



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20030499 A2

HR P20030499 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 409/12
A 61 K 31/397
A 61 P 9/00

(21) Broj prijave u HR: P20030499A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 18.06.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/14532
Datum podnošenja međunarodne prijave 11.12.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/50068
Datum međunarodne objave 27.06.2002.

(31) Broj prve prijave: 100 64 402.3
101 54 520.7

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.12.2000.
07.11.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE

(71) Podnositelj prijave:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, DE

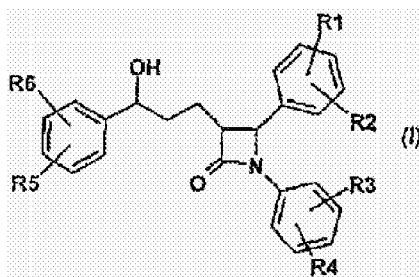
(72) Izumitelji:

Heiner Glombik, Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim, DE
Werner Kramer, Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim, DE
Stefanie Flohr, Wilhelm Reuterstrasse 5, 65817 Eppstein, DE
Wendelin Frick, Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach, DE
Hubert Heuer, Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim, DE
Gerhard Jaehne, Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt, DE
Andreas Lindenschmidt, Brahmsstrasse 4, 65812 Bad Soden, DE
Hans-Ludwig Schaefer, Steingasse 7, 65239 Hochheim, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVATI DIFENIL AZETIDINONA, POSTUPCI ZA NJIHOVU PROIZVODNJU, LIJEKOVI KOJI
SADRŽE TE SPOJEVE I NJIHOVA UPOTREBA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na spojeve formule I,



u kojoj R1, R2, R3, R4, R5, i R6 imaju značenja navedena u opisu, i njihove fiziološki prihvatljive soli. Ovi spojevi su prikladni, na primjer, kao hipolipidemići.

HR P20030499 A2

OPIS IZUMA

Izum se odnosi na supstituirane difenilazetidinone, na njihove fiziološki prihvatljive soli i na njihove derivate koji imaju fiziološku funkciju.

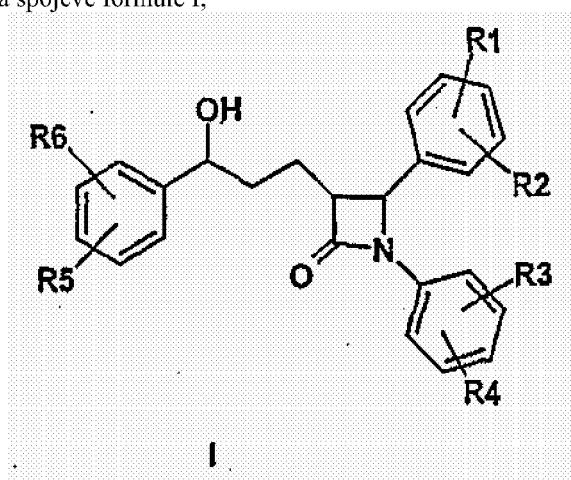
Difenilazetidinoni (kao što je, na primjer, ezetimib) i njihova upotreba za liječenje hiperlipidemije i arterio-skleroze i hiperholesterolemije su već bili opisani [vidi Drugs of the Future 2000, 25 (7) :679-685.

Izum se temelji na zadatku da se osiguraju daljnji spojevi koji imaju terapijski korisno hipolipidemijsko djelovanje. Posebno, predmet izuma su novi spojevi koji se, u usporedbi sa spojevima koji su opisani u stanju tehnike, apsorbiraju u vrlo niskoj mjeri. Kao vrlo niska apsorpcija podrazumijeva se intestinalna apsorpcija manja od 10%, ponajprije manja ili jednaka 5%.

Posebno, apsorpcija novih spojeva mora biti manja nego u slučaju ezetimiba.

Farmaceutski aktivni spojevi koji se apsorbiraju u vrlo niskoj mjeri imaju općenito ,značajno manje sporedne efekte.

S tim u skladu izum se odnosi na spojeve formule I,



u kojoj

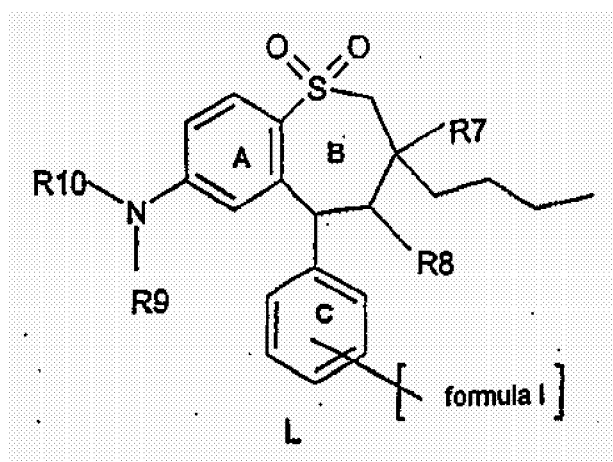
R1, R2, R3, R4, R5, R6 međusobno neovisno predstavljaju skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -NUC₁-Cβ-alkilom)- ili -NH-; ili

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkil, CON[(C₁-C₆)-alkil]₂, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil ili o-(C₁-C₆)-alkil, pri čemu u alkilnim radikalima jedan, više ili svi vodikovi atomi mogu biti zamijenjeni s fluorom; ili

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alkil, SO₂N[(C₁-C₆)-alkil]₂, S-(C₁-C₆)-alkil, S-(CH₂)_n-fenil, SO-(C₁-C₆)-alkil, SO-(CH₂)_n-fenil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil ili SO₂-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni radikal može biti supstituiran do dvostruko s F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkil ili NH₂; ili

NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N((C₁-C₆)-alkil)₂, NH(C₁-C₇)-acil, fenil ili O-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6, i pri čemu fenilni prsten može biti mono- do trisupstituiran s F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom, NH₂, NH (C₁-C₆)-alkilom, N ((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

L je



gdje

R7 je metil, etil, propil ili butil;

R8 je H, OH, NH₂ ili NH-(C₁-C₆)-alkil;

R9 je metil, etil, propil ili butil;

R10 je metil, etil, propil ili butil;

pri čemu uvijek najmanje jedan od radikala R1 do R6 mora imati značenje skupine (C₀-C₃₀)-alkilen-L, i pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkilom)- ili -NH-, kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Prednost se daje onim spojevima formule I, u kojoj najmanje jedan od radikala R1 do R6 predstavlja skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)- ili -NH-.

Posebnu prednost se daje onim spojevima formule I, u kojoj jedan od radikala R1 ili R3 predstavlja skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)- ili -NH-.

Posve posebnu prednost daje se onim spojevima formule I, u kojoj jedan radikala R1 ili R3 predstavlja skupinu -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₀-C₂₅)-alkilen-(C=O)₀₋₁-NH-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s kisikovim atomima.

Jedan od radikala R1 do R6 može biti povezan, na primjer, na skupinu L u meta položaju prstena C skupine L.

Zbog njihove povećanosti topivosti u vodi, u usporedbi s polaznim, odnosno bazičnim spojevima, farmaceutski prihvatljive soli su posebno prikladne za medicinske primjene. Te soli moraju imati farmaceutski prihvatljiv anion ili kation. Prikladne farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli spojeva prema izumu su soli anorganskih kiselina, kao što je solna kiselina, bromo-vodična kiselina, fosforna kiselina, metafosforna kiselina, dušična kiselina, sulfonska kiselina i sumporna kiselina, i organske kiseline, kao na primjer, octena kiselina, benzensulfonska kiselina, benzojeva kiselina, limunska kiselina, etansulfonska kiselina, fumarna kiselina, glukonska kiselina, glikolna kiselina, izotionska kiselina, mliječna kiselina, laktobionska kiselina, maleinska kiselina, jabučna kiselina, metansulfonska kiselina, sukcinska kiselina, p-toluensulfonska kiselina, vinska kiselina i trifluoroctena kiselina. Za medicinske svrhe, vrlo posebnu prednost daje se upotrebi kloridne soli. Prikladne farmaceutski prihvatljive bazične soli su amonijeve soli, soli alkalijskih metala (kao natrijeve i kalijeve soli) i soli zemno alkalijskih metala (kao magnezijeve i kalcijeve soli).

Izum također obuhvaća soli koje imaju farmaceutski neprihvatljiv anion, koje soli se mogu biti korisne kao intermedijati za pripravu ili čišćenje farmaceutski prihvatljive soli i/ili za upotrebu u neterapeutskim, na primjer u vitro, aplikacijama.

Ovdje pojam "derivat koji ima fiziološku funkciju" znači bilo koji fiziološki prihvatljiv derivat spoja prema izumu, na primjer ester, koji nakon davanja sisavcu, na primjer čovjeku, može dati takav spoj ili njegov aktivan metabolit (izravno ili posredno).

Daljnji predmet ovog izuma su predlijekovi spojeva prema izumu. Takovi predlijekovi se mogu metabolizirati in vivo, čime nastaje spoj prema izumu. Ti predlijekovi kao takovi mogu ili ne moraju biti aktivni.

Spojevi prema izumu mogu također postojati u raznim polimorfnim oblicima, na primjer kao amorfni i kristalinični polimorfni oblici. Izum obuhvaća sve polimorfne oblike spojeva prema izumu, koji također predstavljaju daljnji oblik izuma.

Svi navodi "spoja (spojeva) formule I" u nastavku odnose se na spoj (spojeve) formule I, kako su prethodno opisani, na njihove soli, solvate i fiziološki funkcionalne derivate kako su ovdje opisani.

- 5 Spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli i njihovi fiziološki funkcionalni derivati predstavljaju idealan lijek za liječenje pogoršanog metabolizma lipida, posebno hiperlipidemije. Spojevi formule I su također prikladni za moduliranje koncentracije holesterola u serumu kao i za prevenciju i liječenje arteriosklerotičnih pojava.

Spoj (spojevi) formule (I) mogu se također dati u kombinaciji s drugim aktivnim spojevima.

