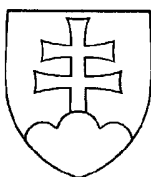


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **355-96**
 (22) Dátum podania: **14.09.1994**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/102 440, 08/257 593**
 (32) Dátum priority: **21.09.1993, 09.06.1994**
 (33) Krajina priority: **US, US**
 (40) Dátum zverejnenia: **05.02.1997**
 (45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **07.11.2000**
 (86) Číslo PCT: **PCT/US94/10099, 14.09.1994**

(11) Číslo dokumentu:

281 067(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl⁷:**C 07D 205/08****A 61K 31/395**

(73) Majiteľ patentu: Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;

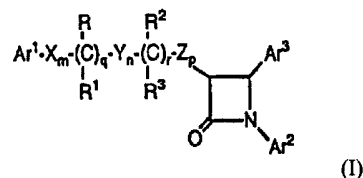
(72) Pôvodca vynálezu: Rosenblum Stuart B., West Orange, NJ, US;
 Dugar Sundeep, Bridgewater, NJ, US;
 Burnett Duane A., Fanwood, NJ, US;
 Clader John W., Cranford, NJ, US;
 McKittrick Brian A., Bloomfield, NJ, US;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Hydroxysubstituované azetidinónové zlúčeniny, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Hydroxysubstituované azetidinónové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Ar¹ a Ar² sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej aryl a R⁴-substituovaný aryl; Ar³ znamená aryl alebo R⁵-substituovaný aryl; X, Y a Z nezávisle od seba znamenajú -CH₂-, -CH(C₁₋₆ alkyl)- alebo -Cdi(C₁₋₆ alkyl)-; R a R² nezávisle od seba znamenajú -OR⁶, -(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ a -O(CO)-NR⁶R⁷; R¹ a R³ nezávisle od seba znamenajú vodík, C₁₋₆ alkyl alebo aryl; q je 0 alebo 1; r je 0 alebo 1; m, n a p znamenajú nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 s podmienkou, že aspoň jedno q a r znamená 1 a súčet m, n, p, q a r je 2, 3, 4, 5 alebo 6, pričom ak p je 0 a r je 1, potom súčet m, q a n je 1, 2, 3, 4 alebo 5; význam substituentov R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁹ je uvedený v patentových nárokoch; spôsoby ich prípravy; farmaceutický prostriedok obsahujúci uvedené zlúčeniny a ich použitie v lekárstve.



Oblasť techniky

Vynález sa týka hydroxysubstituovaných azetidínónov, ktoré sú užitočné ako hypocholesterolemické činidlá na liečenie a prevenciu aterosklerózy. Ďalej sa tento vynález týka kombinácie hydroxysubstituovaných azetidínónov podľa tohto vynálezu a inhibítorov biosyntézy cholesterolu na liečenie a prevenciu aterosklerózy. Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy hydroxysubstituovaných azetidínónov.

Doterajší stav techniky

Aterosklerotické koronárne srdcové ochorenie predstavuje hlavnú príčinu smrti a kardiovaskulárnych úmrtí v západnom svete. Medzi rizikové faktory aterosklerotického koronárneho srdcového ochorenia patrí hypertenzia, diabetes mellitus, rodinná anamnéza, mužské pohlavie, cigaretový dym a cholesterol v sére. Celkové množstvo cholesterolu presahujúce 225 až 250 mg/dl súvisí s významným zvýšením rizika.

Estery cholesterolu sú hlavnou zložkou aterosklerotických poškodení a hlavnou formou skladovania cholesterolu v bunkových stenách artérií. Tvorba esterov cholesterolu je tiež kľúčovým stupňom intestinálnej absorpcie cholesterolu z jedla. Inhibícia tvorby esterov cholesterolu a zníženie hladiny cholesterolu v sére, teda pravdepodobne inhibuje postup tvorby aterosklerotických poškodení, znižuje hromadenie esterov cholesterolu v arteriálnych stenách a blokuje absorpciu cholesterolu z jedla.

Je opísaných niekoľko azetidínónov, užitočných na znižovanie cholesterolu a/alebo na inhibovanie tvorby cholesterolu obsahujúcich poškodení v cicavčích arteriálnych stenách. USA patent č. 4 983 597 opisuje N-sulfonyl-2-azetidínóny ako anticholesterolemické činidlá. Ram a spol. v Indian J. Chem., Sect. B, 29B, 12 (1990), str. 1134 - 7, opisuje etyl 4-(2-oxoazetidín-4-yl)fenoxyalkanoáty ako hypolipidemické činidlá. Európska patentová publikácia 264 321 opisuje 1-substituované-4-fenyl-3-(2-oxoalkalýdén)-2-azetidínóny ako inhibítory agregácie krvných platničiek. Európsky patent č. 199 630 a európska patentová prihláška č. 337 549 opisujú substituované azetidínóny ako inhibítory elastázy. O inhibítoroch elastázy je známe, že sú užitočné pri liečení zápalových stavov, vedúcich k deštrukcii tkaniva, ktoré súvisia s rôznymi chorobnými stavmi, napr. s aterosklerózou.

Spis WO 93/02048, publikovaný 4. februára 1993, opisuje substituované β -laktámy, ktoré sú užitočné ako hypocholesterolemické činidlá.

Regulácia celkovej homeostázy cholesterolu u ľudí a zvierat zahŕňa reguláciu cholesterolu z jedla a moduláciu biosyntézy cholesterolu, biosyntézy žlčových kyselín a katabolizmu plazmových lipoproteínov obsahujúcich cholesterol. Pečeň je hlavným orgánom, ktorý je zodpovedný za biosyntézu a katabolizmus cholesterolu a z tohto dôvodu je hlavnou determinantou hladín cholesterolu v plazme. Pečeň je miestom syntézy a sekrécie lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), ktoré sú následne metabolizované na lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) v obehu. LDL sú prevládajúcimi lipoproteínmi v plazme, nesúcimi cholesterol. Zvýšenie ich koncentrácie zodpovedá zvýšenej ateroskleróze.

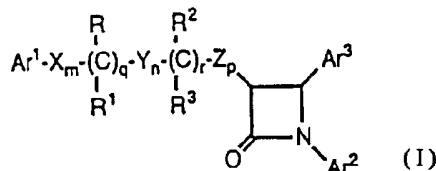
Ak sa absorpcia cholesterolu v črevách akýmkoľvek spôsobom zníži, do pečene sa dodáva menej cholesterolu. Dôsledkom je zníženie produkcie hepatického lipoproteínu (VLDL) a zvýšenie hepatickej clearance cholesterolu v plazme, väčšinou ako LDL. Čistým výsledkom inhibície

absorpcie intestinálneho cholesterolu je zníženie hladín cholesterolu v plazme.

Zistilo sa, že inhibícia biosyntézy cholesterolu inhibítorom 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A reduktázy (EC1.1.1.34) je účinným spôsobom na zníženie množstva cholesterolu v plazme [Witzum: Circulation, 80, 5 (1989), str. 1101 - 1114] a na zníženie aterosklerózy. Kombinácia terapie inhibítorom Hmg CoA reduktázy a činidlami, ktoré odstraňujú žlčové kyseliny preukázala, že je oveľa účinnejšia u ľudských pacientov, než akékoľvek činidlo pri monoterapii [Illingworth: Drugs, 36 (Suppl. 3) (1988), str. 63 - 71].

Podstata vynálezu

Hypocholesterolemické zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



alebo ich farmaceuticky použiteľná soľ, kde

Ar¹ a Ar² sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a R⁴-substituovaný aryl,

Ar³ znamená aryl alebo R⁵-substituovaný aryl,

X, Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -CH₂-, -CH(C₁₋₆ alkyl) a -Cdi(C₁₋₆ alkyl)-,

R a R² sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ a -O(CO)NR⁶R⁷,

R¹ a R³ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, C₁₋₆ alkyl a aryl,

q znamená 0 alebo 1, r znamená 0 alebo 1, m, n a p znamenajú nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 s tým, že aspoň jedno q a r znamená 1 a súčet m, n, p, q a r je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 s tým, že ak p znamená 0 a r znamená 1, potom súčet m, q a n je 1, 2, 3, 4 alebo 5,

R⁴ je 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej C₁₋₆ alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(nižší alkylén)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ a halogén,

R⁵ je 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(C₁₋₆ alkylén)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶,

R⁶, R⁷ a R⁸ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, C₁₋₆ alkyl, aryl a arylsubstituovaný C₁₋₆ alkyl a

R⁹ znamená C₁₋₆ alkyl, aryl alebo arylsubstituovaný C₁₋₆ alkyl, pričom aryl je vybraný z fenylu, naftylu, indanylu, tetrahydronaftylu a indanylu.

R⁴ znamená výhodne 1 až 3 nezávisle vybrané substituenty a R⁵ znamená výhodne 1 až 3 nezávisle vybrané substituenty. Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Ar¹ znamená fenyl alebo R⁴-substituovaný fenyl, predovšetkým (4-R⁴)-substituovaný fenyl. Ar² znamená výhodne fenyl alebo R⁴-substituovaný fenyl, predovšetkým

(4- R^4)-substituovaný fenyl. Ar^3 znamená výhodne R^5 -substituovaný fenyl, predovšetkým (4- R^5)-substituovaný fenyl. Ak Ar^1 znamená (4- R^4)-substituovaný fenyl, R^4 znamená výhodne halogén. Ak Ar^2 a Ar^3 znamenajú R^4 - a R^5 -substituovaný fenyl, potom R^4 znamená výhodne halogén alebo $-OR^6$ a R^5 znamená výhodne $-OR^6$, kde R^6 znamená C_{1-6} alkyl alebo vodík. Mimoriadne výhodné sú zlúčeniny, kde každé Ar^1 a Ar^2 znamená 4-fluórfenyl a Ar^3 znamená 4-hydroxyfenyl alebo 4-metoxifenyl.

X, Y a Z sú každý výhodne $-CH_2-$. R^2 a R^3 znamenajú každý výhodne vodík. R a R^2 znamenajú výhodne $-OR^6$, kde R^6 znamená vodík alebo skupinu ľahko metabolizovateľnú na hydroxyl, (ako sú $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$ a $-O(CO)NR^6R^7$, definované).

Súčet m, n, p, q a r je výhodne 2, 3 alebo 4, predovšetkým výhodne 3. Výhodné sú zlúčeniny, kde m, n a r sú každý nula, q je 1 a p je 2. Výhodné sú tiež zlúčeniny, kde p, q a n sú každý nula, r je 1 a m je 2 alebo 3. Mimoriadne výhodné sú zlúčeniny, kde m, n a r sú každý nula, q je 1, p je 2, Z znamená $-CH_2-$ a R znamená $-OR^6$, kde R^6 znamená predovšetkým vodík. Mimoriadne výhodné sú aj zlúčeniny, kde p, q a n sú každý nula, r je 1, m je 2, X znamená $-CH_2-$ a R^2 znamená $-OR^6$, kde R^6 znamená predovšetkým vodík.

Ďalšia skupina výhodných zlúčení sú zlúčeniny, v ktorých Ar^1 znamená fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená výhodne fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl. Výhodné sú tiež zlúčeniny, v ktorých Ar^1 znamená fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl a kde m, n a r sú každý nula, q je 1 a p je 2 alebo kde p, q a n sú každý nula, r je 1 a m je 2 alebo 3.

Tento vynález sa týka tiež spôsobu znižovania hladiny cholesterolu v sére cicavca, ktorý potrebuje toto liečenie. Tento spôsob sa vyznačuje tým, že sa cicavcovi podáva účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I). To znamená, že v rozsahu nárokov je možné použiť zlúčeninu podľa tohto vynálezu aj ako hypocholesterolemické činidlo.

Z ešte iného aspektu sa tento vynález týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo farmaceuticky prijateľnom nosiči, znižujúce množstvo cholesterolu v sére.

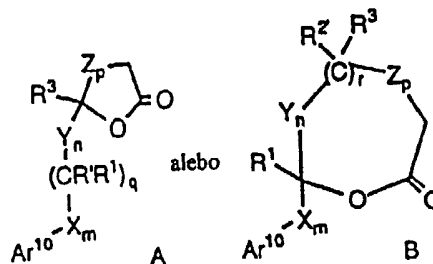
Tento vynález sa týka tiež spôsobu znižovania hladiny cholesterolu v plazme a spôsobu liečenia alebo prevencie aterosklerózy, vyznačujúceho sa tým, že sa cicavcovi, ktorý takého liečenie potrebuje, podáva účinné množstvo kombinácie inhibítora absorpcie cholesterolu, ktorým je hydroxysubstituovaný azetidinón všeobecného vzorca (I) a inhibítora biosyntézy cholesterolu. To znamená, že tento vynález sa týka použitia inhibítora absorpcie cholesterolu, ktorým je hydroxysubstituovaný azetidinón všeobecného vzorca (I) na kombinované použitie s inhibítom biosyntézy cholesterolu (a podobne, použitie inhibítora biosyntézy cholesterolu na kombinované použitie s inhibítom absorpcie cholesterolu typu hydroxysubstituovaného azetidinónu všeobecného vzorca (I)) na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na znižovanie hladiny cholesterolu v plazme.

