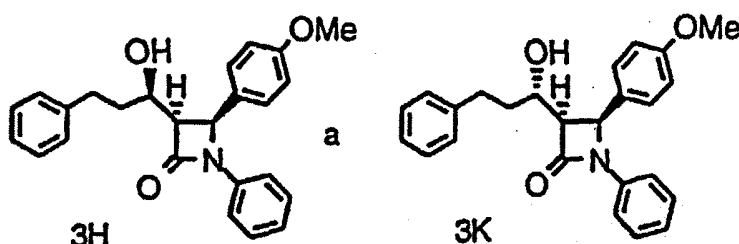
8D: 4(S)-(4-acetyloxyfenyl)-3((R)-3(S)-acetyloxy-3-(4-fluorfenyl)propyl)-1-(4-fluorfenyl)-2-azetidinon. FAB MS 493,4, HRMS $C_{28}H_{25}F_2NO_5$; vypočteno: 493,1695; nalezeno: 493,1694.

35

Za použití vhodných výchozích látek podle postupu uvedeného v příkladu 6 se připraví 1-(4-chlorfenyl)-3(R)(hydroxy-3-(4-chlorfenyl)propyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidinon. Za použití postupu uvedeném v příkladu 8 se připraví následující diacetáty 8E a 8F:

 8E	CI (M^+H) 527; 1H CDCl₃ δ H3' = 4,65
 8F	CI (M^+H) 527; 1H CDCl₃ δ H3' = 4,67

Příklad 9



5

Stupeň 1: Pyridiniumchlorochroman (2,4 g, 11 mmol) a $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ (20 mg) se přidá k roztoku 1-fenyl-3-(3-fenyl-1-hydroxypropyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2-azetidinonu (2,35 g, 6,1 mmol) v CH_2Cl_2 . Směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin, přidá se silikagel (40 g) a koncentruje se do sucha. Mžikovou chromatografií zbytku za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 4 se získá olej (1,98 g, výtěžek 85 %).

10

^1H NMR 2,85–2,95 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (d, 1H, J 2,6), 5,42 (1H, d, J 2,6), 6,85 (dd, 2H, J 2,8), 7,05 (m, 1H), 7,2–7,35 (m, 11H).

15

Stupeň 2: K roztoku produktu z 1. stupně (1,78 g, 4,62 mmol) v THF se při teplotě -10°C přidá NaH (115 mg, 4,8 mmol). Po 15 minutách se přidá NBS (865 mg, 4,85 mmol) a směs se míchá 20 minut. Potom se přidá 1 N HCl a směs se rozdělí mezi EtOAc a solanku. Organická vrstva se oddělí, suší přes MgSO_4 a koncentrací se získá olej. Mžikovou chromatografií oleje za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 10 se odebírá první sloučenina 9a jako pěnová pevná látka (830 mg, výtěžek 39 %, FAB MS 466/464, M^+H) a potom sloučenina 9b jako bezbarvá pevná látka (1,1 g, výtěžek 51 %, FAB MS 466/464, M^+H).

20

Stupeň 3a: K roztoku 9a (0,68 g, 1,46 mmol) v THF (5 ml) se při teplotě -50°C přidá $\text{Mg}(\text{OCOCF}_3)_2 \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (7,3 ml 1 M roztoku v Et_2O). Reakční směs se míchá 5 minut a potom se přidá $t\text{-Bu-NH}_2\text{-BH}_3$ (254 mg, 2,92 mmol). Po 15 minutách se teplota reakční směsi nechá během 20 minut vystoupit na 0°C , přidá se 1 N HCl a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi EtOAc a solanku. Organická vrstva se koncentruje a vzniklý olej se rozpustí ve směsi CH_2Cl_2 : CH_3OH (1 : 1) a přidá se ethanolamin (2 mmol). Po 15 minutách se reakční směs koncentruje a zbytek se rozdělí směsí EtOAc : 1 N HCl. Organická vrstva se promyje solankou a suší přes MgSO_4 a získá se olej. Tento olej se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 4 získá se sloučenina 9a-1 jako bezbarvá pevná látka, jako směs diastereomerů v poměru 4 : 1, v množství 0,52 g, výtěžek 76 %, SIMS 468/466 (M^+H).

25

30

Stupeň 3b: Za použití sloučeniny 9b jako výchozí látky a za použití postupu podobnému ve stupni 3a s rozpouštědlem CH_2Cl_2 se získá sloučenina 9b-1 v 80% výtěžku jako směs diastereomerů v poměru 13 : 1 (SIMS 468/466 M^+H).