- 10 Količina spoja formule (I) potrebna za postizanje željenog biološkog učinka ovisi o brojnim faktorima, na primjer o specifičnom odabranom spoju, o predviđenoj upotrebi, o načinu aplikacije i o kliničkom stanju pacijenta. Općenito, dnevna doze je u rasponu od 0,1 mg do 100 mg (tipično od 0,1 mg do 50 mg) dnevno po kilogramu tjelesne težine, na primjer 0,1-10 mg/kg/dnevno. Tablete ili kapsule mogu sadržavati, na primjer, od 0,01 do 100 mg, tipično od 0,02 do 50 mg. U slučaju farmaceutski prihvatljive soli, gore navedeni težinski podaci se odnose na masu iona difenil-azetidina
- 15 deriviranog od soli. Za profilaksu ili terapiju gore navedenih stanja, spojevi formule (I) mogu se upotrijebiti samo kao takovi, ali se oni upotrebljavaju ponajprije u obliku farmaceutskih pripravaka zajedno s prihvatljivim nosačem. Naravno, nosač mora biti prihvatljiv u smislu da je on kompatibilan s drugim sastojcima pripravka i da ne šteti zdravlju pacijenta. Nosač može biti krut ili tekuć ili oboje i on se ponajprije formulira sa spojem kao pojedinačna doza, na primjer kao tableta, koja može sadržavati od 0,05 do 95 mas. % aktivnog spoja. Nadalje, farmaceutski aktivne tvari
- 20 mogu također biti prisutne zajedno s drugim spojevima formule (I). Farmaceutski pripravnici prema izumu mogu se proizvesti nekim poznatim farmaceutskim postupkom, koji se uglavnom sastoji u miješanju sastojaka s farmakološki prihvatljivim nosačima i/ili pomoćnim tvarima.

- 25 Farmaceutski pripravnici prema izumu su oni koji su prikladni za oralnu ili peroralnu (npr. suplingvalnu) aplikaciju, iako najprikladniji način aplikacije ovisi u svakom pojedinačnom slučaju, o naravi i ozbiljnosti stanja koje će se liječiti i o tipu spoja formule (I) upotrijebljenog u svakom slučaju. Prevučene formulacije i prevučene formulacije za usporeno oslobađanje su također obuhvaćene opsegom izuma. Prednost se daje formulacijama koje su otporne prema kiselini i želučanim sokovima. Prikladne enteričke prevkale uključuju celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksipropilmetil-celulozni ftalat i anionske polimere metakrilne kiseline i metilmetakrilat.

- 30 Prikladni farmaceutski spojevi za oralno davanje mogu biti u odvojenim jedinicama kao što su na primjer, kapsule, kasete, pastile ili tablete, koje u svakom slučaju sadrže specifičnu količinu spoja formule (I); kao prah ili granulat; kao otopina ili suspenzija u vodenoj ili nevodenoj tekućini; ili kao emulzija ulja u vodi ili vode u ulju. Kao što je već spomenuto, ovi pripravnici se mogu proizvesti u skladu s prikladnim farmaceutskim postupcima koji uključuju stupanj u kojem se aktivan spoj i nosač (koji se može sastojati od jednog ili više dodatnih sastojaka) se dovedu u dodir. Općenito, pripravnici se proizvode ujednačenim i homogenim miješanjem aktivnog spoja s tekućim i/ili fino usitnjenim krutim nosačem, nakon čega se prema potrebi oblikuje proizvod. Na primjer, tablete se mogu proizvesti prešanjem ili oblikovanjem praškastog ili granuliranog spoja, prema potrebi zajedno s jednim ili više dodatnih sastojaka. Prešane tablete se mogu proizvesti na prikladnom stroju za tabletiranje spoja u sipkom obliku kao što je na primjer, prah ili
- 40 granulat, prema potrebi pomiješanog s vezivom, lubrikantom, inertnim sredstvom za razrjeđivanje i/ili s jednim ili više površinski aktivnih sredstava ili disperzanata. Oblikovane tablete mogu se proizvesti s prikladnim strojem oblikovanjem praškastog spoja navlaženog s inertnim tekućim sredstvom za razrjeđivanje.

- 45 Farmaceutski pripravnici koji su prikladni za peroralnu (suplingvalnu) aplikaciju uključuju pastile koje sadrže spoj formule (I) zajedno sa začinom, obično saharozom i gumom arabikom ili tragakantom, i pastile koje sadrže spoj u inertnoj osnovi kao što je želatina i glicerol ili saharoza i guma arabika.

- Prikladni drugi aktivni spojevi za kombinirane pripravke uključuju sve antidijabetike koji su navedeni u Rote Liste 2001, poglavlje 12. Oni se mogu kombinirati sa spojevima formule I prema izumu posebno za postizanje sinergistički pojačanog djelovanja. Kombinacija aktivnih spojeva može se dati odvojenim davanjem aktivnih spojeva pacijentu ili u obliku kombiniranog pripravka koji sadrži više aktivnih spojeva u farmaceutskom pripravku.

- 55 Antidijabetici uključuju inzulin i derivate inzulina, kao što su na primjer, Lantus[®] ili HMR 1964, GLP-1 derivati, kao, na primjer, oni koji su opisali Novo Nordisk A/S u WO 98/08871, i oralni hipoglikemijski aktivni spojevi.

- Oralni hipoglikemijski aktivni spojevi ponajprije uključuju sulfonil uree, bigvadine, meglitinide, oksadia-zolidindione, tiazolidindione, inhibitore glukozidaze, glukagon antagoniste, GLP-1 agoniste, sredstva za otvaranje kalijevih kanala, kao na primjer, ona koja su opisali Novo Nordisk A/S u WO 97/26265 i WO 99/03861, sredstva za pojačavanje osjetljivosti prema inzulinu, inhibitore jetrenih enzima uključenih u stimulaciju glukoneogeneze i/ili glikogenolize,
- 60 modulatora vezanja glukoze, spojeve koji moduliraju metabolizam lipida, kao što su antihiper-lipidemijski aktivni spojevi i antilipidemijski aktivni spojevi, spojevi koji reduciraju uzimanje hrane, PPAR i PKSR agonisti i aktivni spojevi djeluju u beta stanicama na kalijeve kanale ovisne o ATP-u.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom HMGCoA reduktaze kao što je simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

5 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom apsorpcije holesterola, kao što su na primjer, ezetimib, tikvezid, pamakvezid.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s PPAR gama agonistom, kao što su na primjer, rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501, GI 262570.

10 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s PPAR alfa agonistom, kao što je na primjer, GW 9578, GW 7647.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s miješanim PPAR alfa/gama agonistom, kao što je, na primjer, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847.

15 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s fibratom, kao što je, na primjer, fenofibrat, klobifibrat, bezafibrat.

20 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s MTP inhibitorom, kao što je, na primjer, Bai 13-9952, BMS-201038, R-103757.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom apsorpcije žučne kiseline, kao što je, na primjer, HMR 1453.

25 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s CETP inhibitorom, kao što je, na primjer, Bay 194789.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s polimernim apsorberom žučne kiseline, kao što je, na primjer,olestiramin, kolesolvam.

30 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inducerom LDL receptora, kao što je, na primjer, HMR1171, HMR1586.

35 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s ACAT inhibitorom, kao što je, na primjer, avasimib.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s antioksidantom, kao što je, na primjer, OPC-14117.

40 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom lipoprotein lipaze, kao što je, na primjer, NO-1886.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom ATP citrat liaze, kao što je, na primjer, SB-204990.

45 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom skvalen sintetaze, kao što je, na primjer, BMS-188494.

50 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s lipoprotein(a) antagonistom, kao što je, na primjer, CI-1027 ili nikotinska kiselina.

U jednom obliku izvedbe izuma, daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom lipaze, kao što je, na primjer, Orlistat.

55 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inzulinom.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji sa sulfonil ureom, kao što je, na primjer, tolbutamid, glibenclamid, glipizid ili gliklazid.

60 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s bigvanidom, kao što je, na primjer, metformin.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s meglitinidom, kao što je, na primjer, repaglinid.

5 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s tiazolidinedionom, kao što je, na primjer, troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, ili spojevi koje su opisali Dr. Reddi's Research Foundation u WO 97/41097, posebno 5-[(4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-okso-2-kvinazolinilmetoksi]fenil]metil]-2, 4-tiazolidinedion.

10 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s inhibitorom α -glukosidaze, kao što je, na primjer, miglitol ili akarboza.

U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s aktivnim spojem koji djeluje u beta stanicama na kalijeve kanale ovisne o ATP-u, kao što je, na primjer, tolbutamid, glibenclamid, glipizid, gliazid ili repaglinid.

15 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s više no jednim od gore spomenutih spojeva, na primjer u kombinaciji sa sulfonil ureom i metforminom, sulfonil ureom i akarbozom, repaglinidom i metforminom, inzulinom i sulfonil ureom, inzulinom i metforminom, inzulinom i troglitazonom, inzulinom i lovastatinom, itd.

20 U daljnjoj izvedbi, spojevi formule I se daju u kombinaciji sredstvima kao što su CART agonisti, NPY agonisti, MC4 agonisti, oreksin agonisti, H3 agonisti, TNF agonisti, CRF agonisti, CRF BP antagonisti, urokortin agonisti, β 3-agonisti, MSH (hormon koji stimulira melanocyte) agonisti, CCK agonisti, inhibitori ponovnog vezanja serotonina, miješani serotonin i noradrenergični spojevi, 5HT agonisti, bombesin agonisti, galanin antagonisti, hormon rasta, spojevi koji oslobađaju hormon rasta, TRH agonisti, modulatori oslobađanja protein 2- ili 3 modulatora, leptin agonisti, DA agonisti (bromokriptin, dopreksin), inhibitori lipaze/amilaze, PPAR modulatori, RXR modulatori ili TR- β agonisti.

25 U jednoj izvedbi izuma, daljnji aktivan spoj je leptin.

U jednoj izvedbi izuma, daljnji aktivan spoj je deksamfetamin ili amfetamin.

30 U jednoj izvedbi izuma, daljnji aktivan spoj je fenfluramin ili deksfenfluramin.

U drugoj izvedbi, daljnji aktivan spoj je sibutramin.

U jednoj izvedbi, daljnji aktivan spoj je Orlistat.

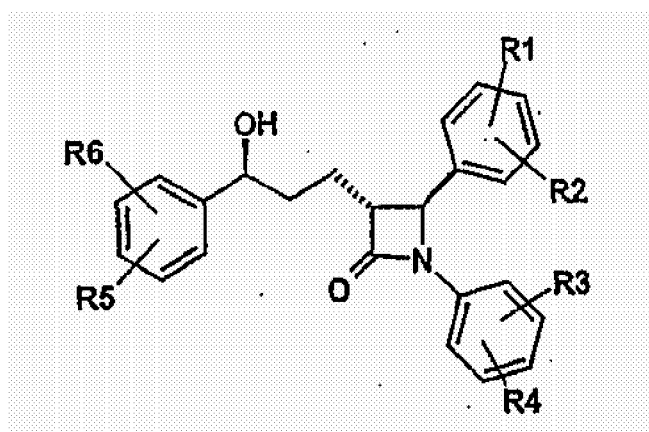
35 U jednoj izvedbi, daljnji aktivan spoj je mazindol ili fentermin.