Z iného aspektu sa tento vynález týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje účinné množstvo inhibítora absorpcie cholesterolu typu hydroxysubstituovaného azetidinónu všeobecného vzorca (I), inhibítora biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky prijateľného nosiča. V konečnom aspekte sa tento vynález týka kombinovaného farmaceutic-

kého prostriedku, obsahujúceho v jednom zásobníku účinné množstvo inhibítora absorpcie cholesterolu typu hydroxysubstituovaného azetidinónu všeobecného vzorca (I) vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v oddelenom zásobníku účinné množstvo inhibítora biosyntézy cholesterolu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

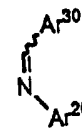
Z iného aspektu sa tento vynález týka spôsobu prípravy zlúčení všeobecného vzorca (I), ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

a) spracovanie silnou bázou laktónu všeobecného vzorca



v ktorom R^1 a R^2 znamenajú R a R^2 alebo vhodne chránené hydroxyskupiny, Ar^{10} znamená Ar^1 , vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl a zostávajúce premenné sú definované s tým, že keď v laktóne všeobecného vzorca B n a r každý znamená nulu, potom p je 1 až 4,

b) reakciu produktu zo stupňa a) s iminom všeobecného vzorca



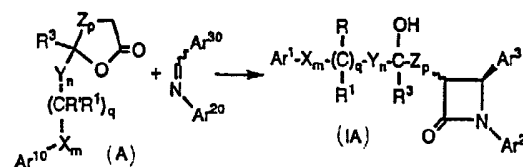
v ktorom Ar^{20} znamená Ar^2 , vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl a Ar^{30} znamená Ar^3 , vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl,

c) ochladenie reakcie kyselinou,

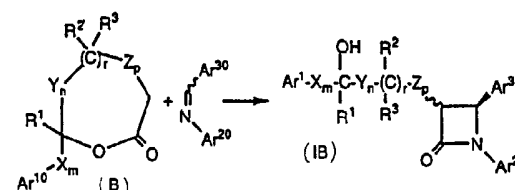
d) prípadne odstránenie ochranných skupín z R^1 , R^2 , Ar^{10} , Ar^{20} a Ar^{30} , pokiaľ sú prítomné a

e) prípadne funkcionalizáciu substituentov na R, R^2 , Ar^1 , Ar^2 a Ar^3 .

S použitím uvedených laktónov sa pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca (IA) a (IB) nasledovne:



kde premenné majú uvedený význam a



kde premenné majú uvedený význam.

Pojem „nižší alkyl“ tak, ako sa tu používa, znamená alkyllovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka.

Pojem „aryl“ znamená fenylyl, naftyl, indenyl, tetrahydro-naftyl alebo indanyl.

Pojem „halogén“ znamená atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

V uvedenom ustanovení tam, kde sa uvádza, že R^6 , R^7 a R^8 majú byť nezávisle vybrané zo skupiny substituentov, znamená, že R^6 , R^7 a R^8 sú vybrané nezávisle, ale tiež, keď premenné R^6 , R^7 alebo R^8 sa vyskytujú v molekule viac ako jedenkrát, potom tieto výskyty sú vybrané nezávisle (napríklad, ak R znamená $-OR^6$, kde R^6 znamená vodík, R^4 môže byť $-OR^6$, kde R^6 znamená nižší alkyl).

Zlúčeniny podľa vynálezu majú aspoň jeden asymetrický atóm uhlíka, a teda všetky izoméry, vrátane enantiomérov a diastereomérov, sú považované za súčasť tohto vynálezu. Tento vynález zahŕňa d a l izoméry ako v čistej forme, tak aj vo forme zmesi, vrátane racemických zmesí. Izoméry sa môžu pripravovať konvenčnými spôsobmi, buď reakciou chirálnych východiskových materiálov alebo oddelením izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Izoméry môžu zahŕňať aj geometrické izoméry, napríklad ak je prítomná dvojná väzba. Všetky tieto geometrické izoméry sú súčasťou tohto vynálezu.

Odborníci ocenia, že pri niektorých zlúčeninách všeobecného vzorca (I) bude jeden izomér vykazovať väčšiu farmakologickú aktivitu ako iný izomér.

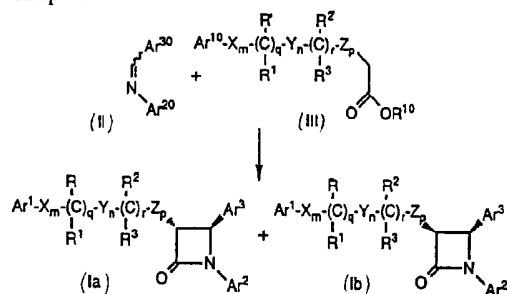
Zlúčeniny podľa vynálezu s aminovou skupinou môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Príkladmi vhodných kyselín na tvorbu solí sú kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citrónová, šťaveľová, malónová, salicylová, jablčná, fumarová, jantárová, askorbová, maleínová, metánsulfónová a ďalšie minerálne a karboxylové kyseliny dobre známe odborníkom. Sol' sa pripravuje tak, že sa voľná báza privedie do kontaktu s požadovaným množstvom žiadanej kyseliny. Voľná báza sa regeneruje tak, že sol' sa nechá reagovať so zriedeným vodným roztokom vhodnej bázy, ako je vodný hydrogénuhlíčan sodný. Voľná báza sa trochu odlišuje od príslušnej soli v niektorých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách. Inak sú však pre účely tohto vynálezu soli ekvivalentné príslušným voľným bázam.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú kyslé (napríklad tie zlúčeniny, ktoré majú karboxylovú skupinu). Tieto zlúčeniny tvoria farmaceuticky prijateľné soli s organickými a anorganickými bázami. Príkladmi týchto solí sú sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlatisté a strieborné soli. Patria sem aj soli tvorené farmaceuticky prijateľnými amínmi, ako je amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, N-metylglukamín a podobne.

Inhibitory biosyntézy cholesterolu na použitie v kombinácii podľa tohto vynálezu zahŕňajú inhibitory HMG CoA reduktázy, ako je lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín a CI-981, inhibitory HMG CoA syntetázy, napríklad L-659,699 ((E,E)-11-[3'R-(hydroxymetyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimetyl-2,4-undekánová kyselina), inhibitory syntézy skvalénu, napríklad skvalastatín 1 a inhibitory skvalén epoxidázy, napríklad NB-598 ((hydrochlorid (E)-N-etyl-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-3-[3,3'-bithiofén-5-yl]metoxy]benzén-metánaminu a ďalšie inhibitory biosyntézy cholesterolu, ako je DMP-565. Výhodnými inhibítormi HMG CoA reduktázy je lovastatín, pravastatín a simvastatín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa pripravujú známymi spôsobmi, napríklad spôsobmi opísanými ďalej a spôsobmi opísanými vo W093/02048.

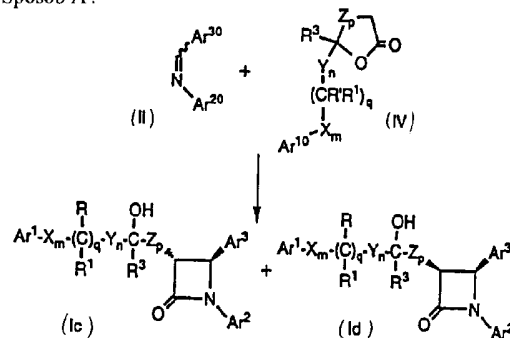
Postup A:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) a (Ib), kde Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , X , Y , Z , R , R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p , q a r majú uvedený význam, možno pripraviť spracovaním estery všeobecného vzorca (III), kde R^{10} je nižší alkyl ako etyl alebo chirálna časť ako je metyl alebo 10-(diizopropylsulfónamid)-izobornyl a zostávajúce premenné majú uvedený význam, so silnou bázou, ako je lítiumdiizopropylamid (LDA), vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán (THF), pri teplote -78°C . Prípadne možno pridať solubilizačné činidlo, ako je hexametylfosforečnan triamid (HMPA) ako rozpúšťadlo. Pridá sa imín všeobecného vzorca (II), kde Ar^{20} a Ar^{30} majú uvedený význam a reakčná zmes sa zahrieva na izbovú teplotu alebo sa udržiava na vhodnej nízkej teplote, ako je -78°C , počas vhodného času a potom nasleduje ochladenie vhodnou kyselinou, ako je 1 N kyselina chlorovodíková. Produkt sa izoluje použitím obvyklých čistiacich spôsobov. Ak je prítomná ochranná skupina, uvedená ďalej v tabuľke (I) na jednej alebo viacerých prípadne chránených skupinách, uskutoční sa ďalší krok, zahŕňajúci odstránenie ochrannej skupiny použitím známych spôsobov. Pri zlúčeninách všeobecného vzorca (Ia), (Ib) alebo pri ktorejkoľvek zlúčeninách všeobecného vzorca (I), kde chránená hydroxyskupina Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 alebo R^2 je alkoxy alebo benzyloxyskupina, nemusí byť takáto ochranná skupina odstránená, aby sa získala zlúčenina všeobecného vzorca (I). Ak bude použitý chirálny ester všeobecného vzorca (III), vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) alebo (Ib) nebude racemická.

Imíny všeobecného vzorca (II) ($Ar^{30}-CH=N-Ar^{20}$) sa pripravujú z aldehydov všeobecného vzorca $Ar^{30}-CHO$ a z aminov všeobecného vzorca $Ar^{20}-NH_2$ postupmi známymi v stave techniky. Aldehydy všeobecného vzorca $Ar^{30}-CHO$ a aminy všeobecného vzorca $Ar^{20}-NH_2$ sú komerčne dostupné alebo sa pripravujú známymi spôsobmi.

Spôsob A':



Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic) a (Id), kde premené majú uvedený význam, sa pripravujú postupom zahŕňajúcim nasledovné stupne:

(a) Laktón všeobecného vzorca (IV), kde premenné majú uvedený význam, sa spracuje silnou bázou, ako je alkylitium (napríklad n-butyllitium), hydrid kovu (napríklad hydrid sodný), alkoxid kovu (napríklad metoxid sodný), halogenid kovu (napríklad TiCl_4) a následne výmenou kovu v litienuoláte za halogenid kovu (napríklad chlorid zinočnatý), výmenou kovu v litienuoláte za alkyl kovu (napríklad 9-borabicyklononyltriflát) alebo výhodne za amid kovu, vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle v suchom THF, étere alebo benzéne v suchej inertnej atmosfére, napríklad pod dusíkom. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote od 0 do -85°C , výhodne pri teplote -78°C počas 5 až 60 minút, výhodne 30 minút. Prípadne sa môže pridať 1 až 50 % solubilizačného spolurozpúšťadla, výhodne okolo 10 % HMPA.

(b) Do produktu zo stupňa (a) sa pridá imín všeobecného vzorca (II), kde Ar^{20} a Ar^{30} majú uvedený význam, počas 5 až 60 minút, výhodne počas 30 minút, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava v intervale 0 až -85°C , výhodne -78°C počas 1 až 12 hodín, výhodne 3 hodín alebo sa reakčná zmes zahrieva počas tejto periódy rýchlosťou od 10 do 70°C za hodinu na teplotu 20°C .

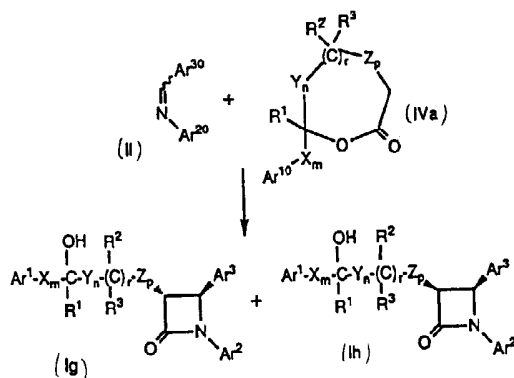
(c) Reakcia sa ochladí vhodnou kyselinou, ako je HCl (1 N).

(d) Chrániace skupiny na R^1 , R^2 , Ar^{10} , Ar^{20} a Ar^{30} , pokiaľ sú prítomné, sa odstraňujú, ak je to žiaduce, spôsobmi známymi v oblasti techniky, napríklad silylové skupiny sa odstraňujú spracovaním s fluoridom.

(e) Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde ktorýkoľvek symbol R a R^2 , pokiaľ je prítomný, je OR^6 , kde R^6 znamená vodík, sa môžu previesť známymi spôsobmi na iné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R a R^2 sú funkcionálne, t. j. sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, kde R^6 , R^7 a R^9 majú uvedený význam a R^6 znamená C_{1-6} alkyl, aryl alebo aryl- C_{1-6} alkyl. Napríklad spracovaním alkoholu alkylhalogenidom za prítomnosti vhodnej bázy, ako je NaH, sa získajú alkoxysubstituované zlúčeniny (napríklad R alebo R^2 znamená OR^6 , kde R^6 znamená nižší alkyl), spracovaním alkoholu acylačným činidlom, ako je acetylchlorid, sa získajú zlúčeniny, kde R alebo R^2 znamenajú $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, spracovaním alkoholu fosgénom a potom alkoholom vzorca HOR^9 sa získajú zlúčeniny substituované skupinou $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ a spracovaním alkoholu fosgénom a potom amínom vzorca HNR^9R^7 sa získajú zlúčeniny, kde R alebo R^2 znamenajú $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^7$. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Ar^1 , Ar^2 alebo Ar^3 má hydroxyskupinu alebo aminoskupinu, môžu byť podobne funkcionálne na získanie iných zlúčenín všeobecného vzorca (I), t. j., kde R^4 a R^5 znamenajú nezávisle $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^9(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, alebo $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.