35

Stupeň 4a: Roztok 9a-1 (0,27 g, 0,58 mmol) a AIBN (18 mg) v toluenu (40 ml) se po kapkách přidá při teplotě 80°C během 40 minut k roztoku $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (1,0 ml) v toluenu. Po 1 h se přidá další AIBN (5 mg) a reakce pokračuje při teplotě 80°C další 1,5 hodiny. Reakční směs se ochladí a koncentruje, zbytek se rozpustí v CH_3CN a 3x se promyje hexanem. Vrstva s CH_3CN se koncentruje a získá se sloučenina uvedená v názvu jako racemická směs (0,25 g). Tento olej se čistí HPLC za použití kolony Chiralcel OD a získá se sloučenina 3H (hlavní produkt) a 3J (vedlejší produkt).

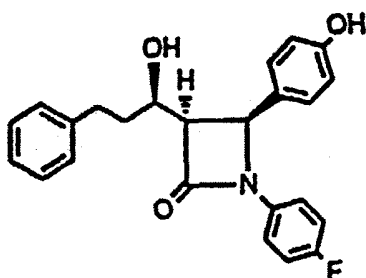
40

45

Stupeň 4b: Za použití postupu uvedeném ve stupni 4a a za použití sloučeniny 9b-1 jako výchozí látky se získá olej. Tento olej se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 3 se získá racemická sloučenina uvedená v názvu (výtěžek 70 %). Tento olej se čistí

HPLC za použití kolony Chiralcel OD a získá se sloučenina 3J (hlavní produkt) a 3H (vedlejší produkt).

5 Příklad 10



10 Stupeň 1: Za použití postupu uvedeném v příkladu 3, s použitím 1-(4-fluorfenyl-4-(4-
terc.butyldimethylsilyloxyfenyl)-2-azetidinonu se získá 1-(4-fluorfenyl-3-(3-fenyl-1-hydroxy-
propyl)-4(4-terc.butyldimethylsilyloxyfenyl)-2-azetidinon.

15 Stupeň 2: Roztok cis-azetidinonu z 1. stupně (0,25 g) v CH₃CN (21 ml) se zpracuje 48% vodnou
HF (2,5 ml). Po 18 hodinách se reakční směs zředí studenou H₂O a extrahuje se Et₂O. Vrstva
Et₂O se promyje 2x H₂O, zředěným roztokem NaHCO₃ a solankou, suší se přes MgSO₄
a koncentruje. Krystalizací zbytku ze směsi EtOAc a hexanu v poměru 1 : 2 se získá sloučenina
uvedená v názvu jako bezbarvé jehličky (123 mg, výtěžek 64 %), teplota tání 168 až 171 °C.

20 Elementární analýza vypočtena pro C₂₄H₂₂O₃FN: C 73,64; H 5,66; N 3,58; nalezena C 73,32; H
5,65; N 3,68.

Příklady následujících prostředků představují některé dávkové formy podle vynálezu. V každém
z nich pojem „účinná sloučenina“ znamená sloučeninu obecného vzorce I.

25

Příklad A

Tablety

č.	složka	mg/tabletu	mg/tabletu
1	účinná sloučenina	100	500
2	laktóza USP	122	113
3	kukuřičný škrob pro potraviny jako 10% (hmot.) pasta ve vyčištěné vodě	30	40
4	kukuřičný škrob pro potraviny	45	40
5	stearát hořečnatý	3	7
Celkem		300	700

30

Postup přípravy

35 Složky č. 1 a 2 se míchají ve vhodném mixéru 10 až 15 minut. Tato směs se granuluje se složkou
č. 3. Pokud je to nutné, vlhké granule se rozemelou přes hrubé síto (např. 0,63 cm). Vysušené
granule se prosejí, pokud je to nutné a smíchají se složkou 4. Směs se míchá 10 až 15 minut.
Přidá se složka č. 5 a směs se míchá 1 až 3 minuty. Směs se vlisuje do vhodného tvaru a odváží
se na vhodném tabletovacím stroji.

Příklad B

Tobolky

č.	složka	mg/tabletu	mg/tabletu
1	účinná sloučenina	100	500
2	laktóza USP	106	123
3	kukuřičný škrob pro potraviny	40	70
4	stearát hořečnatý (NF)	4	7
Celkem		250	700

5

Způsob přípravy

Složky č. 1, 2 a 3 se míchají ve vhodném mísiči 10 až 15 minut. Přidá se složka 4 a směs se míchá 1 až 3 minuty. Směs se vhodným strojem pro plnění tobolek naplní do vhodných dvoudílných tobolek z tvrdé želatiny.

10

Shora popsanými testovacími postupy byla pro sloučeniny příkladů získána následující in vivo data. Data jsou uvedena jako procenta změny (tj. procenta snížení esterů cholesterolu) proti kontrole, tj. negativní čísla znamenají pozitivní účinek spočívající ve snížení množství lipidů.