40 U jednom obliku izvedbe izuma daju se spojevi formule I u kombinaciji s balastnim tvarima, ponajprije netopivim balastnim tvarima, kao što je, na primjer, Caromax[®]. Kombinacija sa Caromaxom[®] može se dati u jednom pripravku ili odvojenim davanjem spojeva formule I i Caromaxa[®]. Pri tome, Caromax[®] se također može dati u obliku hrane, kao što su, na primjer, pekarski proizvodi ili musli štapići. U usporedbi s pojedinačnim aktivnim spojevima, kombinacija spojeva formule I sa Caromaxom[®] je, osim pojačanog djelovanja, posebno što se tiče sniženja LDL kolesterola, također karakterizirana s njezinom poboljšanom podnošljivošću.

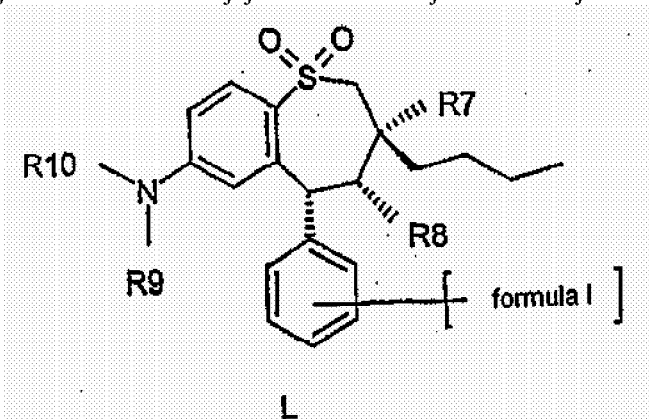
45 Podrazumijeva se da je u opseg predloženog izuma uključena svaka prikladna kombinacija spojeva prema izumu s jednim ili više gore spomenutih spojeva i prema potrebi s jednom ili više daljnjih farmakološki aktivnih tvari.

Predmet izuma su nadalje stereoizomerne smjese formule I i čisti stereoizomeri formule I, i diastereomerne smjese formule I i čisti diastereomeri. Smjese se rastavljaju s kromatografskim postupcima.

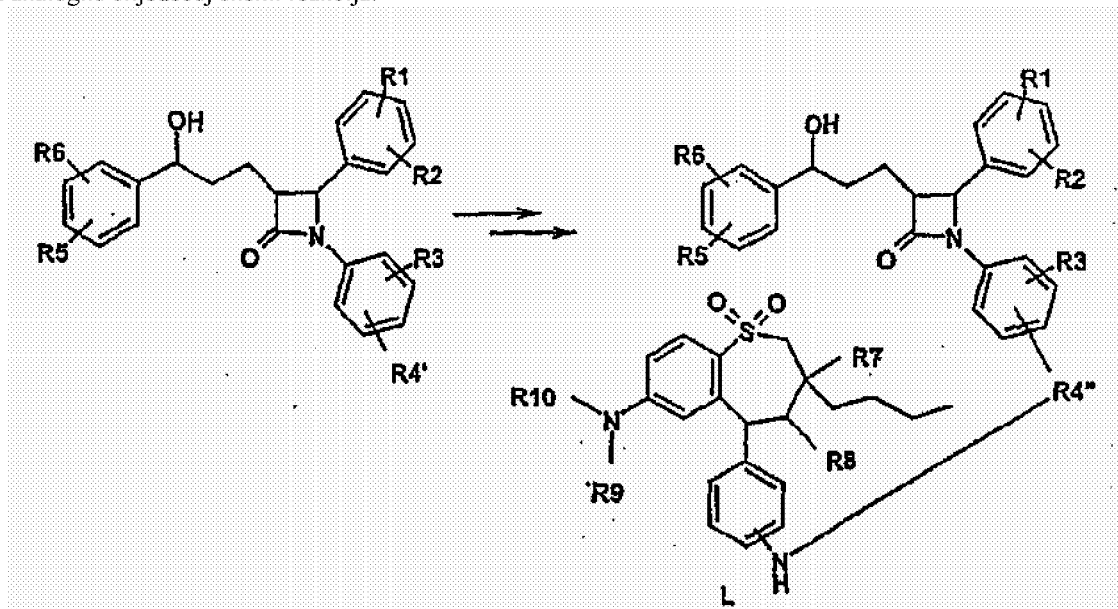
50 Prednost se daje racemičnim i enantiomerno čistim spojevima formule I slijedeće strukture:



Prednost se nadalje daje spojevima formule I u kojoj radikal L ima slijedeće značenje:



Predmet izuma je nadalje postupak za proizvodnju spojeva opće formule I koji je naznačen time da se spojevi formule I dobiju analogno slijedećoj shemi reakcija.



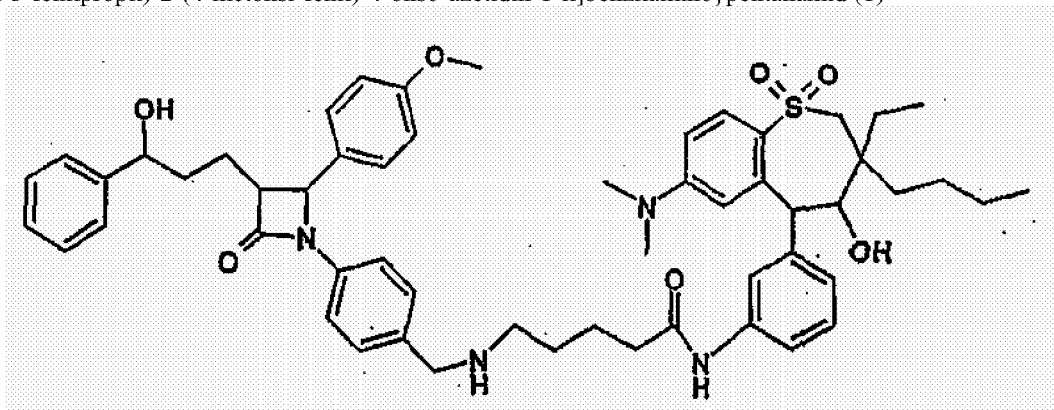
R4'' je (C₀-C₃₀)-alkilen, gdje jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala mogu biti zamijenjeni s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkilom)- ili -NH-.

Alternativno, povezivanje skupine L može se izvršiti preko prstena S ili prstena C.

Donji primjeri služe za prikaz izuma u više pojedinosti, bez namjere ograničenja izuma na proizvode i izvedbe opisane u primjerima.

PRIMJER I

N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioekso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-5-{4-[3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-2-(4-metoksi-fenil)-4-okso-azetidin-1-il]benzilamino} pentanamid (1)

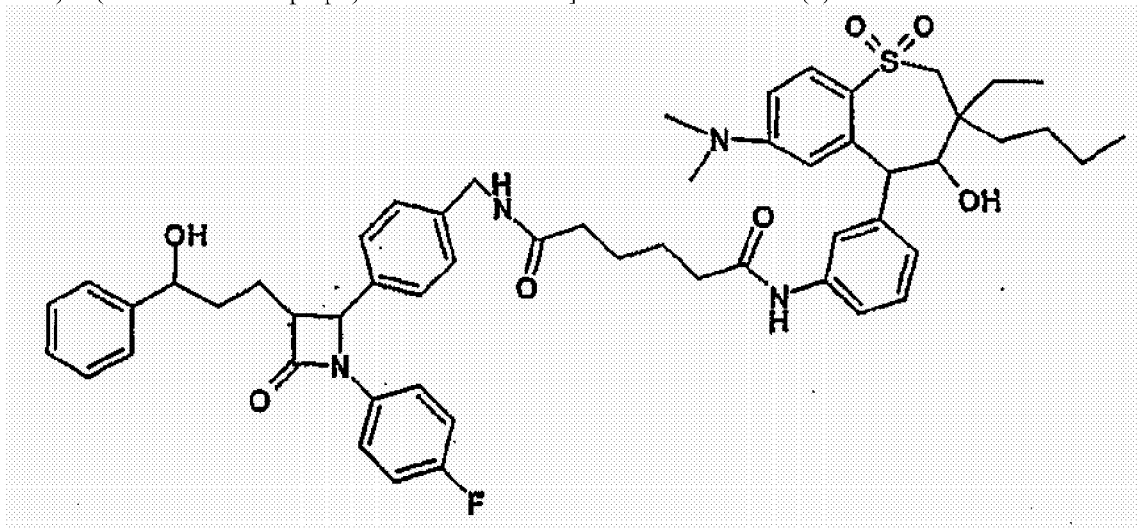


- 5 100 mg N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioekso-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil]-5-brompentanamid i 70 mg 1-(4-aminometilfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-ona se otopi u 5 ml dimetilformamida i uz miješanje se grije otprilike 2 do 3 sata pri 80°C. Po završetku reakcije (praćenje tankoslojnom kromatogram ili HPLC-MS) otapalo se odstrani pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti kromatografijom. Time se dobije proizvod 1 molekulske mase 929,24 (C₅₅H₆₈N₄O₇S) ; MS (FAB) : 929 (M+H).