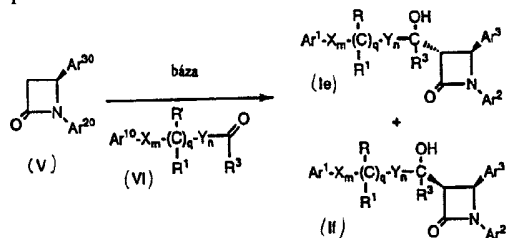
Produkt zo stupňa c, d alebo e sa izoluje použitím známych purifikačných spôsobov, ako je extrakcia, kryštalizácia alebo výhodne chromatografia na silikagéli 60. Ak sa použije chirálny laktón, výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (Ic) alebo (Id) nie je racemická.

Použitím postupu, ktorý je opísaný v stupňoch (a) až (e), sa z laktónov všeobecného vzorca (IVa) pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca (Ig) a (Ih) s tým, že keď n a r znamenajú každý nulu, potom p znamená 1 až 4.



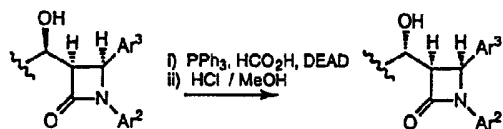
Laktóny všeobecného vzorca (IV) a (IVa) sú známe alebo sa pripravujú dobre známymi spôsobmi v oblasti techniky, pozri napríklad US patent č. 4 375 475 a J. Agric. Food Chem., 30 (5) (1982), str. 920 - 4.

Spôsob B:



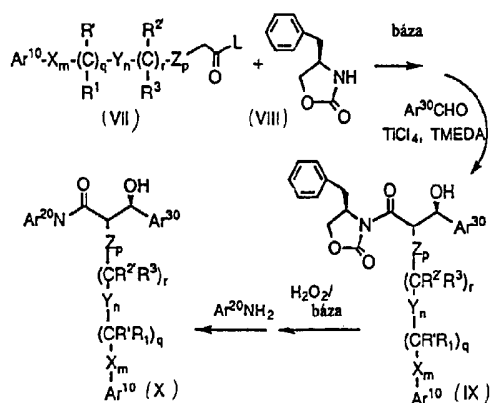
Azetidinóny všeobecného vzorca (V), kde Ar^{20} a Ar^{30} majú uvedený význam, reagujú za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (Ie) a (If) (t. j. zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde r znamená 1, R^2 znamená hydroxy a p znamená nulu), spracovaním azetidinónu V silnou bázou, ako je litiuzopropylcyclohexylamid vo vhodnom rozpúšťadle, ako je THF za prítomnosti alebo neprítomnosti HMPA pri teplote -78°C , nasledovanom adíciou aldehydu alebo ketónu všeobecného vzorca (VI), kde Ar^{10} , X , Y , R^1 , R^3 , m , n a q majú uvedený význam. Podobne ako v prípade spôsobu A, ochranné skupiny na Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 a R^2 môžu byť v prípade potreby odstránené.

Týmto spôsobom sa pripraví niekoľko možných diastereomérov, ktoré sa oddelia kombináciou kryštalizácie, chromatografie na silikagéli a HPLC, spôsobmi známymi v oblasti techniky. Zostávajúce diastereoméry sa získajú inverznými reakciami, ako je Mitsunobuova reakčná sekvencia uvedená ďalej, kde sú uvedené čiastočné štruktúry všeobecného vzorca (If):



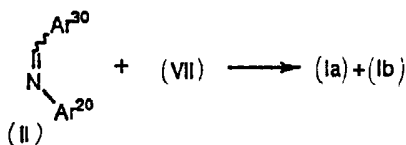
V uvedenom známom spôsobe DEAD znamená dietylazodikarboxylát a PPh_3 znamená trifenylofosfin. Reakčné zložky sa miešajú cez noc pri izbovej teplote a vzniknutý ester sa prevedie na zodpovedajúcu hydroxyzlúčeninu s požadovanou stereochemiou.

Spôsob C:



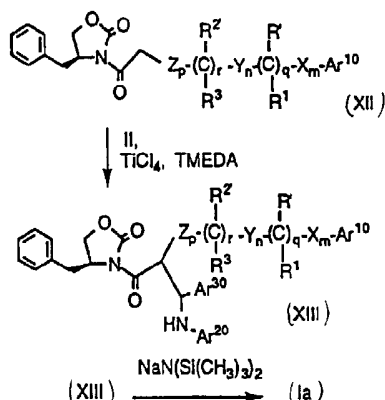
Definované zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) sa pripravujú reakciou chirálnej častice, ako je zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), s aktívnym derivátom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (VII), napríklad acidchloridom ($L=\text{Cl}$), zmesovým anhydridom tvoreným fenylfosfordichloridátom ($L=\text{OP(O)(Cl)OPh}$), N-metylpyridí-niumesterom vznikajúcim reakciou kyseliny s N-metyl-2-chlórpriidíniumjodidom ($L=2\text{-oxy-N-metylpyridíniumjodid}$) a tiopyridylesterom vznikajúcim reakciou acidchloridu a 2-tiopyridínu, pričom zostávajúce premenné sú definované, enolizáciou výsledného produktu, napríklad TiCl_4 a tetrametyletylendiamínom (TMDEA), kondenzáciou aldehydom všeobecného vzorca Ar^{30}CHO , hydrolyzou na zodpovedajúcu kyselinu a potom reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) s aminom všeobecného vzorca $\text{Ar}^{20}\text{NH}_2$ a cyklizáciou výslednej zlúčeniny všeobecného vzorca (X), napríklad s trialkylfosfinom a dialkylazodicarboxylátom. Ako v prípade spôsobu A, ochranné skupiny na Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 a R^2 môžu byť v prípade potreby odstránené. Tento postup je podrobnejšie opísaný v WO 93/02048.

Spôsob D:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), ako je to definované, sa pripravujú reakciou imínu všeobecného vzorca (II), kde Ar^{20} a Ar^{30} sú definované, s derivátom aktivovanej karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (VII), ako je definované, za prítomnosti terciárnej aminovej bázy, ako je trietylamin, tributylamin alebo dietylizopropylamin v inertnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 . Opäť, ako v prípade spôsobu A, sú ochranné skupiny na Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 a R^2 , pokiaľ je to nutné, odstránené. Použitie iných báz, napríklad pyridínu, uprednostňuje vytváranie zlúčenín všeobecného vzorca (Ib).

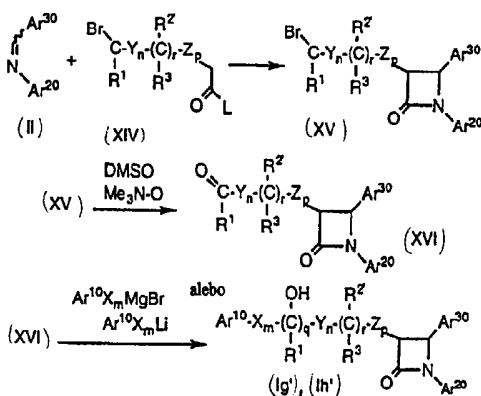
Spôsob E:



V prvom stupni sa zlúčenina všeobecného vzorca (XII) rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v bezvodom CH_2Cl_2 a spracuje sa Lewisovou kyselinou, napríklad TiCl_4 pri teplote -60°C až 0°C , výhodne pri teplote -25°C , v suchej inertnej atmosfére, napríklad pod argónom. Pridá sa terciárna aminová báza, ako je TMEDA a zmes sa mieša pri teplote -60°C až 0°C , výhodne pri teplote -25°C až -15°C , 1 hodinu. V priebehu 5 minút sa pridá imín všeobecného vzorca $\text{Ar}^{30}\text{CH=NAr}^{20}$, buď ako čistá látka alebo vo forme roztoku vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v bezvodom CH_2Cl_2 a reakčná zmes sa mieša intenzívne pri teplote -60°C až 0°C , výhodne pri teplote -25°C až -15°C , počas 3 až 6 hodín, výhodne 4 hodiny, pokiaľ reakcia nie je kompletná, čo sa stanovuje chromatografiou na tenkej vrstve. Do reakčnej zmesi sa pridá kyselina, napríklad kyselina octová a reakčná zmes sa nechá zohrievať pomaly a za stáleho miešania 1 až 3 hodiny, výhodne 2 hodiny, na izbovú teplotu. Zlúčenina všeobecného vzorca (XII) sa izoluje extrakciou vhodným rozpúšťadlom, napríklad CH_2Cl_2 a potom sa čistí kryštalizáciou alebo chromatografiou na silikagéli.

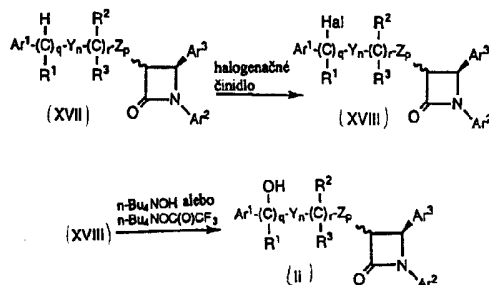
V druhom stupni sa produkt spracuje silnou nenukleofilnou bázou, ako je bistrimetylsilylamid sodný alebo litný, pri teplote od -78°C až 10°C . Po skončení reakcie sa zmes vleje do vodnej kyseliny vínnej a produkt sa izoluje z organickej vrstvy. Ako v prípade spôsobu A, ochranné skupiny na Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 a R^2 sú v prípade potreby odstránené. Tento postup, ktorý zahŕňa prípravu východiskovej látky všeobecného vzorca (XII), je tiež detailnejšie opísaný v WO 93/02048.

Spôsob F:



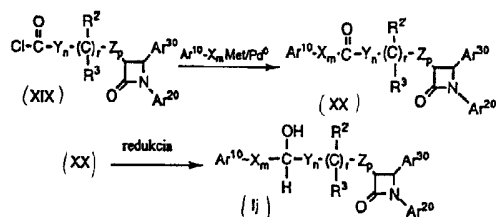
Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ig') a (Ih') (t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R znamená OH), kde R² je chránená hydroxylová skupina, ako je opísané a zostávajúce premenné sú definované, sa pripravujú reakciou imínu všeobecného vzorca (II) a derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (XIV), kde premenné majú uvedený význam, podľa spôsobu D. Nasleduje oxidácia výsledného halogenidu všeobecného vzorca (XV) oxidačným činidlom, ako je trimetylaminoxid, CrO₃ alebo ozón v rozpúšťadle, ako je DMSO. Výsledný aldehyd alebo ketón potom reaguje s arylorganokovovým činidlom (napríklad Ar¹⁰X_mMgBr, Ar¹⁰X_mLi, Ar¹⁰X_mMgCl alebo Ar¹⁰X_mCeCl₂), pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ig') alebo (Ih'). Ako je opísané substituenty Ar¹⁰, Ar²⁰, Ar³⁰ a R² môžu byť prevedené známymi postupmi na požadované substituenty Ar¹, Ar², Ar³ a R².

Spôsob G:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ii), ktoré majú hydroxysubstituent na bočnom reťazci pripojenom k Ar¹ (t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom m znamená 0), sa pripravujú zohrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII), pripravenej uvedeným spôsobom D, kde premenné majú uvedený význam, počas 1 až 6 hodín na teplotu 60 °C až 100 °C s halogenačným činidlom, ako je N-brómsukcinimid (NBS), vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CCl₄ za prítomnosti iniciátora, ako je benzoylperoxid. Výsledná zlúčenina všeobecného vzorca (XVIII), v ktorom Hal znamená Cl, Br alebo I a zostávajúce premenné majú uvedený význam, sa potom zohrieva vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CH₂Cl₂ s tetraalkylamóniovou soľou, ako je tetra-n-butylamóniumhydroxid (n-Bu₄NOH), pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca Ii. Alternatívne, zlúčenina všeobecného vzorca (XVIII) sa môže zohrievať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CH₂Cl₂ s tetra-n-butylamóniumtrifluoroacetátom (n-Bu₄NOC(O)CF₃) a potom sa spracuje slabou bázou, ako je etanol nasýtený NH₃, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ii).

Spôsob H:

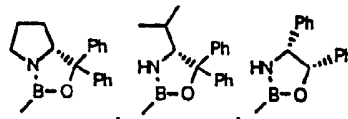


Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ij) (t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená OH, R' znamená H a q znamená 1) sa pripravujú zo zlúčeniny XIX dvojstupňovo. V prvom stupni sa zlúčenina všeobecného vzorca

(XIX), v ktorom premenné majú uvedený význam, rozpustí vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, napr. THF, pri teplote -20 °C až 22 °C, výhodne pri teplote 0 °C, v suchej inertnej atmosfére, napríklad pod argónom a pri pridaní zdroja kovu, napríklad tetrakis(trifenylfosfin)-paládium alebo zmesi octanu paládneho a trifenylfosfinu. Do reakčnej zmesi sa pridá pri teplote -20 °C až 22 °C, výhodne pri teplote 0 °C, organokovová zlúčenina všeobecného vzorca Ar¹⁰-X_m-Met, v ktorom Ar¹⁰, X a m majú uvedený význam a Met znamená napríklad ZnCl alebo B(OH)₃ a reakčná zmes sa mieša 15 minút až 4 hodiny, výhodne 1 hodinu a potom sa zohreje na teplotu 22 °C. Pridá sa zriedená kyselina, napríklad 1 N HCl a potom sa uskutoční extrakcia vhodným organickým rozpúšťadlom, napríklad etylacetátom (EtOAc), pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (XX).