15

Př. č.	% Redukce		Dávka mg/kg
	Cholest. v séru	Estery cholest.	
1A	-23	0	50
1B	-15	-39	50
1C	14	0	50
2	0	0	50
3A	-31	-69	50
3C	-60	-92	50
3D	-17	-61	10
3E	0	0	10
3F	-29	-77	10
3G	-16	-38	10
3H	-41	-86	10
3I	0	-22	10
3J	0	0	3
3K	0	0	10
3L	-15	-21	10
3M	0	-22	10
4A	0	-54	5
4B	-37	-89	8
4C	-12,5	0	3
4D	9	0	7
4E	0	-46	3
4F	-29	-95	3
5	0	-64	10
6A	-59	-95	1
6A-1	-43	-93	1
6B	-40	-92	3
6C	0	-48	3
6D	-46	-95	10
8A	0	-44	3
8B	-50	-95	3

Pokračování

Př. č.	% Redukce		Dávka mg/kg
	Cholest. v séru	Estery cholest.	
8C	-14	-37	1
8D	-49	-98	1
8E	-22	-66	3
8F	-43	-94	1
10	-26	-77	3

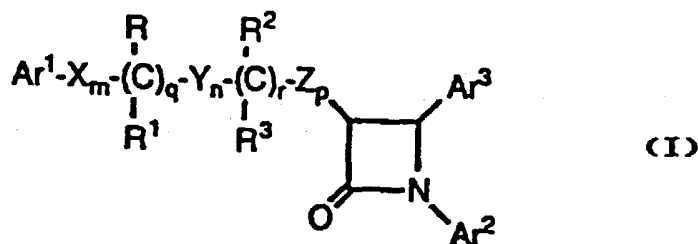
5

PATENTOVÉ NÁROKY

10 1. Farmaceutický prostředek s hypocholesterolemními účinky, vyznačující se tím, že ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem obsahuje jako účinné látky

a) inhibitor biosyntézy cholesterolu v kombinaci s

15 b) hydroxysubstituovaným azetidinonem obecného vzorce I



20 v němž

Ar¹ a Ar² značí jednotlivě C₆₋₁₀aryl nebo R⁴-substituovaný C₆₋₁₀aryl,

Ar³ je C₆₋₁₀aryl nebo R⁵-substituovaný C₆₋₁₀aryl,

25

X, Y a Z jsou jednotlivě -CH₂-, -CH(C₁₋₄alkyl)- nebo -C(di-C₁₋₄alkyl)-,

R a R² značí jednotlivě -OR⁶, -OCOR⁶, -OCOOR⁹ nebo -CONR⁶R⁷,

30

R¹ a R³ jsou jednotlivě vodík, C₁₋₄alkyl nebo C₆₋₁₀aryl,

q je 0 nebo 1, r je 0 nebo 1, m, n a p značí jednotlivě 0, 1, 2, 3 nebo 4, s tou podmínkou, že alespoň jeden z indexů q a r je 1 a součet m, n, p, q a r je 2, 3, 4, 5 nebo 6, a dále s tou podmínkou, že znamená-li p 0 a r znamená 1, je součet m, q a n 1, 2, 3, 4 nebo 5,

35

R⁴ značí 1 až 5 substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující C₁₋₄alkyl, -OR⁶, -OCOR⁶, -OCOOR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -OCONR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶COOR⁹, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-C₁₋₄alkyl, NR⁶SO₂-C₆₋₁₀aryl, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂-C₁₋₄alkyl, -S(O)₀₋₂-C₆₋₁₀aryl, -S(O)₀₋₂R⁹,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{C}_{2-4}\text{alkylen})\text{COOR}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, $-\text{CF}_3$,
 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a halogen,

5 R^5 značí 1 až 5 substituentů nezávisle vybraných ze skupiny zahrnující $-\text{OR}^6$, $-\text{OCOR}^6$,
 $-\text{OCOOR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{COOR}^9$, $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{C}_{2-4}\text{alkylen})\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}=\text{COOR}^6$,

10 R^6 , R^7 a R^8 značí jednotlivě vodík, C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl nebo C_{6-10} arylem substituovaný C_{1-4} alkyl,

R^9 je C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl nebo C_{6-10} arylem substituovaný C_{1-4} alkyl,

příčemž C_{6-10} aryl značí fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl,

15 a/nebo s jejich farmaceuticky použitelnými solemi.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje inhibitor HMG CoA reduktázy, skupinově zvané statiny.

20 3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje statin vybraný ze skupiny zahrnující lovastatin, pravastatin, simvastatin a atorvastatin.

25 4. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 3 pro léčení nebo prevenci aterosklerózy nebo ke snižování hladin cholesterolu v plazmě.

Konec dokumentu