10

PRIMJER II

N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioekso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N"-4-[1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-4-oksoazetidin-2-il]benzil-heksandiamid (8)



- 15 a) 1-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-il)-5-fenilpentan-1,5-dion (2)
10 g benzoilmaslačne kiseline i 12,5 ml trietilamina se otopi u 55 ml diklorometana. Nakon 5 min pri sobnoj temperaturi tijekom perioda od 30 minuta doda se 6,2 ml pivaloil klorida i smjesu se miješa 2 sata. Zatim se doda 5,9 g 4-feniloksazolidin-2-ona u 6 ml dimetilformamida i 0,9 g 4-(dimetilamino)piridina. Smjesu se grije otprilike 7 sati pod refluksom (praćenje pomoću TLC). Po završetku reakcije, smjesu se stavi u 15 ml 2N sumporne kiseline, kratko se promiješa i faze se zatim rastave. Org. fazu se ispere s 5 %-tnom otopinom bikarbonata i, nakon sušenja, koncentriranja i prekrizalizacije iz etil acetat/n-heptana, dobije se proizvod molekulske mase 337,4 (C₂₀H₁₉NO₄); MS (DCI+):338 (M+H). Na isti način se dobije optički aktivan/enantiomerno obogaćen spoj 2 ako se upotrijebiti optički aktivan/enantiomerno obogaćen 4-fenil-oksazolidin-2-on.
- 20
- 25 b) 3-(5-hidroksi-5-fenilpentanoil)-4-feniloksazolidin-2-on (3)
Pod argonom i pri temperaturi između 0° i -5°C se 5 g 1-(2-okso-4-fenil-oksazolidin-3-il)-5-fenil-pentan-1,5-di-ona u 20 ml diklorometana polako, tijekom perioda od približno 3 sata, doda u otopinu od 1,5 ml kompleksa bor-dimetilsulfida u 25 ml diklorometana. Smjesu se miješa 2 sata pri temperaturi istoj temperaturi, pri čemu se reakciju prati tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije, pri temperaturi ispod 0°C doda se 2 ml metanola i 1,5 ml 35%-tne otopine vodikovog peroksida i 1,1 ml 3N sumporne kiseline i smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi još 15 minuta. Nakon rastavljanja faza, organsku fazu se ispere uzastopno s 2N sumpornom kiselinom, 5%-tnom otopinom natrijevog bisulfita i s 10 %-tnom otopinom natrijevog klorida i zatim se osuši i koncentrira. Nakon kromatografije (SiO₂, etil acetat/n-
- 30

heptan =1:1, dobije se proizvod molekulske mase 339,4 ($C_{20}H_{21}NO_4$) ; MS (DCI+) : 322 (M+H-H₂O) ; (ESI+) : 403 (M+Na+CH₃CN), 362 (M+Na). Dodatkom optički aktivnog 1-metil-3,3-difeniltetrahidropirolo[1,2-c][1,3,2] oksazaborola (S ili R, 0,75 ml) pri temperaturi od 0° do -5°C u reakcijsku smjesu prije dodatka 1-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-il)-5-fenilpentan-1,5-diona, na isti način se dobije spoj 3 u diastereomerno obogaćenom obliku,

c) 4-[1-(4-fluorfenilamino)-2-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-karbonil)-5-fenil-5-trimetilsilaniloksipentil]benzo-nitril (4)
3,3 g 3-(5-hidroksi-5-fenilpentanoil)-4-feniloksazolidin-2-ona i 3,93 g 4-[(4-fluorfenilimino)metil]-benzo-nitrila se otopi u 55 ml diklormetana, ohladi se na -10°C i polako se doda 8,5 ml diizopropiletilamina. Zatim se tijekom perioda od 30 minuta doda 5,3 ml klortrimetilsilana tako da temperatura ostane ispod -5°C. Nakon jednog sata, smjesu se ohladi na -30°C i doda se 1,1 ml titanovog tetraklorida pri temperaturi ispod -25°C i smjesu se zatim miješa pri toj temperaturi preko noći. Po završetku reakcije, kap po kap doda se 4 ml ledene octene kiseline pri -25°C, smjesu se miješa još 15 minuta, pri 0°C doda se do 50 ml 7%-tne vinske kiseline i miješa još jedan sat, i zatim se doda 25 ml 20%-tne otopine natrijevog bisulfita i miješanje se nastavi još 45 minuta. Nakon rastavljanja faza, organsku fazu se ispere s približno 40 ml vode, osuši i koncentrira na približno 15 ml. Zatim se doda 2,7 ml bistrimetilsililacetamida i smjesu se grije 30 minuta pod refluksom. Kad se ohladi na sobnu temperaturu, smjesu se koncentrira, čime se nakon kristalizacije ostatka iz etil acetat/n-heptana dobije proizvod molekulske mase 635,8 ($C_{37}H_{38}FN_3O_4Si$) ; MS (ESI+):636 (M+H⁺).

d) 4-[1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-4-okso-azetidin-2-il]benzo-nitril (5)
2,7 g 4-[1-(4-fluorfenilamino)-2-(2-okso-4-fenil-oks-azolidin-3-karbonil)-5-fenil-5-trimetilsilaniloksipentil]-benzonitrila u 30 ml terc-butil metil etera, 1,6 ml bistrimetilsililacetamida i 0,2 g tetrabutylamonijevog fluorida trihidrata se grije 3 sata pod refluksom. Smjesu se pusti stajati preko noći, doda se 0,2 ml ledene octene kiseline i smjesu se miješa 15 minuta i zatim se uglavnom koncentrira. Doda se 15 ml mješavine izopropanol/2N sumporne kiseline = 10:1 i smjesu se miješa još 2 sata pri sobnoj temperaturi. Smjesu se zatim pomiješa s malo krutog natrijevog bikarbonata i ponovno se uglavnom koncentrira i ostatak se preuzme u etil acetat i ispere s vodom. Ostatak osušene organske faze se očisti filtracijom na stupcu (SiO₂, etil acetat/n-heptan = 1:1). Time se dobije proizvod molekulske mase 400,5 ($C_{25}H_{21}FN_2O_2$) ; MS (DCI+) : 401 (M+H) , 383 (M+H-H₂O).

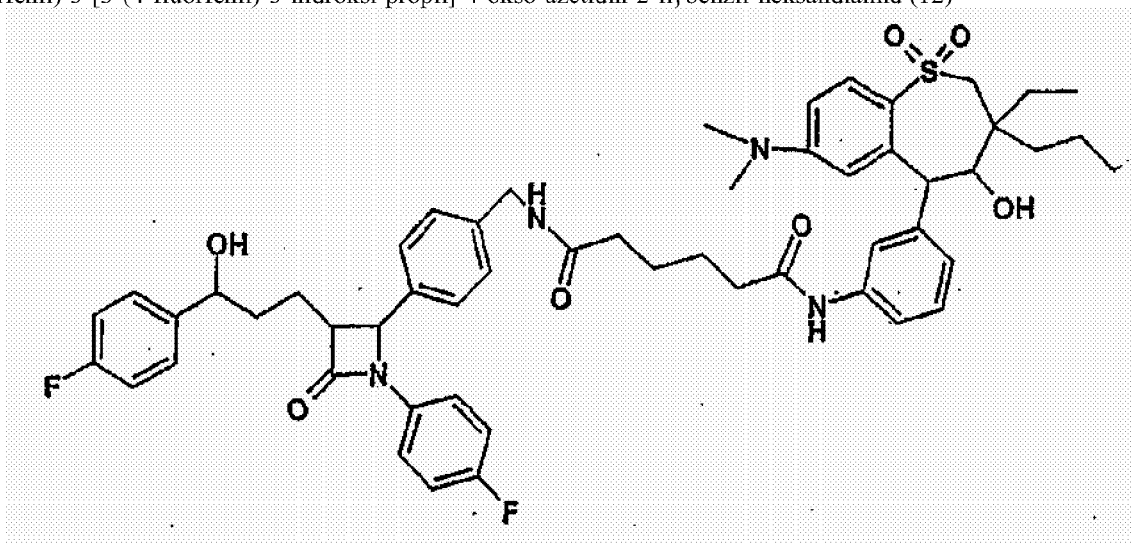
e) 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-azetidin-2-on (6)
930 mg 4-[1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenil-propil)-4-okso-azetidin-2-il]-benzonitrila, otopljenog u 100 ml etanola, se pomiješa sa 4 ml konc. amonijaka i hidrogenira se 20 sati preko Raney Ni, pri sobnoj temperaturi i pod tlakom vodika od 20 bara. Katalizator se odfiltrira i filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom, čime se, nakon kromatografije (SiO₂, diklormetan/metanol = 10:1), dobije proizvod molekulske mase 404,5 ($C_{25}H_{25}FN_2O_2$); MS (DCI+) : 405 (M+H), 387 (M+H-H₂O).

f) 5-[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil-karbamoil] pentanska kiselina (7)
2 g 5-(3-aminofenil)-3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-1,1-diokso-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]tiepin-4-ola, 3,4 g heksan di-kiseline, 1,04 g dicikloheksil-karbodiimida i 640 mg benzotriazol-1-ola u 80 ml tetrahidrofurana se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Smjesu se koncentrira, ostatak se preuzme u etil acetat, suvišak uree se odstrani filtracijom i smjesu se ispere s vodom. Ostatak osušene organske faze se očisti filtracijom na stupcu (SiO₂, diklormetan/metanol = 20:1). Time se dobije proizvod molekulske mase 558,7 ($C_{30}H_{42}N_2O_6S$) ; MS (ESI+): 559 (M+H).

g) N-[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N'-4-[1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenil-propil)-4-oksoazetidin-2-il]benzil-heksandiamid (8)
83 mg 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-azetidin-2-ona, 115 mg 5-[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilkarbamoil]pentanske kiseline, 45 mg dicikloheksilkarbodiimida i 35 mg benzotriazol-1-ola u 5 ml tetrahidrofurana se miješa pri sobnoj temperaturi preko noći. Smjesu se koncentrira pod smanjenim tlakom čime se, nakon kromatografije (SiO₂, diklormetan/ metanol = 20:1), dobije proizvod s talištem pri 150°C i molekulskom masom 945,2 ($C_{55}H_{65}FN_4O_7S$) ; MS (ESI+) : 945 (M+H).