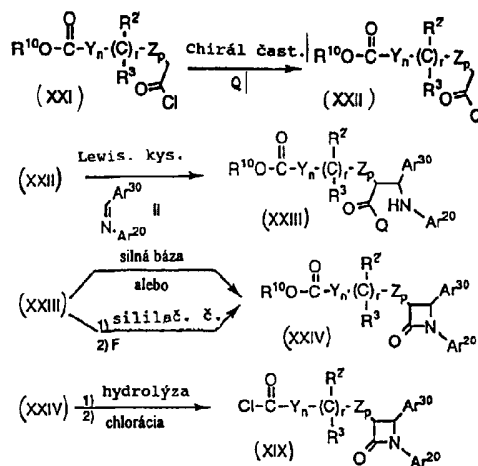
Ketón všeobecného vzorca (XX) sa rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v CH₃OH, pridá sa hydrogenačný katalyzátor, napríklad Pd/C a zmes sa vystaví účinku plynného H₂ pod tlakom 0,984 až 7,031 kg/cm², výhodne pod tlakom 4,218 kg/cm², počas 1 až 24 hodín, výhodne 16 hodín. Hydrogenačný katalyzátor sa odstráni filtráciou a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ij) ako zmes alkoholových diastereomérov, ktoré sa oddelia konvenčnými spôsobmi.

Alternatívne sa rozpustí ketón všeobecného vzorca (XX) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF, pri teplote -40 °C až 22 °C, výhodne pri teplote 0 °C a potom sa pridá vhodné redukčné činidlo, ako NaBH₄, substituovaný borohydrid (napríklad [cbzprolin]₃BHNa) alebo bórán, prípadne za prítomnosti vhodného chirálneho promotora, prítomného buď v katalytickom alebo stechiometrickom množstve, napríklad chirálny bórán štruktúry:



Po pridaní zriedenej kyseliny, napríklad 1 N HCl a extrakcii vhodným rozpúšťadlom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ij). Ako bolo uvedené, ochranné skupiny na Ar¹⁰, Ar²⁰, Ar³⁰ a R² sa, ak je to potrebné, odstraňujú. Ak sa použije chirálne činidlo alebo chirálny promotor, výsledný produkt nie je racemický.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX) sa pripravujú viacsťupňovým postupom, ako je uvedené ďalej:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (XXI), v ktorom R^{10} znamená nižší alkyl a zostávajúce premenné sú definované, sú komerčne dostupné alebo sa pripravujú spracovaním zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny (t. j. zlúčenín, v ktorých je Cl nahradený hydroxyskupinou) chloračným činidlom, napríklad SOCl_2 alebo oxalylchloridom, pod suchou atmosférou, v čistej forme alebo vo vhodnom inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote 40°C až 110°C , výhodne pri teplote 70°C , alternatívne sa môže pridať katalyzátor, napríklad dimetylformamid (DMF) a reakcia sa uskutoční pri teplote 22°C a zvyšok rozpúšťadla sa odstráni vo vákuu. Zlúčenina všeobecného vzorca (XXI) reaguje s chirálnou zložkou, ako je (S)-4-fenyl-2-oxazolidinón, podľa nasledujúceho postupu:

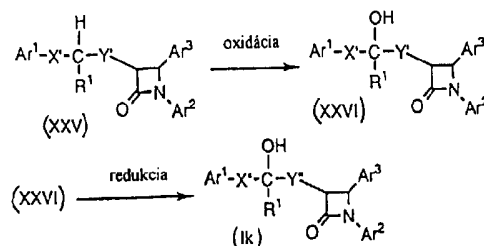
chirálna zložka sa spracuje silnou zásadou, ako je alkylitium, hydrid kovu alebo terciárna aminová báza, ako je trietylamin, vo vhodnom bezvodom organickom rozpúšťadle, napríklad v suchom THF, pod suchou inertnou atmosférou, napríklad pod argónom, pri teplote -85°C až 22°C , výhodne pri teplote 0°C , počas 10 až 60 minút, výhodne počas 30 minút. Vzniknutý anión reaguje bez izolácie so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXI) vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v suchom THF, pod suchou inertnou atmosférou, napríklad pod argónom, pri teplote -85°C až 22°C , výhodne pri teplote 0°C , počas 30 až 60 minút, výhodne počas 30 minút. Reakčná zmes sa zohreje na 22°C a pokračuje sa 1 až 12 hodín, výhodne 6 hodín. Pridá sa voda a zlúčenina všeobecného vzorca (XXII) sa izoluje extrakciou a čistí sa kryštalizáciou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXII) sa spracuje rovnakým spôsobom, ako je opísané v spôsobe E, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (XXIII).

Uzavretie azetidínového kruhu sa uskutoční alternatívnymi postupmi. Jedna z metód vychádza zo spracovania zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIII) silnou nenukleofilnou zásadou, ako je lítumbis(trimetylsilyl)amid sodný, vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad CH_2Cl_2 , pri teplote -78°C až 10°C , výhodne pri teplote 0°C . Zmes sa mieša 1 až 2 hodiny a postupne sa zohrieva na teplotu 22°C . Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIV) sa izoluje konvenčnou extrakciou CH_2Cl_2 . Ďalším dvojstupňovým spôsobom sa zlúčenina všeobecného vzorca (XXIII) najprv spracuje slabým silylačným činidlom, napríklad N,O-bis-(trimetylsilyl)acetamidom, pri teplote 0°C až 100°C , výhodne pri teplote 40°C , počas 10 až 60 minút, výhodne počas 30 minút, potom sa spracuje so zdrojom fluoridového iónu, napríklad s tetrabutylamóniumfluoridom (TBAF), pri teplote 0°C až 100°C , výhodne pri teplote 40°C a potom sa mieša 0,5 až 4 hodiny, výhodne 2 hodiny. Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIV) sa izoluje konvenčnými extrakčnými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIV) sa hydrolyzuje vhodnou zásadou, napríklad LiOH, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad 66 % CH_3OH vo vode, pri teplote 0°C až 50°C , výhodne 22°C , počas 1 až 4 hodín, výhodne 2 hodín a potom sa extrahuje vhodným rozpúšťadlom, napríklad EtOAc. Vzniknutá kyselina sa prevedie na acylchlorid, ako je opísané, chloračným činidlom, napríklad oxalylchloridom, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (XIX).

Spôsob I:

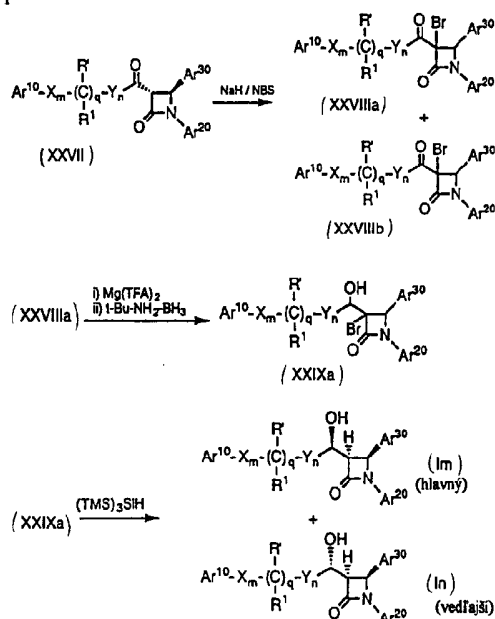


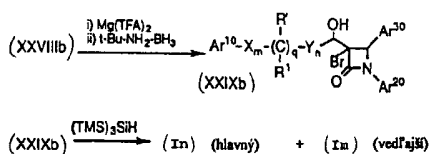
Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ik), v ktorom Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 a R^1 majú uvedený význam, jeden zo symbolov X'' a Y'' znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a druhý je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})-$, $-\text{Cdi}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$ a väzbu, sa pripravujú oxidáciou alkénu všeobecného vzorca XXV, v ktorom jeden zo symbolov X' a Y' znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ a druhý znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $-\text{Cdi}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$ alebo väzbu a zostávajúce premenné, uvedené v význame, sa pripravujú nasledovným dvojstupňovým postupom.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXV), ktorá sa pripraví uvedeným spôsobom D, sa spracuje oxidačným činidlom, ako je SeO_2 , fenylselénový anhydrid alebo CrO_3 , vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dioxán, pri teplote 22°C až 100°C , počas 0,5 až 12 hodín. Po reakcii východiskovej látky, čo sa stanoví chromatografiou na tenkej vrstve alebo sa po 12 hodinách reakčná zmes ochladí na teplotu 22°C a produkt XXVI sa izoluje extrakciou.

V druhom stupni sa alkylný alkohol všeobecného vzorca (XXVI) rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v EtOAc, pridá sa hydrogenačný katalyzátor, napríklad Pd/C a zmes sa vystaví účinku plynného vodíka pod tlakom 0,984 až 3,515 kg/cm^2 počas 1 až 12 hodín. Hydrogenačný katalyzátor sa odstráni filtráciou a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a získava sa zlúčenina všeobecného vzorca (Ik).

Spôsob J:





Alkoholy všeobecného vzorca (Im) a (In) (t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^2 znamená -OH, R^3 znamená vodík a p znamená 0), sa selektívne pripravujú z ketónov všeobecného vzorca (XXVII) v troch stupňoch, ktoré zahŕňajú bromáciu, redukciu a debromáciu. Keďže stereochemie hlavných izomérov alkoholov (XXIXa) a (XXIXb) sú rôzne, možno selektívne pripraviť obidva alkoholy.

V uvedenom postupe sa ketón všeobecného vzorca (XXVII), ktorý sa pripraví oxidáciou zodpovedajúcej hydroxylzlučeniny dobre známymi spôsobmi, halogenuje, napríklad spracovaním v inertnom rozpúšťadle, napríklad THF s NaH a potom N-brómsukcínimidom, pričom sa získava zmes 3-brómketónov všeobecného vzorca (XXVIII) (a a b). Zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVIIIa) a (XXVIIIb) sa oddelene redukujú na zodpovedajúce alkoholy, napríklad spracovaním s trifluoracetátom horečnatým (Mg(TFA)_2) a t-butylaminbóranom ($\text{t-Bu-NH}_2\text{-BH}_3$) v inertnom rozpúšťadle, ako je THF, pri teplote -78°C až 0°C . Vzniknuté alkoholy (XXIX) sa dehalogenujú spracovaním tris(trimetylsilyl)silánom ($\text{(TMS)}_3\text{SiH}$) v rozpúšťadle, ako je toluén, za prítomnosti radikálového iniciátora, ako je 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN), pričom sa získava zmes izomérov (Im) a (In), ktorá sa rozdelí obvyklými spôsobmi na jednotlivé enantioméry, napríklad vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC). A opäť, ochranné skupiny na Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} a R^1 sa v prípade potreby odstraňujú.

Všetky východiskové zlúčeniny (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (XIV), (XVII), (XXI) a (XXV) sú komerčne dostupné alebo sú dobre známe v oblasti techniky a pripravujú sa známymi spôsobmi.

Reaktívne skupiny, ktoré nie sú zahrnuté do uvedených spôsobov, sa počas reakcie môžu chrániť konvenčnými ochrannými skupinami, ktoré sa odstraňujú po reakcii, pomocou štandardných spôsobov. Nasledujúca tabuľka uvádza niektoré typické ochranné skupiny.

Tabuľka 1

Chránená skupina	Chránená skupina s ochrannou skupinou
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOfenyl
>NH	>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOfenyl >NCH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃ , >NC(O)OC(CH ₃) ₃
	>N-benzyl, >NSi(CH ₃) ₃ , >NSi-C(CH ₃) ₃
-NH ₂	
-OH	-OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , -OSi-C(CH ₃) ₃ -OSi-C(CH ₃) ₃ alebo -OCH ₂ fenyl

Zistilo sa, že tieto zlúčeniny podľa vynálezu znižujú hladinu lipidov v sére, predovšetkým hladinu cholesterolu v sére. Zistilo sa, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibujú intestinálnu absorpciu cholesterolu a významne znižujú tvorbu esterov cholesterolu v pečeni zvieracích modelov. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú teda hypocholesterolemické činidlá vďaka ich schopnosti inhibovať intestinálnu absorpciu a/alebo esterifikáciu cholesterolu. Sú teda užitočné na liečenie a prevenciu aterosklerózy u cicavcov, predovšetkým u ľudí.

In vivo aktivitu zlúčenín všeobecného vzorca (I) možno stanoviť nasledujúcim spôsobom.

Škrečkom, ktoré sa rozdelia do skupín po šiestich, sa sedem dní podáva regulovaná cholesterolová diéta (Purina Chow č. 5001 obsahujúca 0,5 % cholesterolu). Sleduje sa spotreba jedla, aby sa zistilo množstvo cholesterolu v jedle na porovnanie s testovanými zlúčeninami. Zvieratám sa podáva testovaná zlúčenina raz za deň od začiatku podávania diéty. Dávkovanie sa robí orálnou rúrkou, pričom dávka obsahuje 0,2 ml čistého kukuričného oleja (kontrolná skupina) alebo roztoku (alebo suspenzie) testovanej zlúčeniny v kukuričnom oleji. Všetky umierajúce zvieratá alebo zvieratá v zlom stave sa zabijú. Po 7 dňoch sa zvieratám dá intramuskulárna narkóza injekciou ketamínu a usmrtia sa dekapitáciou. Na analýzu lipidov v plazme sa krv odoberie do uzavretých skúmaviek obsahujúcich EDTA, na analýzu lipidov v tkanive sa odoberie pečeň. Postup analýzy lipidov je opísaný (Schnitzer-Polokoff, R. a spol., Comp. Biochem. Physiol., 99A, 4(1991), str. 665 - 670) a údaje sú uvedené ako percentá zníženia lipidov v porovnaní s kontrolou.

Tento vynález sa týka tiež farmaceutického prostriedku obsahujúceho zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a farmaceuticky prijateľný nosič. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa podávajú v akejkoľvek konvenčnej dávkovej forme, ako je kapsula, tableta, prášok, vrecúško, suspenzia alebo roztok. Formulácie a farmaceutické prostriedky sa pripravujú použitím konvenčných farmaceuticky prijateľných excipientov a prísad a konvenčných spôsobov. Medzi farmaceuticky prijateľné excipienty a prísady patria netoxické zlučiteľné plnidlá, väzbové činidlá, dezintegračné činidlá, tlmivé roztoky, ochranné činidlá, antioxidačné činidlá, masťavé, ochucovacie činidlá, zahusťovadlá, farbivá a pod.

Denná hypocholesterolemická dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je 0,1 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti na deň, výhodne 0,1 až 15 mg/kg. Pre priemernú hmotnosť 70 kg je teda denná dávka 5 mg až 1000 mg liečiva na deň, ktorá sa podáva buď ako jediná dávka alebo je rozdelená na 2 až 4 dávky. Presná dávka však závisí od ošetrojúceho lekára, od aktivity podávanej zlúčeniny a od veku, hmotnosti, stavu a reakcie pacienta.

Pri kombinovanom použití podľa vynálezu, kedy sa hydroxysubstituovaný azetidinón podáva v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu, je typická denná dávka inhibítora biosyntézy cholesterolu 0,1 až 80 mg/kg telesnej hmotnosti na deň, v jednej alebo niekoľkých dávkach, obvykle podávanej raz alebo dvakrát denne. Napríklad pre inhibítory HMG CoA reduktázy obsahuje jedna dávka 10 až 40 mg na dávku, ktorá sa podáva 1 až 2 krát denne, takže celková denná dávka je 10 až 80 mg na deň a pre ostatné inhibítory biosyntézy cholesterolu obsahuje jedna dávka 1 až 1000 mg na dávku, ktorá sa podáva 1 až 2 krát denne, takže celková denná dávka je 1 až 2000 mg na deň. Presná dávka ktorejkoľvek zložky kombinácie však závisí od ošetrojúceho lekára, od aktivity podávanej zlúčeniny a od veku, hmotnosti, stavu a reakcie pacienta.

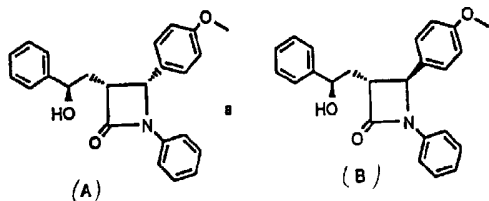
Ak sa zložky kombinácie podávajú oddelene, počet dávok každej zložky podávaných denne nemusí byť nevyhnutne rovnaký, napríklad ak jedna zložka vykazuje dlhší čas účinku, potom môže byť podávaná s menšou frekvenciou.

Pretože sa tento vynález týka znižovania hladín cholesterolu v plazme pôsobením kombinácie aktívnych zložiek, kde uvedené aktívne zložky sa môžu podávať oddelene, vynález sa tiež týka kombinácie oddelených farmaceutických prostriedkov vo forme zostavy. T. j. zostava je tvorená dvoma oddelenými jednotkami, ktoré sa kombinujú: inhibítor biosyntézy cholesterolu a inhibítor absorpcie cholesterolu typu hydroxysubstituovaného azetidinónu. Zostava je mimoriadne vhodná v prípadoch, keď jednotlivé zložky musia byť podávané v rôznych dávkových formách, (napríklad orálne alebo parenterálne) alebo keď sú podávané v rôznych intervaloch dávkovania.

Ďalej budú uvedené príklady na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I). Uvedená stereochemia je relatívna, pokiaľ nie je uvedené inak. Termíny cis a trans sa týkajú relatívnej orientácie azetidinónových polôh 3- a 4-, pokiaľ nie je uvedené inak. Termín „J“ sa týka protónovej NMR interakčnej konštanty v hertzoch (Hz) medzi 3- a 4-substituovanými protónmi azetidinónu. Všetky NMR údaje sú, pokiaľ nie je uvedené inak, v CDCl₃ roztoku.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

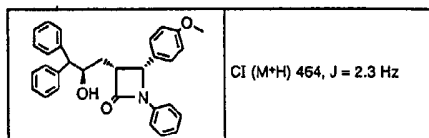


Prípravi sa čerstvý roztok lítiumdiizopropylamidu (LDA) rozpustením diizopropylamínu (1,19 g, 11,8 mmol) v bezvodom THF (20 ml) pri teplote -78 °C pod argónom. Pridá sa n-butyllítium (4,9 ml, 11,8 mmol, 2,4 M v hexánoch) a mieša sa 0,5 hodiny pri teplote -78 °C. Do tohto chladného roztoku sa pridá 4-fenylbutyrolaktón (1,75 g, 10,8 mmol) v THF (4 ml) počas 0,25 hodiny a reakcia sa udržuje na teplote pod -65 °C. Ďalej sa mieša 0,25 hodiny pri teplote -78 °C a pridá sa 4-metoxibenzylidénanizidín (2,33 g, 11,00 mmol) v THF (8 ml) počas 1 hodiny pri teplote -78 °C. Reakčná zmes sa pomaly zahreje počas 1 hodiny na teplotu -50 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na nízku teplotu pomocou 1 N HCl (12 ml). Reakčná zmes sa rozdelí medzi éter a 1 N HCl, éterová vrstva sa premyje vodou, éterové extrakty sa spoja, sušia cez MgSO₄ a koncentrujú sa vo vákuu. Kryštalizáciou surového zvyšku (3 g) zo zmesi EtOAc a éteru sa získa 1,54 g zlúčeniny A. Opätovnou koncentráciou filtrátu a chromatografiou na silikagéli 60, s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 4 : 1 ako elučného činidla sa získa ďalšia zlúčenina A (0,385 g) a tiež zlúčenina B (0,420 g).

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

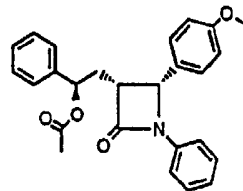
Zlúčenina B: Teplota topenia 74 až 76 °C, IČ 1730 cm⁻¹, CI (M⁺H) 374, J = 2,3 Hz.

Použitím podobného spôsobu a vhodných východiskových látok sa získa zlúčenina 1C:



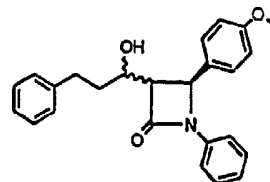
CI (M⁺H) 464, J = 2,3 Hz

Príklad 2



Do roztoku zlúčeniny A z príkladu 1 (0,5 g, 1,3 mmol) v bezvodom pyridíne (2,7 ml) sa pridá anhydrid kyseliny octovej (0,63 ml, 6,7 mmol). Zmes sa mieša 16 hodín, zriedi sa CH₂Cl₂ a premyje sa 3 x 1 N HCl, 1 x NaCl (nasýtený roztok) a 1x vodou. Organická vrstva sa koncentruje do sucha a zvyšok sa kryštalizuje z EtOAc a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,46 g), s teplotou topenia 167 až 169 °C, IČ 1745 cm⁻¹, EI (M⁺) 415, J = 5,9 Hz.

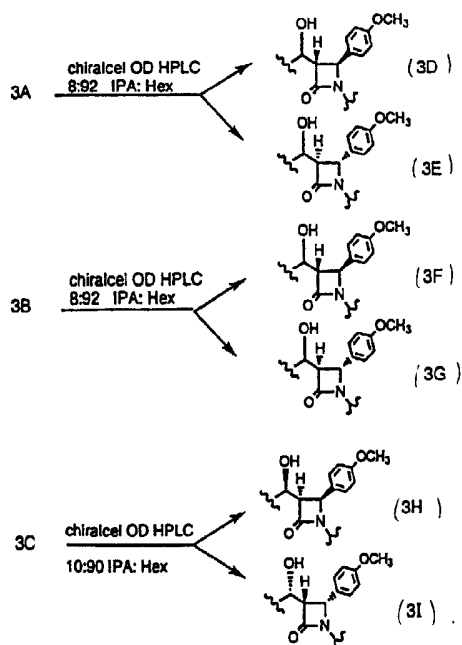
Príklad 3



Prípravi sa čerstvý roztok lítiumizopropylcyclohexylamidu (LICA) pridaním n-butyllítia (2,84 ml 1,6 M roztoku) do roztoku izopropylcyclohexylamínu (0,75 ml) v THF (100 ml) pri teplote -78 °C. Rozpustí sa N-fenyl-4-(4-metoxifenyl)-2-azetidinón (1,0 g) v THF (8 ml) a pomaly sa pridáva do roztoku LICA pri teplote -78 °C. Po 20 minútach miešania sa pridá aldehyd 3-fenylpropánovej kyseliny (0,54 g) a reakčná zmes sa mieša pri teplote -78 °C 4 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí 10 % KHSO₄ a produkt sa extrahuje EtOAc. Organická vrstva sa oddeľí, premyje sa vodou a nasýteným roztokom NaCl. Extrakt sa koncentruje a zvyšok sa čistí na silikagéli 60 s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 15 : 85 ako elučného činidla a získa sa 1,5 g produktu ako zmes diastereomérov. Diastereoméry sa rozdelia HPLC na silikagéli a získajú sa diastereoméry 3A, 3B a 3C.

	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)
	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)
	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)

Diastereoméry 3A, 3B a 3C sa ďalej oddelia podľa nasledujúcich reakčných schém:



(Nasledujúce CD spektrálne dáta $[\theta]$ sú všetky získané v CH_3OH .)

3D) $[\theta]_{227\text{nm}} = +2,0 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = -4,6 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.

Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C 76,6; H 6,56; N 3,57.

nájdéné: C 76,66; H 6,49; N 3,64.

3E) $[\theta]_{227\text{nm}} = -1,95 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{241\text{nm}} = +4,45 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.

Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 75,73; H 6,61; N 3,53.

nájdéné: C 75,66; H 6,41; N 3,60.

3F) $[\theta]_{226\text{nm}} = +1,97 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{240\text{nm}} = -5,22 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.

Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C 77,48; H 6,51; N 3,62.

nájdéné: 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⁺M).

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 CH_3OH).

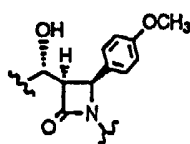
Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C 77,48; H 6,51; N 3,62.

nájdéné: C 77,11; H 6,50; N 3,72.

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)



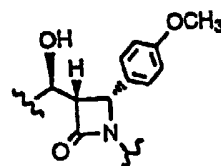
Do roztoku zlúčeniny 3H (132 mg) sa pridá DEAD (0,11 ml), P-fenyl₃ (0,18 g) a HCO_2H (39 ml) v THF

(5 ml). Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas noci a potom sa rozdelí medzi Et_2O a H_2O . Organická vrstva sa premyje soľankou, suší (MgSO_4) a koncentruje sa do sucha. Zvyšok sa spracuje momentovou chromatografiou s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 4 a získa sa mravčan. Ten sa rozpustí v CH_3OH a pridajú sa 4 kvapky koncentrovanej HCl . Po 4 hodinách sa zmes koncentruje vo vákuu a zvyšok sa spracuje momentovou chromatografiou s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 3 a získa sa zlúčenina 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 mg/ml CH_3OH).

3K)



S použitím postupu, ktorý je opísaný v 3J, sa spracuje zlúčenina 3I a získa sa zlúčenina 3K.

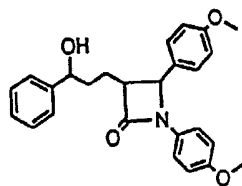
$[\theta]_{222\text{nm}} = -3,4 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{dM}$, $[\theta]_{240\text{nm}} = -5,6 \times 10^4 \text{ cm}^2/\text{dM}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +167,2^\circ$ (2,5 mg/ml CH_3OH).