PRIMJER III

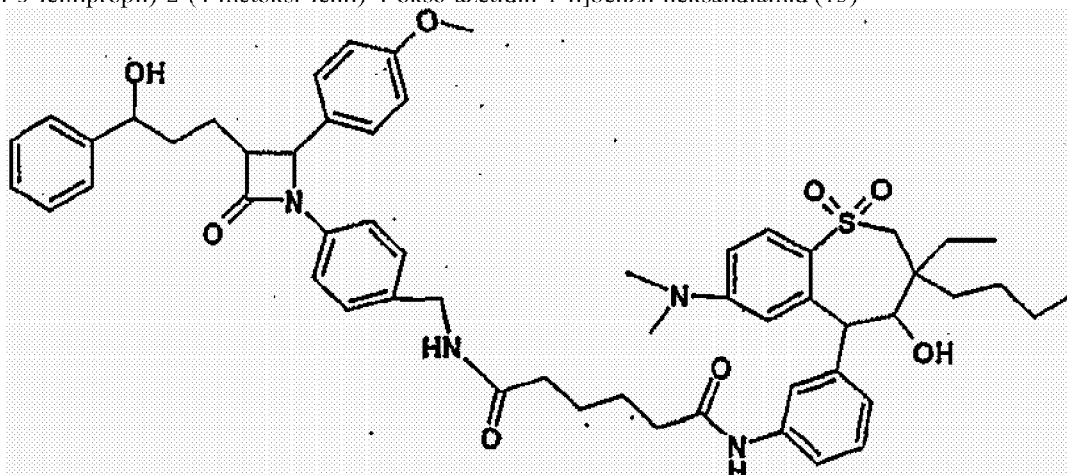
N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N'-4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-okso-azetidin-2-il}benzil-heksandiamid (12)



- 5 a) 4-[5-(4-fluorfenil)-1-(4-fluorfenilamino)-2-(2-okso-4-feniloksazolidine-3-karbonil)-5-trimetilsilaniloksi-pentil] benzonitril (9)
Priprava je analogna primjeru II upotrebom 3-[5-(4-fluorfenil)-5-hidroksi-pentanoil]-4-feniloksazolidin-2-ona. Proizvod molekulske mase 653,8 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$); MS (ESI+): 654 (M+H).
- 10 b) 4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-okso-azetidin-2-il}-benzonitril (10)
Priprava je analogna primjeru II upotrebom 4-[5-(4-fluorfenil)-1-(4-fluorfenil-amino)-2-(2-okso-4-fenil-oksazolidin-3-karbonil)-5-trimetilsilaniloksi-pentil]benzonitrila. Proizvod molekulske mase 418,5 ($C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$); MS (ESI+) : 419 (M+H).
- 15 c) 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-azetidin-2-on (11)
Priprava je analogna primjeru II upotrebom 4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-okso-azetidin-2-il}benzonitrila. Proizvod molekulske mase 422,5 ($C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$); MS (ESI+) : 423 (M+H).
- 20 d) N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il) fenil]-N'-4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-heksandiamid (12) Priprava je analogna primjeru II. Proizvod molekulske mase 963,2 ($C_{55}H_{64}F_2N_4O_7S$); MS (ESI+): 963 (M+H).

PRIMJER V

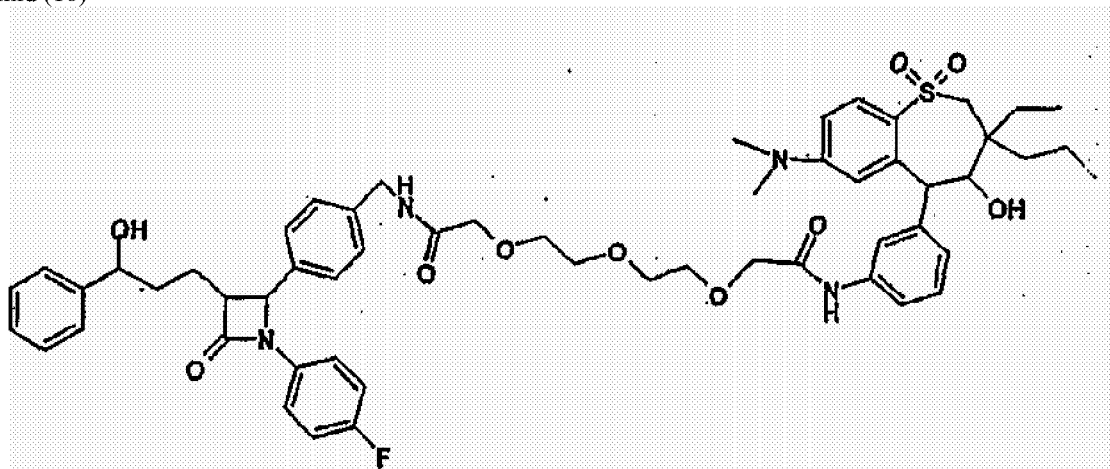
- 25 N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N'-4-[3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-2-(4-metoksi-fenil)-4-okso-azetidin-1-il]benzil-heksandiamid (15)



Priprava je analogna primjeru III počevši od 1-(4-amino-metilfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-4-(4-metoksi-fenil)azetidin-2-ona. Proizvod molekulske mase 957,2 ($C_{56}H_{68}N_4O_8S$); MS (ESI+): 957 (M+H).

PRIMJER VI

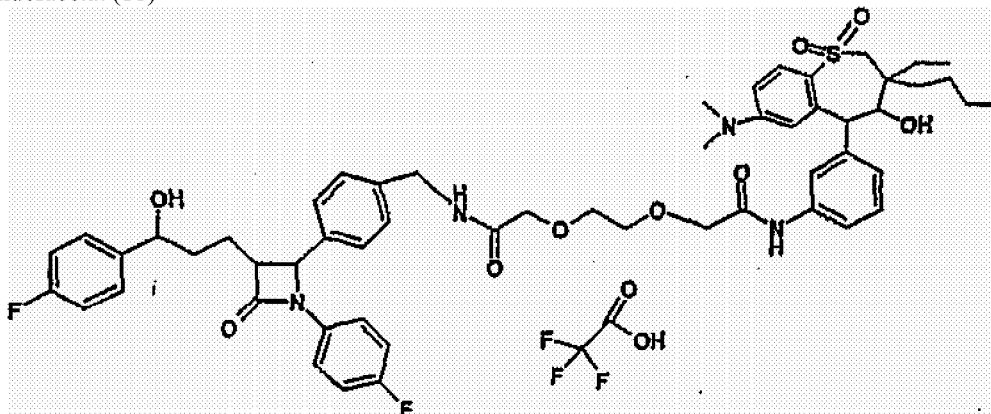
[2-(2-{[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil-karbamoil]metoksi}etoksi)etoksi]-[N-{4-[1-(4-fluor-fenil)-3-(3-hidroksi-3-fenilpropil)-4-oksoazetidin-2-il]benzil}]-acetamid (16)



Priprava je analogna primjeru II počevši od 83 mg 4-(4-aminometil-fenil)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-hidroksi-3-fenil-propil)azetidin-2-ona i 130 mg [2-(2-{[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilkarbamoil]metoksi}-etoksi)-etoksi]octene kiseline; kromatografija: SiO₂, diklormetan/metanol = 20:1; proizvod s talištem pri 120°C i molekulskom masom 1021,3 (C₅₇H₆₇FN₄O₁₀S); MS (ESI+): 1021 (M+H).

PRIMJER VII

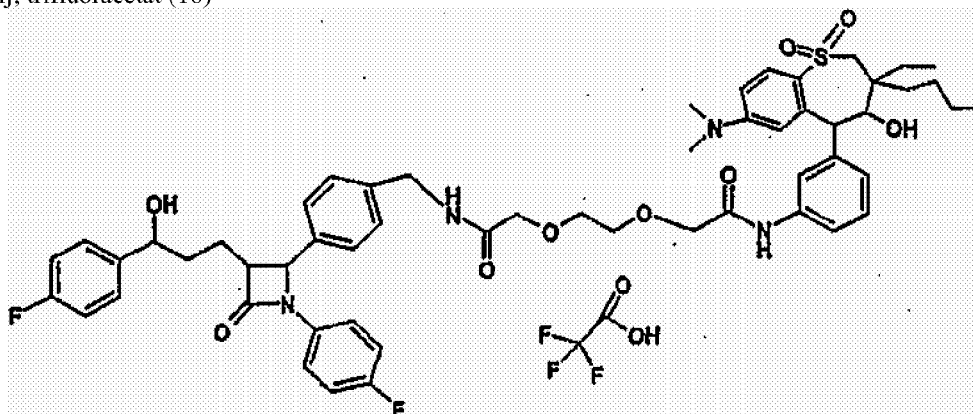
(3-butil-3-etil-5-[3-(2-(2-{[4-(1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-karbamoil]metoksi}etoksi)acetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetil-amonij; trifluoracetat (18)



a) (2-{[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil-karbamoil]metoksi}etoksi)octena kiselina (17)

Tijekom perioda od 2 h, 500 mg 5-(3-aminofenil)-3-butil-7-dimetilamino-3-etil-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzo[b]tiepin-4-ola u 8 ml THF-a se doda kap po kap u otopinu od 965 mg 3,6-dioksooktandionske kiseline, 188 mg hidroksibenzotriazola i 287 mg dicikloheksilkarbodiimida u 10 ml tetrahidrofurana (THF). Smjesu se miješa 12 h pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku otopinu se koncentrira, preuzme se u 2 N solnu kiselinu i ekstrahira s etil acetatom. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata, koncentrira i očisti pomoću HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, voda (0,1% trifluoroctene kiseline)/ acetonitril (0,1% trifluoroctene kiseline) = 80/20 → 10/90). Time se dobije spoj 17. C₃₀H₄₁N₂O₈Si (590,74) MS (ESI) 592 (M+H)

b) (3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-okso-azetidin-2-il)-benzilkarbamoi]metoksi}etoksi}acetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-tiepin-7-il) dimetilamonij; trifluoracetat (18)

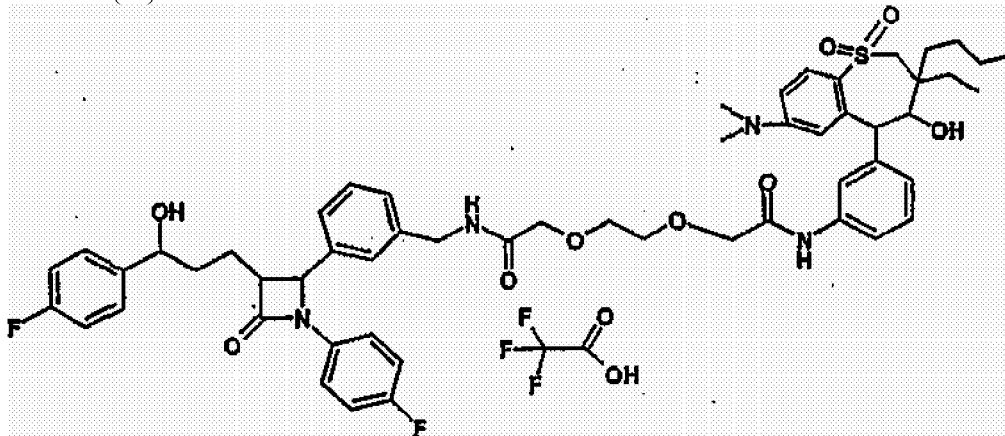


5 Otopinu od 100 mg 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil]azetidin-2-ona, 209 mg
(2-[[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]ticpin-5-il)-fenil-karbamoil]
metoksi}etoksi)octene kiseline, 93 µl diizopropilkarbodiimida i 65 mg hidroksibenzotriazola u 2 ml metilen klorida se
miješa pri sobnoj temperaturi 12 h. Doda se vodu i smjesu se ekstrahira s metilen kloridom. Organsku fazu se osuši
preko magnezijevog sulfata i koncentrira i ostatak se rastavi pomoću HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, voda
10 (0,1% trifluoroctene kiseline)/ acetonitril (0,1% trifluoroctene kiseline) = 80/20 → 10/90). Time se dobije spoj 18.
C₅₇H₆₃F₅N₄O₁₁S₁ (1109,23) MS (ESI) 977 (M+H-H₂O)

Primjeri (VIII-XXIV) su proizvedeni analogno primjeru VII.

15 PRIMJER VIII

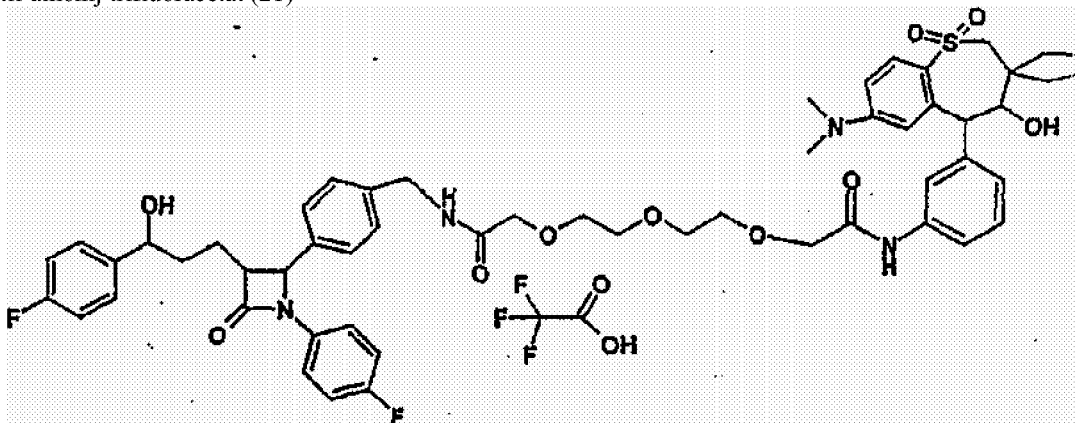
(3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-karbamoil)metoksi)etoksi]acetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetil-amonij trifluoracetat (19)



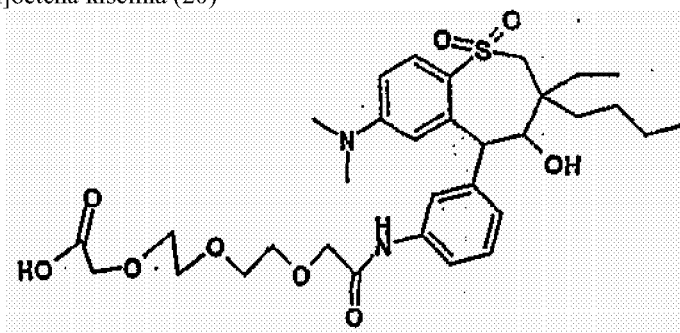
20 C₅₇H₆₅F₅N₄O₁₁S₁ (1109,23) MS (ESI) 977 (M+H-H₂O)

PRIMJER IX

3-butil-3-etil-5-{3-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-karbamoil)metoksi]etoksi}etoksi)acetilamino]-fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetil-amonij trifluoracetat (21)

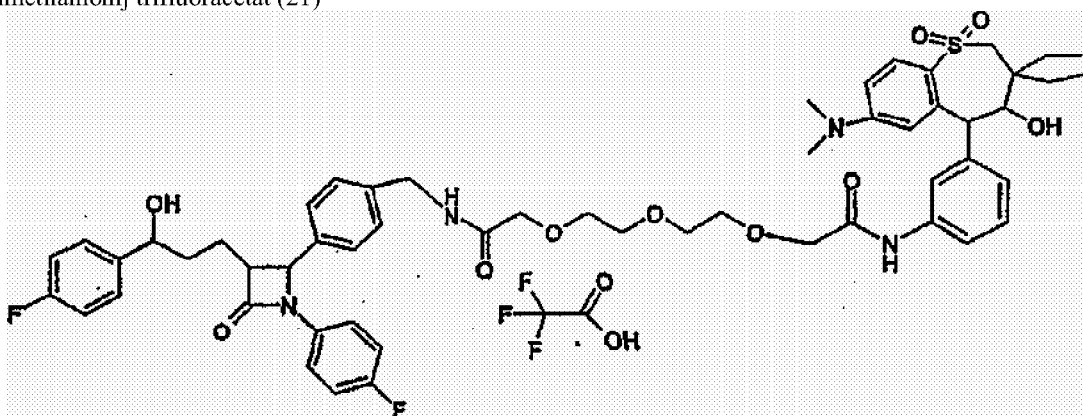


a) [2-(2-{[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil-karbamoil]metoksi}etoksi)etoksi]octena kiselina (20)



$C_{32}H_{46}N_2O_3S_1$ (634,3) MS (ESI) 635 (M+H)

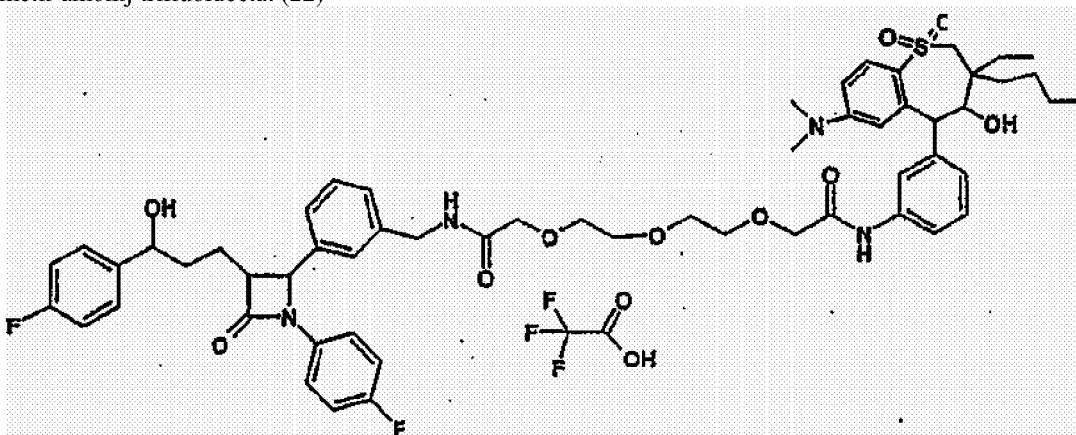
b) (3-butil-3-etil-5-{3-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzilkarbamoil)metoksi]etoksi}etoksi)acetil-amino]-fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)-dimetilamonij trifluoracetat (21)



$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153,28) MS (ESI) 1039 (M+H)

PRIMJER X

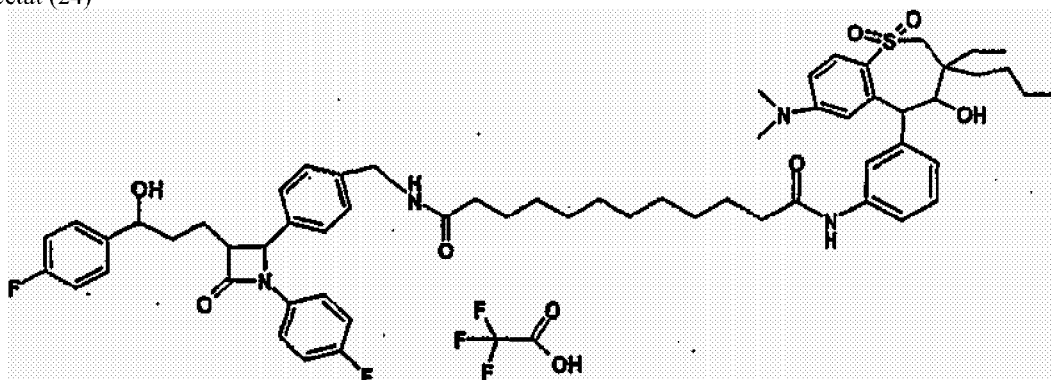
(3-butil-3-etil-5-{3-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}-benzilkarbamoil)metoksi]etoksijetoksi)acetilamino]-fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)-dimetil-amonij trifluoracetat (22)



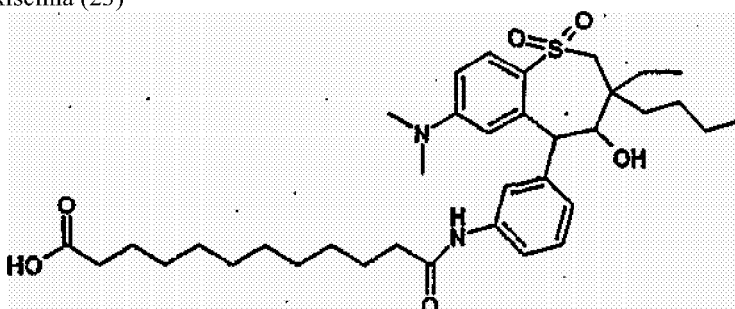
$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153,28) MS (ESI) 1040 (M+H)

PRIMJER XI

(3-butil-3-etil-5-{3-[11-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzilkarbamoil)undekanoilamino]fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetilamonij trifluoracetat (24)