S použitím opísaného postupu, na prípravu zlúčeniny 3A a 3B, sa spracuje N-fenyl-4-(4-metoxifenyl)-2-azetidínón použitím LICA a potom 2-naftylaldehydom a získajú sa diastereoméry 3L a 3M:

3L	t. t. 137-138 °C
3M	t. t. 150-151 °C

Príklad 4



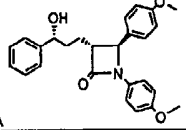
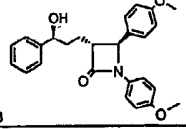
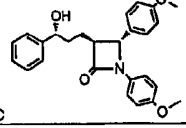
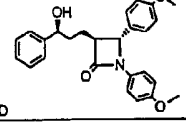
Spôsob 1:

Stupeň 1: Do refluxujúceho roztoku 4-metoxybenzylidénazetidínu (10,0 g, 41,5 mmol) a tributylaminu (20,8 ml, 87 mmol) v toluéne sa po kvapkách počas 2 hodín pridá 5-brómvalerolylchlorid (8,5 g, 43 mmol) v toluéne. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 80 °C počas 12 hodín, ochladí sa na izbovú teplotu, premyje 3 x 1 N HCl , 1 x vodou a organická vrstva sa suší cez MgSO_4 . Čistením na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 4 : 1 ako elučného činidla, sa získa 5,1 g (3R, 4S)-4-bis-(4-metoxifenyl)-3-(3-brómpropyl)-2-azetidínónu (relatívna konfigurácia), s teplotou topenia 70 až 73 °C, EI (M^+) 404, J = 2,3 Hz.

Stupeň 2: Do roztoku produktu z 1. stupňa (5,1 g, 12,6 mmol) v $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (20 ml) sa pridá $(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{O})$ (2,39 g, 31,9 mmol). Zmes sa zohrieva na teplotu 60 °C počas 3 hodín, ochladí sa na izbovú teplotu, zriedi EtOAc a 3x sa premyje vodou. Spojené vodné frakcie sa extrahujú EtOAc. Spojené organické frakcie sa koncentrujú. Spojené organické frakcie sa čistia chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla a získa sa 1,4 g (3R, 4S)-1,4-bis-(4-metoxi fenyl)-2-oxo-3-azetidinopropanolu (relatívna konfigurácia) ako olej, EI (M^+) 339, J = 2,3 Hz.

Stupeň 3: Do roztoku produktu z 2. stupňa (0,734 g, 2,2 mmol) v THF (4 ml) sa pri teplote 0 °C počas 0,25 hodiny pridá fenylmagnéziumbromid (2,4 ml, 2,4 mmol, 1,0 M v THF). Po hodine, v priebehu ktorej sa teplota udržiava na 0 °C, sa pridá voda (5 ml), vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premyje 1 x 1 N HCl, suší sa cez MgSO_4 a koncentruje sa na olejovitý zvyšok. Ten sa čistí chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 2 : 1 ako elučného činidla a získa sa 0,372 g zlúčeniny uvedenej v názve (zmes diastereomérov) vo forme oleja. CI (M^+) 418.

Separácia diastereomérov: Diastereométna zmes z 3. stupňa sa chromatografuje na kolóne Chiralcel OD (Chiral Technologies Corp., PA) s použitím zmesi hexánu a etanolu v pomere 9 : 1 ako elučného činidla a získajú sa enantioméne čisté (> 98 %) diastereoméry, ako sú uvedené ďalej:

	Olej, $[\alpha]_D^{25} = +8,3^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M^+) 418. J = 2,1 Hz.
	Olej, $[\alpha]_D^{25} = +33,1^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M^+) 418. J = 2,1 Hz.
	Olej, $[\alpha]_D^{25} = -8,0^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M^+) 418. J = 2,1 Hz.
	Olej, $[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ$, konc. = 3 mg/ml v MeOH; CI (M^+) 418. J = 2,1 Hz.

Spôsob 2:

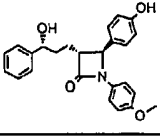
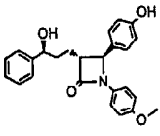
Stupeň 1: Do roztoku 1,4-(S)-bis(4-metoxifenyl)-3-(3(R)-fenylpropyl)-2-azetidinónu (5,04 g, 0,013 mol) v CCl_4 (20 ml) sa počas 1 hodiny pri teplote 80 °C pridá v troch rovnakých častiach NBS (2,76 g, 0,0155 mol) a benzoylperoxid (0,24 g, 1,0 mmol). Reakcia sa sleduje TLC (4 : 1 hexán : EtOAc). Reakčná zmes sa ochladí na 22 °C, pridá sa NaHSO_4 , vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje 3 x vodou. Organická vrstva sa koncentruje a získa sa surový produkt.

CI (M^+) 480, ^1H v CDCl_3 δ $\text{FenylCH}(\text{OH}) = 5,05$ ppm.

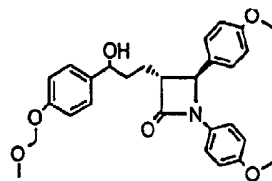
Stupeň 2: Surový produkt z 1. stupňa sa rozpustí v CH_2Cl_2 (30 ml) a pridá sa 40 % $n\text{-BuNOC}(\text{O})\text{CF}_3$ vo vode (30 ml). Dvojfázová reakcia sa refluxuje 24 hodín, potom sa reakčná zmes ochladí, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje 6 x vodou. Organická vrstva sa koncen-

truje do sucha a zvyšok sa ihneď rozpustí v etanole nasýtenom NH_3 (10 ml). Po 1 hodine sa reakčná zmes čiastočne vyčistí chromatografiou na silikagéli. Ďalším čistením vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) sa získa zmes zlúčenín 4A a 4B v pomere 1 : 1. Zmes sa môže ďalej čistiť na kolóne Chiralcel OD a získajú sa oddelené zlúčeniny 4A a 4B, ako bolo uvedené.

S použitím postupu opísaného v príklade 4 v spôsobe 2 sa pri použití 4-(S)-(4-acetoxifenyl)-3(R)-(3-fenylpropyl)-1-(4-metoxifenyl)-2-azetidinónu ako východiskovej látky pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

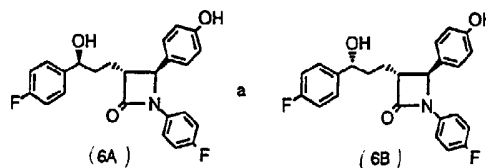
	l.l. 87 až 90 °C HRMS vypočítané $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4 = 403,1797$, nájdené 403,1785; ^1H v CDCl_3 δ $\text{FenylCH}(\text{OH}) = 4,82$ ppm.
	HRMS vypočítané $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4 = 403,1797$, nájdené 403,1787; ^1H v CDCl_3 δ $\text{FenylCH}(\text{OH}) = 4,78$ ppm.

Príklad 5



Do roztoku produktu získaného v 2. stupni, príkladu 4 (0,230 g, 0,68 mmol) v HF (2 ml) sa pridá činidlo získané spracovaním 4-metoxymetoxifenylbromidu (0,159 g, 0,736 mmol) v THF (4 ml) pri teplote -78 °C sek. butyllitiom (0,6 ml, 0,78 mol, 1,3 M v hexánoch) a potom CeCl_3 (0,186 g, 0,75 mmol). Po 4 hodinách sa produkt extrahuje a čistí chromatograficky spôsobom opísaným v 3. stupni príkladu 4 a získa sa 0,05 g zlúčeniny uvedenej v názve (zmes diastereomérov) vo forme oleja. CI (M^+) 478.

Príklad 6



Stupeň 1: Do roztoku (S)-4-fenyl-2-oxazolidinónu (41 g, 0,25 mol) CH_2Cl_2 (200 ml) sa pridá 4-dimetylaminopyridín (2,5 g, 0,02 mol) a trietylamin (84,7 ml, 0,61 mol) a reakčná zmes sa ochladí na 0 °C. Do reakčnej zmesi sa po kvapkách počas 1 hodiny pridá metyl-4-(chlórformyl)butyrát (50 g, 0,3 mol) ako roztok v CH_2Cl_2 (375 ml) a reakčná zmes sa zohreje na 22 °C. Po 17 hodinách sa pridá H_2SO_4 (2 N, 100 ml), vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa postupne premyje 10 % roztokom NaOH, nasýteným roztokom NaCl a vodou. Sušením organickej vrstvy cez MgSO_4 a jej koncentraciou sa získa polokryštalický produkt.

Stupeň 2: Do roztoku TiCl_4 (18,2 ml, 0,165 mol) v CH_2Cl_2 (600 ml) sa pridá izopropoxid titánu (16,5 ml,

0,055 mol). Po 15 minútach sa pridá produkt z 1. stupňa (49,0 g, 0,17 mol) vo forme roztoku v CH_2Cl_2 (100 ml). Po 5 minútach sa pridá diizopropyletylamin (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -20°C a pridá sa 4-benzyloxybenzylidén(4-fluór)anilín (114,3 g, 0,37 mol) vo forme tuhej látky. Reakčná zmes sa intenzívne mieša 4 hodiny pri teplote -20°C , po kvapkách sa v priebehu 15 minút pridá kyselina octová vo forme roztoku v CH_2Cl_2 a reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu 0°C a pridá sa H_2SO_4 (2 N). Reakčná zmes sa mieša ďalšiu hodinu, vrstvy sa oddelia, premyjú vodou, znova oddelia a organická vrstva sa vysuší. Kryštalizáciou surového produktu zo zmesi etanolu a vody sa získa čistý medziprodukt.

Stupeň 3: Do roztoku produktu z 2. stupňa (8,9 g, 14,9 mmol) v toluéne (100 ml) sa pri teplote 50°C pridá N,O-bis(trimetylsilyl)acetamid (BSA) (7,50 ml, 30,3 mmol). Po 0,5 hodine sa pridá tuhý TBAF (0,39 g, 1,5 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 50°C ďalšie 3 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 22°C , pridá sa CH_3OH (10 ml), premyje HCl (1 N), NaHCO_3 (1 N) a nasýteným roztokom NaCl a organická vrstva sa suší cez MgSO_4 .

Stupeň 4: Do roztoku produktu z 3. stupňa (0,94 g, 2,2 mmol) v CH_3OH (3 ml) sa pridá voda (1 ml) a $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (102 g, 2,4 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 22°C počas 1 hodiny a pridá sa ďalší $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (54 g, 1,3 mmol). Po 2 hodinách sa pridá HCl (1 N) a EtOAc, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa suší a koncentruje vo vákuu. Do roztoku výsledného produktu (0,91 g, 2,2 mmol) v CH_2Cl_2 sa pri teplote 22°C pridá ClCOCOC (0,29 ml, 3,3 mmol) a reakčná zmes sa mieša 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu.

Stupeň 5: Do miešanej suspenzie 4-fluórphenylzinokchloridu (4,4 mmol), pripraveného z 4-fluórphenylmagnéziumbromidu (1 M v THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) a ZnCl_2 (0,6 g, 4,4 mmol), sa pridá pri teplote 4°C tetrakis(trifenylofosfin)paládium (0,25 g, 0,21 mmol) a produkt zo 4. stupňa (0,94 g, 2,2 mmol) vo forme roztoku v THF (2 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C 1 hodinu a potom 0,5 hodiny pri teplote 22°C . Pridá sa HCl (1 N, 5 ml) a extrahuje sa EtOAc. Organická vrstva sa koncentruje, olej sa čistí chromatografiou na silikagéli a získa sa 1-(4-fluórphenyl)-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-3(R)-(3-oxo-3-fenylpropyl)-2-azetidinón:

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 408, 1429; nájdené 408, 1411.

Stupeň 6: Do roztoku produktu z 5. stupňa (0,95 g, 1,91 mmol) v THF (3 ml) sa pridá (R)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) a zmes sa ochladí na teplotu -20°C . Po 5 minútach sa v priebehu 0,5 hodiny pridá po kvapkách komplex borohydrid-dimetylsulfid (2 M v THF, 0,85 ml, 1,7 mmol). Po celkom 1,5 hodine sa pridá CH_3OH a potom HCl (1 N) a reakčná zmes sa extrahuje EtOAc, pričom sa získa 1-(4-fluórphenyl)-3-(R)-[3(S)-(4-fluórphenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-(4-fenylmetoxy)fenyl]-2-azetidinón (zlúčenina 6A-1) vo forme oleja.

^1H v CDCl_3 , δ H3 = 4,68, J = 2,3 Hz, CI (M^+H) 500.

S použitím (S)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu sa získa zodpovedajúci 3(R)-hydroxypropylazetidinón (zlúčenina 6B-1).

^1H v CDCl_3 , δ H3 = 4,69, J = 2,3 Hz, CI (M^+H) 500.

Do roztoku zlúčeniny 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) v etanole (2 ml) sa pridá 10 % Pd/C (0,03 g) a zmes sa mieša pod tlakom $4,218\text{ kg/cm}^2$ plynného H_2 počas 16 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje a získa sa zlúčenina 6A.

Teplota topenia 164 až 166°C , CI (M^+H) 410.

$[\alpha]_D^{25} = -28,1^\circ$ (c 3, CH_3OH).

Elementárna analýza - vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$:

C 70,41; H 5,17; N 4,32;

nájdené: C 70,25; H 5,19; N 3,54.

Podobne sa spracuje zlúčenina 6B-1 a získa sa zlúčenina 6B.

Teplota topenia $129,5$ až $132,5^\circ\text{C}$, CI (M^+H) 410.