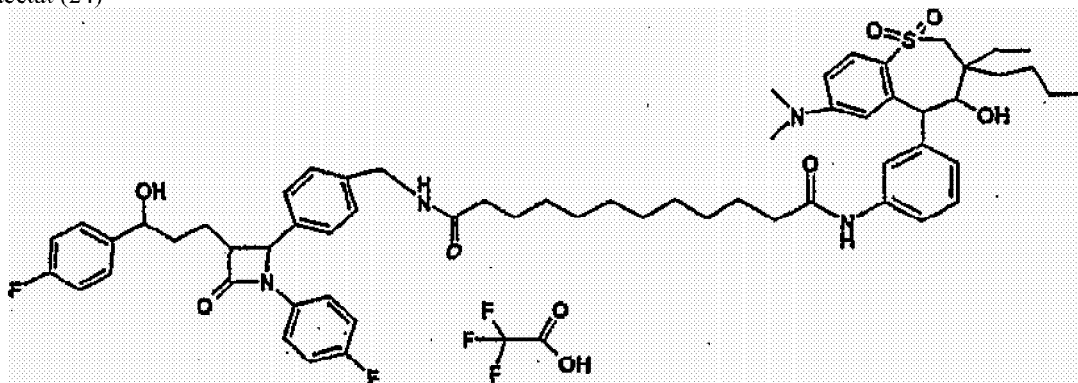


a) 11-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilkarbamoil]undekanska kiselina (23)



$C_{36}H_{54}N_2O_6S_1$ (642,91) MS (ESI) 643 (M+H)

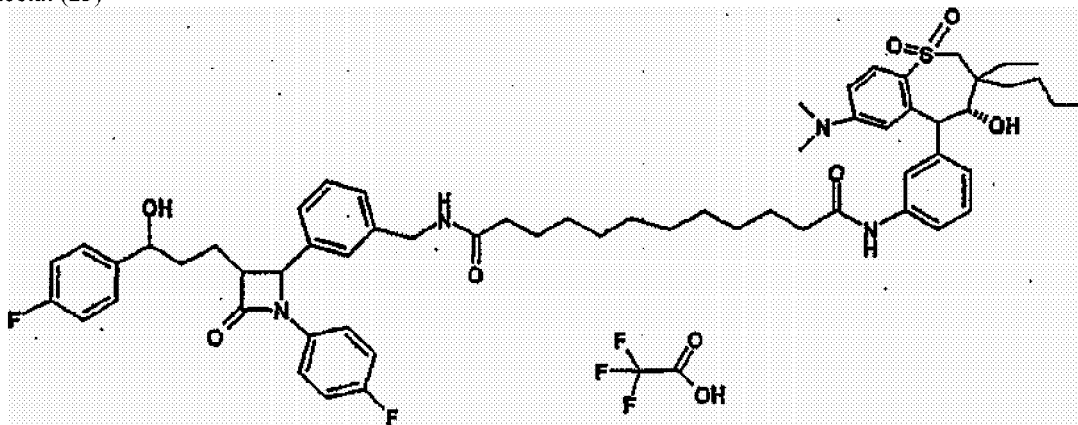
b) (3-butil-3-etil-5-{3-[11-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}-benzilkarbamoi)undekanoilamino]fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetilamonij trifluoracetat (24)



5 C₆₃H₇₇F₅N₄O₉S₁ (1161,39) MS (ESI) 1047 (M+H)

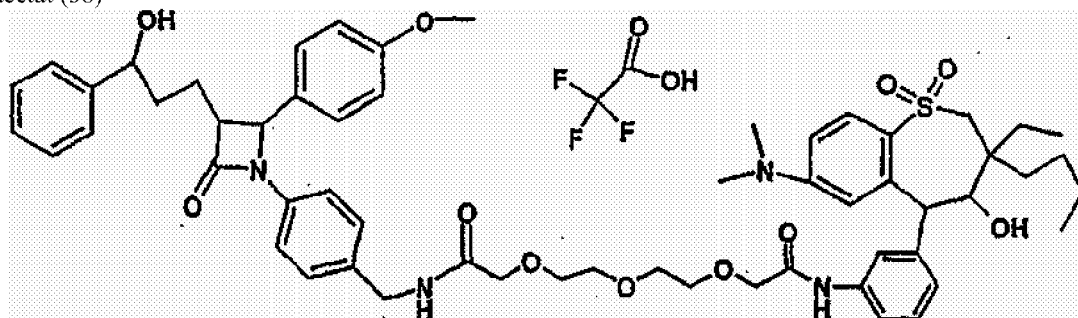
PRIMJER XII

(3-butil-3-etil-5-{3-[11-(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il]benzil-karbamoil)undekanoilamino]fenil}-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetilamonij trifluoracetat (25)


$$\text{C}_{63}\text{H}_{77}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_1 \text{ (1161,39) MS (ESI) 1047 (M+H)}$$

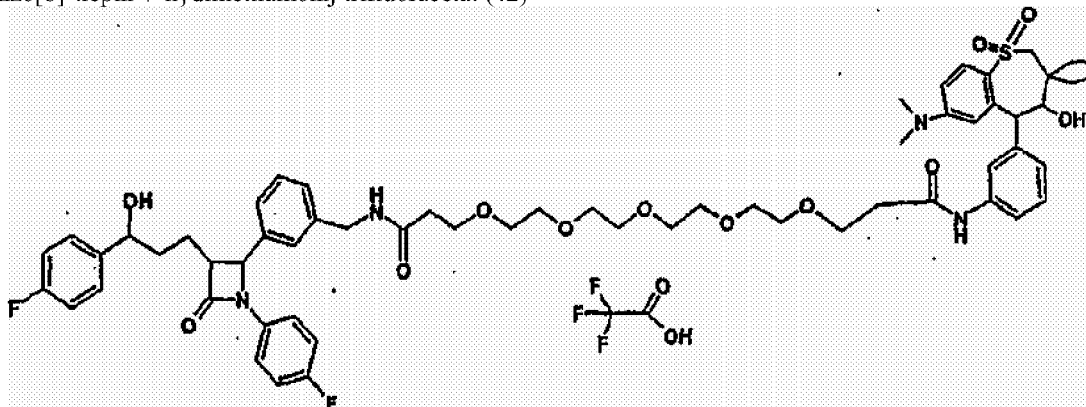
PRIMJER XXI

(3-butil-3-etil-5-[3-[2-(2-[2-(4-[3-(3-hidroksi-3-fenil-propil)-2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzil-karbamoil)metoksi]etoksi]etoksi)acetilamino]fenil]-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiefin-7-il)dimetilamonij trifluoracetat (38)

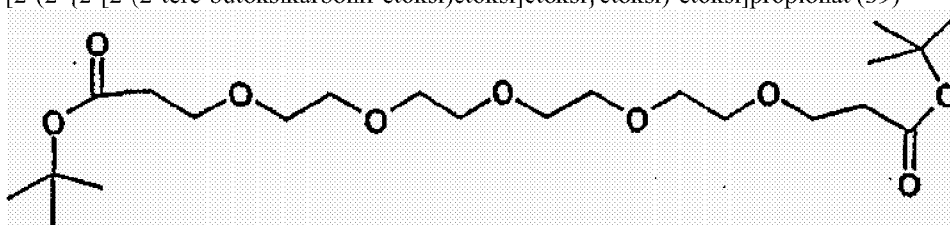

$$\text{C}_{60}\text{H}_{73}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_1 \text{ (1147,33) MS (ESI) 1033 (M+H)}$$

PRIMJER XXII

{3-butil-3-etil-5-[3-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-fenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-4-okso-azetidin-2-il} benzilkarbamoi]etoksi]etoksijetoksi)etoksi}-etoksi} propionilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-tiepin-7-il} dimetilamonij trifluoracetat (42)



a) terc-butil 3-[2-(2-{2-[2-(2-terc-butoksikarbonil-etoksi)etoksi]etoksi}-etoksi)-etoksi]propionat (39)



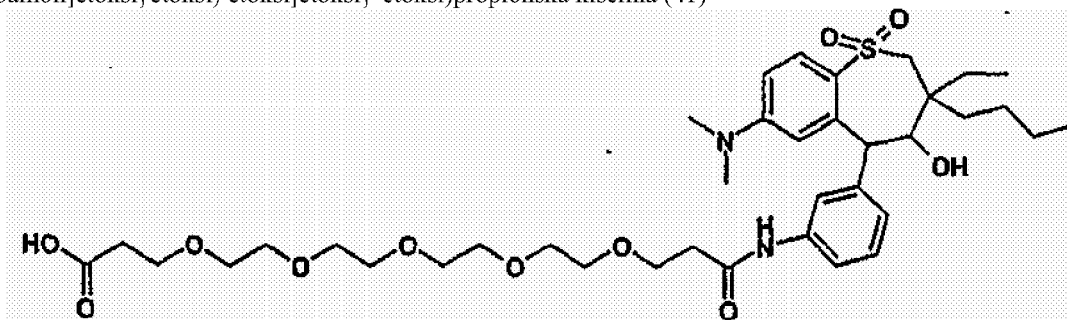
0,4 g natrija doda se u otopinu od 91 g tetraetilen glikola u 250 ml tetrahidrofurana i smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi. Kad se natrij otopi, doda se 145 ml terc-butil akrilata i smjesu se miješa 12 h. Reakcijsku otopinu se neutralizira s amonijevim kloridom, koncentrira se, preuzme u vodenu otopinu natrijevog klorida i ekstrahira s etil acetatom. Organsku fazu se koncentrira. Ostatak je spoj 39.

C₂₂H₄₂O₉ (450,57) MS (ESI) 339 (M+3*H-2*terc-bu)

b) 3-[2-(2-{2-[2-(2-karboksietoksi)etoksi] etoksi} etoksi)-etoksij]propionska kiselina (40)

Otopinu terc-butil 3-[2-(2-{2-[2-(2-terc-butoksi-karboniletoksi)etoksi]etoksi}-etoksi)etoksi]propionata 24 u 50 ml metilen klorida i 50 ml trifluoroktene kiseline se miješa 2 h i zatim se koncentrira. Ostatak se preuzme u 1N solnu kiselinu i ekstrahira se s metilen kloridom. Organsku fazu se koncentrira i ona sadrži spoj 40. C₁₄H₂₆O₉ (338,36) MS (ESI) 339 (M+H)

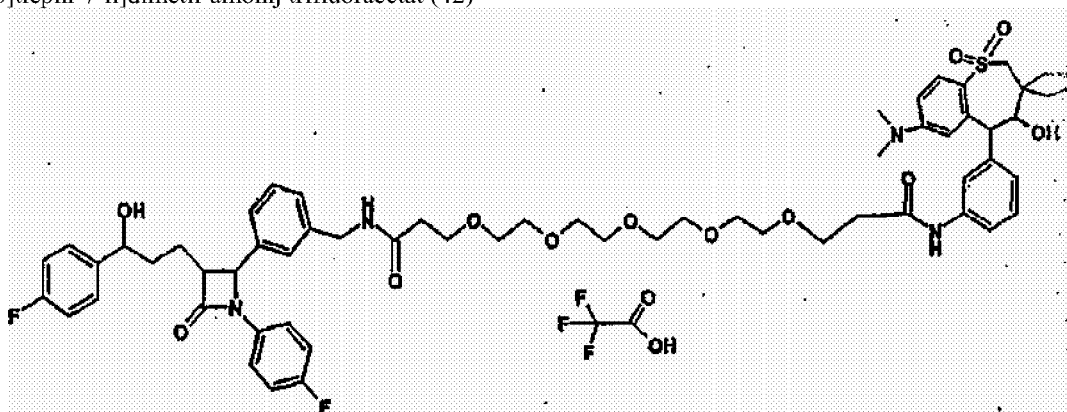
c) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]-tiepin-5-il) fenilkarbamoi]etoksi} etoksi) etoksi]etoksi}-etoksi)propionska kiselina (41)



Sinteza se prvo vodi analogno spoju 17.