Elementárna analýza - vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$:

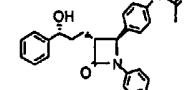
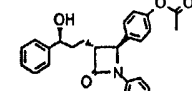
C 70,41; H 5,17; N 4,32;

nájdené: C 70,30; H 5,14; N 3,52.

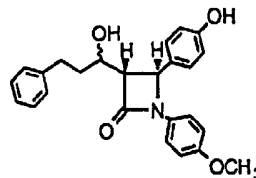
Příklad 6' (alternatívny):

Do roztoku produktu z 5. stupňa ((0,14 g, 0,3 mmol) v etanole (2 ml) sa pridá 10 % Pd/C (0,03 g) a zmes sa mieša pod tlakom $4,218\text{ kg/cm}^2$ plynného H_2 počas 16 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a koncentruje a získa sa zmes zlúčenín 6A a 6B v pomere 1 : 1.

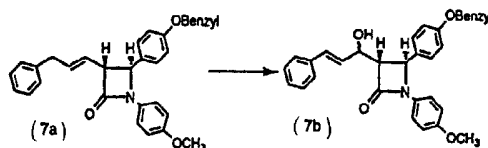
S použitím vhodných východiskových látok a postupov 1 až 6 sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

 6C	CI (M^+H) 446; HRMS vypočítané $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3 =$ 445,1904, nájdené 445,1890
 6D	CI (M^+H) 446; HRMS vypočítané $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4 =$ 445,1904, nájdené 445,19111

Příklad 7



Stupeň 1:



Do roztoku zlúčeniny (7a) (1,0 g, 2,1 mmol) v dioxáne (10 ml) sa pridá SeO_2 (1,33 g, 11,98 mmol) a voda (0,25 ml, 14 mmol) a zmes sa zohreje na teplotu 100°C . Po hodine sa reakčná zmes ochladí na izbovú teplotu a extrakciou sa izoluje surový produkt ako diastereomérna zmes (1 : 2) alkoholov 7b-A a 7b-B. Táto zmes sa čistí HPLC na kolóne Dynamax silica, kde sa rozdelia diastereoméry 7b-A a 7b-B.

Diastereomér 7b-A (R): olej, $J_{34} = 2,3\text{ Hz}$ $\delta\text{CH(OH)} = 4,86$ (t),

HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ vypočítané: 491,2097,

nájdené: 491,2074.

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

HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ vypočítané: 491,2097,

nájdené: 491,2117.

Stupeň 2: Do roztoku diastereomérov A z 1. stupňa (58 mg, 0,12 mmol) v EtOAc (2 ml) sa pridá 10 % Pd/C (20 mg) a zmes sa mieša pri teplote 22 °C pod plynným H₂ (0,984 kg/cm²) počas 12 hodín. Filtráciou a koncentraciou sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme polotuhej látky.

Teplota topenia 90 až 92 °C, J₃₄ = 2,3 Hz δ CH(OH) = 4,1 (m), HRMS C₂₃H₂₃NO₄ vypočítané: 403,1783, nájdené: 403,1792.

Príklad 8

Do roztoku produktu z príkladu 4A (90 mg, 0,2 mmol) v CH₂Cl₂ sa pridá acetylchlorid (80 mg, 1,0 mmol) a pyridín (8 mg, 0,1 mmol) a zmes sa mieša pri izbovej teplote 1 hodinu. Pridá sa voda, vrstvy sa oddelia a izoluje sa zodpovedajúca acetoxyzlúčenina 8A. Podobným spôsobom sa spracujú produkty z príkladov 4B, 6B a 6A a získajú sa nasledujúce zlúčeniny:

8A: 1,4(S)-bis-(4-metoxifynyl)-3(R)-(3R)-acetoxy-3-fenylpropyl)-2-azetidínón.

CI(M⁺H) 460, HRMS C₂₈H₂₉NO₅ vypočítané: 459,2044; nájdené: 459,2045.

8B: 1,4(S)-bis-(4-metoxifynyl)-3(R)-(3S)-acetoxy-3-fenylpropyl)-2-azetidínón.

CI(M⁺H) 460, HRMS C₂₈H₂₉NO₅ vypočítané: 459,2044; nájdené: 459,2048.

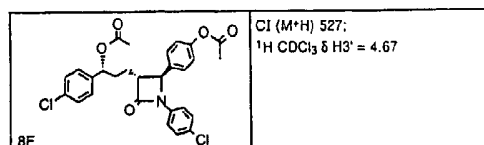
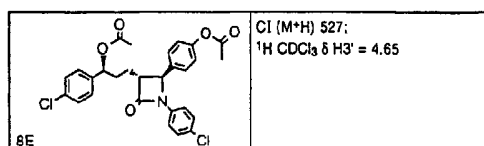
8C: 4(S)-(4-acetoxyfenylyl)-3((R)-3(R)-acetoxy-3-(4-fluórfenyl)propyl)-2-azetidínón.

FAB MS 493,4, HRMS C₂₈H₂₅F₂NO₅ vypočítané: 493,1695; nájdené: 493,1701.

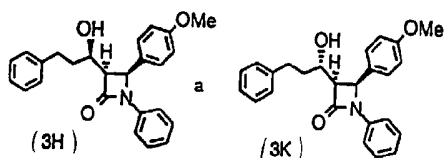
8D: 4(S)-(4-acetoxyfenylyl)-3((R)-3(S)-acetoxy-3-(4-fluórfenyl)propyl)-2-azetidínón.

FAB MS 493,4, HRMS C₂₈H₂₅F₂NO₅ vypočítané: 493,1695; nájdené: 493,1694.

Použitím vhodných východiskových látok postupom uvedeným v príklade 6 sa pripraví 1-(4-chlórfenyl)-3(R)-(hydroxy-3-(4-chlórfenyl)propyl)-4(S)-(4-hydroxyfenylyl)-2-azetidínón. Použitím postupu uvedeného v príklade 8 sa pripraví nasledujúce diacetáty 8E a 8F:



Príklad 9



Stupeň 1: Pyridiniumchlórchróman (2,4 g, 11 mmol) a CH₃CO₂Na (20 mg) sa pridá do roztoku 1-fenyl-3-(3(fenyl-

-1-hydroxy-propyl)-4-(4-metoxifynyl)-2-azetidínónu (2,35 g, 6,1 mmol) v CH₂Cl₂. Zmes sa mieša pri izbovej teplote 16 hodín, pridá sa silikagél (40 g) a koncentruje sa do sucha. Momentovou chromatografiou zvyšku s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 4 sa získa olej (1,98 g, výťažok 85 %).

¹HNMR 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).

Stupeň 2: Do roztoku z 1. stupňa (1,78 g, 4,62 mmol) v THF sa pri teplote -10 °C pridá NaH (115 mg, 4,8 mmol). Po 15 minútach sa pridá NBS (865 mg, 4,85 mmol) a zmes sa mieša 20 minút. Potom sa pridá 1 N HCl a zmes sa rozdelí medzi EtOAc a soľanku. Organická vrstva sa oddelí, suší sa cez MgSO₄ a koncentraciou sa získa olej. Momentovou chromatografiou oleja s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 10 sa odoberá najprv zlúčenina 9a ako penová tuhá látka (830 mg, výťažok 39 %, FAB MS 466/464, M⁺H) a potom zlúčenina 9b ako bezfarebná tuhá látka (1,1 g, výťažok 51 %, FAB MS 466/464, M⁺H).

Stupeň 3a: Do roztoku 9a (0,68 g, 1,46 mmol) v THF sa pri teplote -50 °C pridá Mg(OCOCF₃)₂.CF₃CO₂H (7,3 ml 1 M roztoku v Et₂O). Reakčná zmes sa mieša 5 minút a potom sa pridá t-Bu-NH₂-BH₃ (254 mg, 2,92 mmol). Po 15 minútach sa teplota reakčnej zmesi nechá v priebehu 20 minút vystúpiť na 0 °C, pridá sa 1 N HCl a koncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi EtOAc a soľanku. Organická vrstva sa koncentruje a vzniknutý olej sa rozpustí v zmesi CH₂Cl₂ : CH₃OH (1 : 1) a pridá sa etanolamin (2 mmol). Po 15 minútach sa reakčná zmes koncentruje a zvyšok sa rozdelí zmesou EtOAc : 1 N HCl. Organická vrstva sa premyje soľankou a suší cez MgSO₄ a získa sa olej. Tento olej sa čistí momentovou chromatografiou s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 4 a získa sa zlúčenina 9a-1 ako bezfarebná tuhá látka, ako zmes diastereomérov v pomere 4 : 1, v množstve 0,52 g, výťažok 76 %, SIMS 468/466 (M⁺H).

Stupeň 3b: S použitím zlúčeniny 9b ako východiskovej látky a použitím postupu podobnému v stupni 3a s rozpúšťadlom CH₂Cl₂ sa získa zlúčenina 9b-1 v 80 % výťažku ako zmes diastereomérov v pomere 13 : 1 (SIMS 468/466 M⁺H).

Stupeň 4a: Roztok 9a-1 (0,27 g, 0,58 mmol) a AIBN (18 mg) v toluéne (40 ml) sa po kvapkách pridá pri teplote 80 °C v priebehu 40 minút do roztoku (TMS)₃SiH (1,0 ml) v toluéne. Po hodine sa pridá ďalší AIBN (5 mg) a reakcia pokračuje pri teplote 80 °C ďalšiu 1,5 hodinu. Reakčná zmes sa ochladí a koncentruje, zvyšok sa rozpustí CH₃CN a 3 x sa premyje hexánom. Vrstva s CH₃CN sa koncentruje a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako racemická zmes (0,25 g). Tento olej sa čistí HPLC s použitím kolóny Chiralcel OD a získa sa zlúčenina 3H (hlavný produkt) a 3J (vedľajší produkt).

Stupeň 4b: S použitím postupu uvedeného v stupni 4a a s použitím zlúčeniny 9b-1 ako východiskovej látky sa získa olej. Tento olej sa čistí momentovou chromatografiou s použitím zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 3 a získa sa racemická zlúčenina uvedená v názve (výťažok 70 %). Tento olej sa čistí HPLC s použitím kolóny Chiralcel OD a získa sa zlúčenina 3J (hlavný produkt) a 3H (vedľajší produkt).

Príklad 10

Stupeň 1: S použitím postupu uvedeného v príklade 3, s použitím 1-(4-fluórfenyl-4-(4-terc.butylidimetylsilyloxyfenyl)-2-azetidinónu sa získa 1-(4-fluórfenyl-3-(3-fenyl-1-hydroxypropyl)-4-(4-terc.butylidimetylsilyloxyfenyl)-2-azetidinón.

Stupeň 2: Roztok cis-azetidinónu z 1. stupňa (0,25 g) v CH_3CN (21 ml) sa spracuje 48 % vodnou HF (2,5 ml). Po 18 hodinách sa reakčná zmes zriedi studenou H_2O a extrahuje sa Et_2O . Vrstva Et_2O sa premyje 2 x H_2O , zriedeným roztokom NaHCO_3 a soľankou, suší sa cez MgSO_4 a koncentruje sa. Kryštalizáciou zvyšku zo zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 2 sa získa zlúčenina uvedená v názve ako bezfarebné ihličky (123 mg, výťažok 64 %), teplota topenia 168 až 171 °C.

Elementárna analýza vypočítaná pre $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{FN}$:

C 73,64; H 5,66; N 3,58; nájdená C 73,32; H 5,65; N 3,68.

Príklady nasledujúcich prostriedkov predstavujú niektoré dávkové formy podľa vynálezu. V každom z nich pojem „účinná zlúčenina“ znamená zlúčeninu všeobecného vzorca (I).

Príklad A

Tablety

č.	zložka	mg/tabletu	mg/tabletu
1.	účinná zlúčenina	100	500
2.	laktóza USP	122	113
3.	potravínarsky kukuričný škrob ako 10 % (hmotn.) pasta v čistej vode	30	40
4.	potravínarsky kukuričný škrob	45	40
5.	stearát horečnatý	3	7
	Celkom	300	700

Postup prípravy

Zložky č. 1 a 2 sa miešajú vo vhodnom mixéri 10 až 15 minút. Táto zmes sa granuluje so zložkou č. 3. Pokiaľ je to nutné, vlhké granuly sa rozomelú cez hrubé sito (napr. 0,63 cm). Vysušené granuly sa preosejú, pokiaľ je to nutné a zmiešajú sa so zložkou 4. Zmes sa mieša 10 až 15 minút. Pridá sa zložka č. 5 a zmes sa mieša 1 až 3 minúty. Zmes sa lisuje do vhodného tvaru a odvažuje sa na vhodnom tabletovacom stroji.

Príklad B

Kapsuly

č.	zložka	mg/tabletu	mg/tabletu
1.	účinná zlúčenina	100	500
2.	laktóza USP	106	123
3.	potravínarsky kukuričný škrob	40	70
5.	stearát horečnatý (NF)	4	7
	Celkom	250	700

Spôsob prípravy

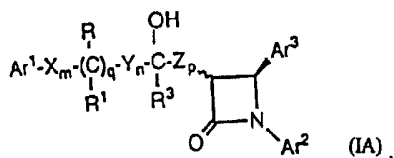
Zložky č. 1, 2 a 3 sa miešajú vo vhodnom miešači 10 až 15 minút. Pridá sa zložka 4 a zmes sa mieša 1 až 3 minúty. Zmes sa vhodným strojom na plnenie kapsúl naplní do vhodných dvojdielných kapsúl z tvrdej želatíny.

Opísanými testovacími postupmi boli pre zlúčeniny príkladov získané nasledujúce in vivo dáta. Údaje sú uvedené ako percentá zmeny (t. j. percentá zníženia esterov cholesterolu) voči kontrole, t. j. negatívne čísla znamenajú pozitívny účinok spočívajúci v znížení množstva lipidov.

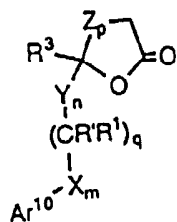
Pr. č.	% Redukcie		Dávka mg/kg
	Cholesterol v sére	Estery cholesterol.	
1A	-23	0	50
1B	-15	-39	50
1C	14	0	50
2	0	0	50
3A	-31	-69	50
3C	-60	-92	50
3D	-17	-61	10
3E	0	0	10
3F	-29	-77	10
3G	-16	-38	10
3H	-41	-86	10
3I	0	-22	10
3J	0	0	3
3K	0	0	10
3L	-15	-21	10
3M	0	-22	10
4A	0	-54	5
4B	-37	-89	8

Pr. č.	% Redukcie		Dávka mg/kg
	Cholesterol v sére	Estery cholesterol.	
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
8C	-14	-37	1
8D	-49	-98	1
8E	-22	-66	3
8F	-43	-94	1
10	-26	-77	3

9. Spôsob prípravy azetidínovej zlúčeniny všeobecného vzorca (IA)

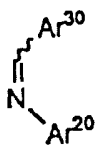


v ktorom Ar¹, Ar², Ar³, X, Y, Z, R¹, R³, m, n, p a q majú význam uvedený v nároku 1 s tým, že súčet m, n, p a q je 1 až 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa
a) spracovanie silnou bázou laktónu všeobecného vzorca,



v ktorom X, Y, Z, R¹, R³, m, n, p a q majú význam uvedený v nároku 1, R¹ znamená chránenú hydroxyskupinu, Ar¹⁰ znamená Ar¹, ako je definované v nároku 1, vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl,

b) reakciu produktu zo stupňa a) s imínom všeobecného vzorca



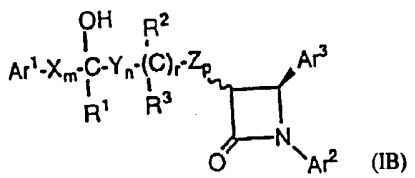
v ktorom Ar²⁰ znamená Ar², vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl a Ar³⁰ znamená Ar³, vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl,

c) ochladienie reakcie kyselinou,

d) prípadné odstránenie ochranných skupín z R¹, Ar¹⁰, Ar²⁰ a Ar³⁰, pokiaľ sú prítomné a

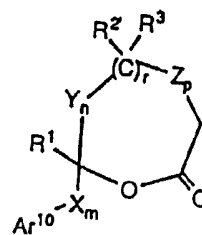
e) prípadne funkcionizáciu hydroxysubstituentov na R a na uhlíku, ku ktorému je substituent R³ pripojený a hydroxy- alebo aminoskupín na ktoromkoľvek zo substituentov Ar¹, Ar² a Ar³.

10. Spôsob prípravy azetidínovej zlúčeniny všeobecného vzorca (IB)



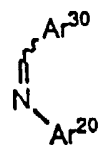
v ktorom Ar¹, Ar², Ar³, X, Y, Z, R¹, R², R³, m, n, p a r majú význam uvedený v nároku 1 s podmienkou, že súčet m, n, p a r je 1 až 6 a ak r a n znamená nulu, potom p znamená 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa
a) spracovanie silnou bázou laktónu všeobecného vzorca

ca



v ktorom X, Y, Z, R¹, R², R³, m, n, p a r majú význam uvedený, Ar¹⁰ znamená Ar¹, ako je definované v nároku 1, vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl a R² znamená chránenú hydroxyskupinu,

b) reakciu produktu zo stupňa a) s imínom všeobecného vzorca



v ktorom Ar²⁰ znamená Ar², vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl a Ar³⁰ znamená Ar³, vhodne chránený hydroxysubstituovaný aryl alebo vhodne chránený aminosubstituovaný aryl,

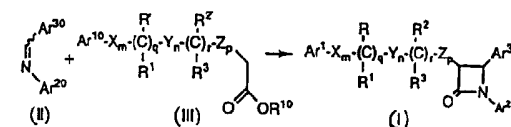
c) ochladienie reakcie kyselinou,

d) prípadné odstránenie ochranných skupín z R², Ar¹⁰, Ar²⁰ a Ar³⁰, pokiaľ sú prítomné a

e) prípadne funkcionizáciu hydroxysubstituentov na R² a na uhlíku, ku ktorému je substituent R¹ pripojený a hydroxy- alebo aminoskupín na ktoromkoľvek zo substituentov Ar¹, Ar² a Ar³.

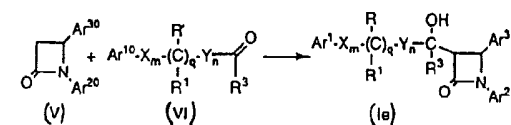
11. Spôsob prípravy azetidínovej zlúčeniny podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa

a) postup



ktorým sa spracuje ester všeobecného vzorca (III), kde R¹, R³, X, Y, Z, m, n, p, q a r majú význam uvedený v nároku 1, R¹ a Ar¹⁰ majú význam uvedený v nároku 9, R² má význam uvedený v nároku 10 a R¹⁰ znamená C₁-6 alkyl, metyl alebo 10-(diizopropylsulfonamido)-izobornyl, silnou bázou a potom s imínom všeobecného vzorca (II), v ktorom Ar²⁰ a Ar³⁰ majú význam uvedený v nároku 9, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), ako je definovaná v nároku 1 alebo

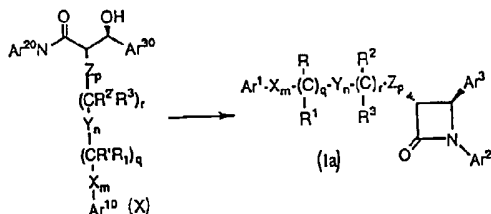
b) postup



ktorým sa spracuje azetidínová zlúčenina všeobecného vzorca (V), v ktorom Ar²⁰ a Ar³⁰ majú význam uvedený v nároku 9, so silnou bázou, potom s aldehydom alebo ketónom všeobecného vzorca (VI), v ktorom R¹, R³, X, Y, Z, m, n a q majú význam uvedený v nároku 1 a R¹ a Ar¹⁰ majú význam

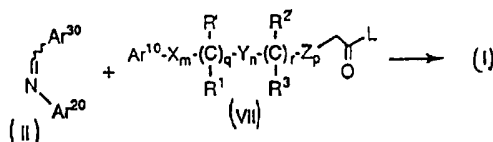
nam uvedený v nároku 9, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ie), ktorá je zlúčeninou všeobecného vzorca (I), v ktorom r znamená 1, p znamená 0 a R² znamená OH alebo

c) postup



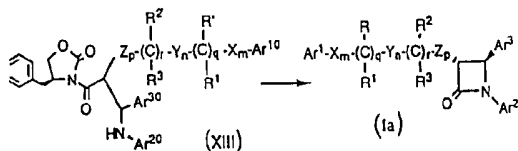
ktorým sa cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca (X), v ktorom premenné majú význam uvedený v postupe a) alebo b), s trialkylfosfinom a dialkylazodikarboxylátom, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ia), ktorá je 3,4-trans zlúčeninou všeobecného vzorca (I) alebo

d) postup



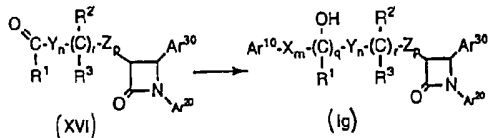
ktorým sa spracuje imín všeobecného vzorca (II), v ktorom Ar^{20} a Ar^{30} majú význam uvedený v postupe a), s aktivovanou karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca (VII), v ktorom L znamená Cl, $\text{OP}(\text{O})(\text{Cl})\text{O}$ -fenyl, 2-oxy-N-metylpyridíniumjodid alebo 2-tiopyridylester a zostávajúce premenné majú význam uvedený v postupe a) alebo b), prítomnosti terciárnej amínovej bázy alebo

e) postup



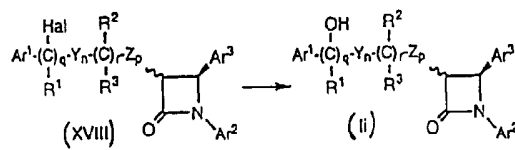
ktorým sa spracuje zlúčenina všeobecného vzorca (XIII), v ktorom premenné majú význam definovaný v postupoch a) a b), so silnou nenukleofilnou bázou, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ia), ktorá je 3,4-trans zlúčeninou všeobecného vzorca (I) alebo

f) postup



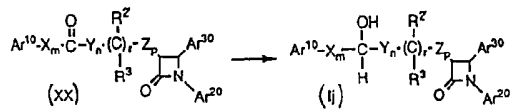
ktorým sa spracuje aldehyd alebo ketón všeobecného vzorca (XVI), v ktorom premenné majú význam definovaný v postupoch a) a b), s Ar^{10} -organokovovým činidlom, kde Ar^{10} má význam uvedený v postupe a), pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ig), ktorá je zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde R znamená OH, prípadne nasleduje odstránenie ochranných skupín alebo

g) postup



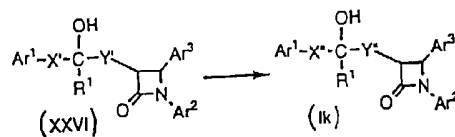
ktorým sa spracuje zlúčenina všeobecného vzorca (XVIII), v ktorom Hal znamená Cl, Br alebo I a Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 , R^3 , Y, Z, q, n, p a r majú význam uvedený v nároku 1, s tetraalkylamóniovou soľou alebo s tetra n-butylamónium-trifluoracetátom a potom so slabou bázou, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ii), ktorá je zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde m znamená 0 a R znamená OH alebo

h) postup



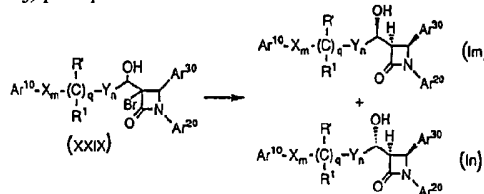
ktorým sa redukuje ketón všeobecného vzorca (XX), v ktorom Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^2 , R^3 , X , Y , Z , m , n , r a p majú význam uvedený v postupe a), pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ij), ktorá je zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde q znamená 1, R znamená OH, R^1 znamená H a zostávajúce premenné majú význam uvedený v zlúčenine (XX), prípadne nasleduje odstránenie ochranných skupín alebo

i) postup



ktorým sa hydrogenuje alylkohol všeobecného vzorca (XXVI), v ktorom Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 a R^1 majú význam uvedený v nároku 1 a kde jeden zo substituentov X^1 a Y^1 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ a zostávajúci znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})-$, $-\text{Cdi}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})-$ alebo väzbu, pričom sa získava zlúčenina všeobecného vzorca (Ik), ktorý je zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 a R^1 majú uvedený význam a jeden zo symbolov X'' a Y'' znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a zostávajúci je vybraný zo súboru, ktorý zahŕňa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})-$, $-\text{Cdi}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})-$ a väzbu alebo

j) postup



ktorým sa dehalogenuje alkohol všeobecného vzorca (XXIX), v ktorom premenné majú význam uvedený v postupe a), sa tris(trimetylsilyl)silánom v prítomnosti radikálového iniciátora, pričom sa získa zmes izomérov všeobecných vzorcov (Im) a (In), v ktorých premenné majú uvedený význam, prípadne nasleduje oddelenie izomérov a odstránenie ochranných skupín.

12. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na znižovanie hladín cholesterolu v plazme, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo azetidinónovej zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, samotnej alebo v kombinácii s inhibítorom biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky prijateľný nosič.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inhibitor biosyntézy cholesterolu sa vyberie zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov HMG CoA reduktázy, inhibítorov syntézy skvalénu a inhibítorov epoxidázy skvalénu.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inhibitor biosyntézy cholesterolu sa vyberie zo skupiny pozostávajúcej z lovastínu, pravastatínu, fluvastatínu, simvastatínu, atorvastatínu, DMP-565, L-659, 699, skvalestatínu 1 a NB-598.

15. Kombinovaný farmaceutický prostriedok, v ktorom aktívne zlúčeniny pôsobia združené, ale fyzicky sú separované v oddelených zásobníkoch, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v jednom zásobníku obsahuje farmaceutický prostriedok obsahujúci účinné množstvo inhibítora biosyntézy cholesterolu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v druhom zásobníku farmaceutický prostriedok obsahujúci účinné množstvo azetidinónu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

16. Použitie azetidinónovej zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na zníženie hladín cholesterolu v plazme.

17. Použitie azetidinónovej zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 a 14 na prípravu liečiva na kombinované použitie s inhibítorom biosyntézy cholesterolu pri liečení alebo prevencii aterosklerózy alebo na znižovanie hladín cholesterolu v plazme.

Koniec dokumentu