C₃₉H₆₀N₂O₁₁S₁ (750,97) MS (ESI) 751 (M+H)

d) {3-butil-3-etil-5-[3-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-fenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-okso-azetidin-2-il} benzilkarbamoil)etoksi}etoksi} etoksi)-etoksi}etoksi} propionilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H -benzo[b]tiepin-7-il]dimetil-amonij trifluoracetat (42)

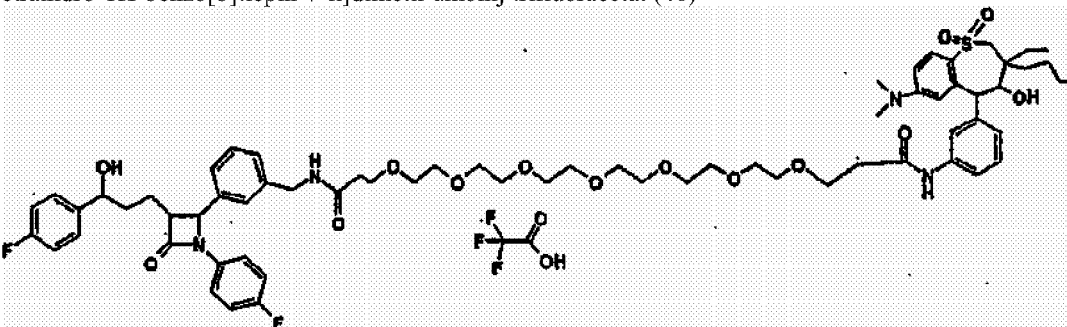


5 $C_{65}H_{81}F_5N_4O_{14}S_1$ (1269,44) MS (ESI) 1155 (M+H)

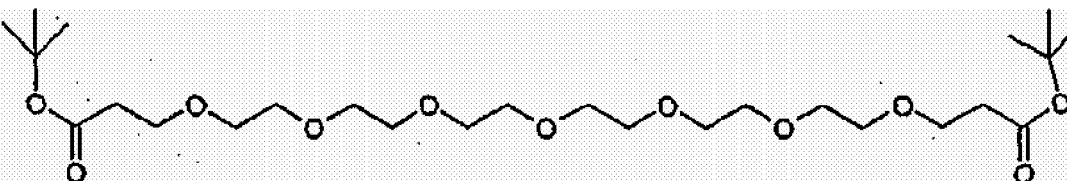
PRIMJER XXIII

[3-butil-3-etil-5-(3-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-{3-[1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-4-okso-azetidin-2-il]benzilkarbamoil} etoksi}etoksi} etoksi}etoksi}etoksi} etoksi)etoksi} propionilamino) fenil)-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il]dimetil-amonij trifluoracetat (46)

10



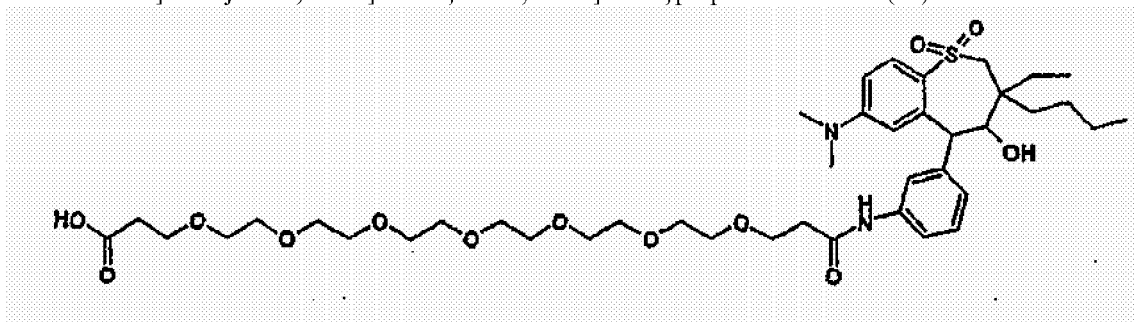
a) terc-butil 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-terc-butoksikarbonil-etoksi)etoksi]etoksi}etoksi)-etoksi]etoksi}etoksi)-propionat (43)



15 Sintaza se odvija analogno spoju 39. $C_{26}H_{50}O_{11}$ (538,68) MS (ESI) 427 (M+3*H-2*terc-bu)

b) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-karboksietoksi)etoksi]etoksi}-etoksi)etoksi]etoksi}-etoksi)propionska kiselina (44)
Sintaza se odvija analogno spoju 40. $C_{18}H_{34}O_{11}$ (426,47) MS (ESI) 427 (M+H) .

20 c) 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il]fenilkarbamoil}etoksi]etoksi}etoksi)-etoksi}etoksi)etoksi]etoksi} propionska kiselina (45)

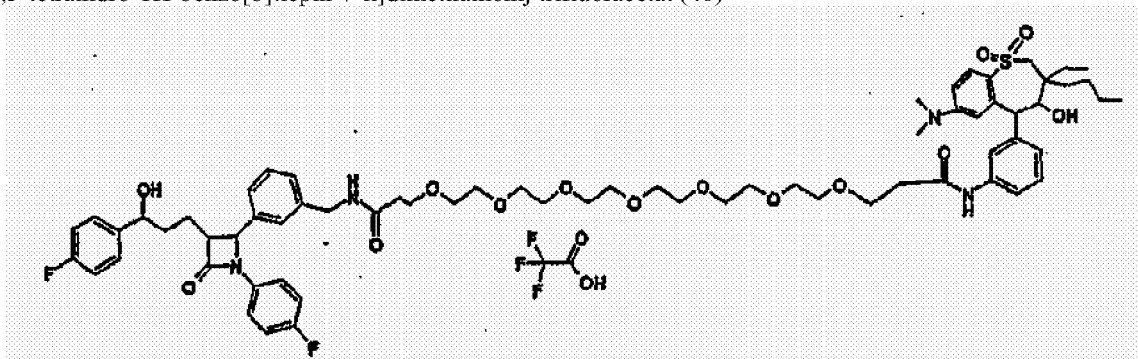


Sintaza se odvija analogno spoju 17.

$C_{43}H_{66}N_2O_3S_1$ (839,09) MS (ESI) 840 (M+H)

25

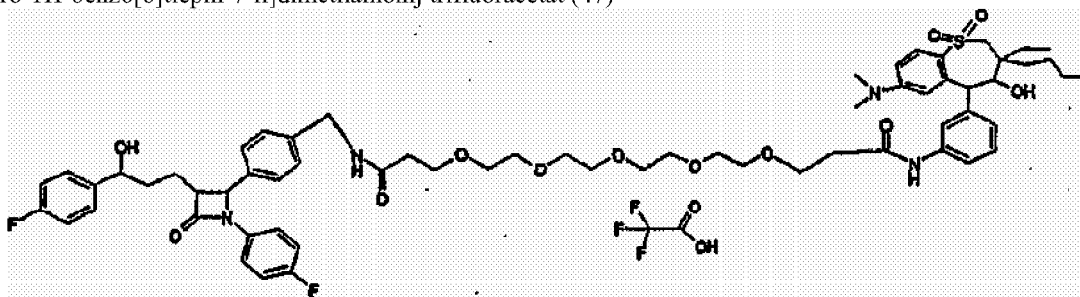
d) [3-butil-3-etil-5-(3-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-{3-[1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil]-4-oksoazetidin-2-il]benzilkarbamoi] etoksi]etoksi}-etoksi)-etoksi]etoksi} etoksi]etoksi]propionilamino}-fenil)-4-hidroksi-1,1-dio-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il]dimetilamonij trifluoracetat (46)



5 $C_{69}H_{89}F_5N_4O_{16}S_1$ (1357,55) MS (ESI) 1243 (M+H)

PRIMJER XXIV

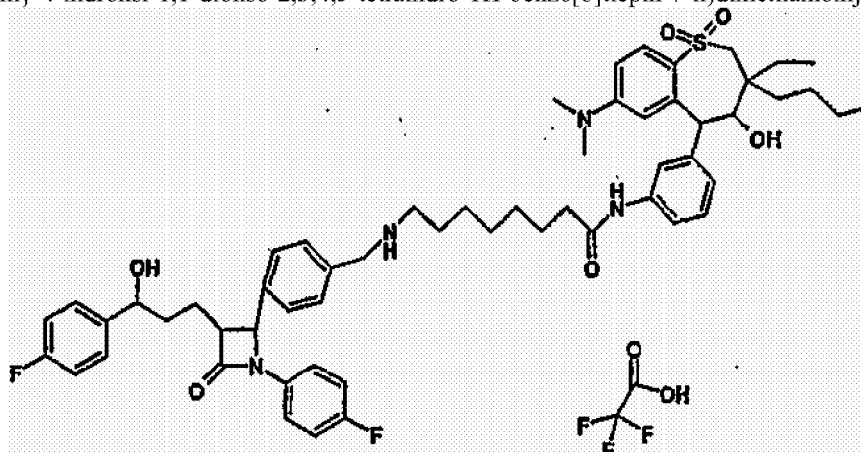
[3-butil-3-etil-5-(3-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil]-4-okso-azetidin-2-il}benzilkarbamoi] etoksi]etoksi)-etoksi)-etoksi]etoksi} etoksi]etoksi]propionilamino} fenil)-4-hidroksi-1,1-dio-
10 tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il]dimetilamonij trifluoracetat (47)



$C_{63}H_{81}F_5N_4O_{14}S_1$ (1269,44) MS (ESI) 1243 (M+H)

PRIMJER XXV

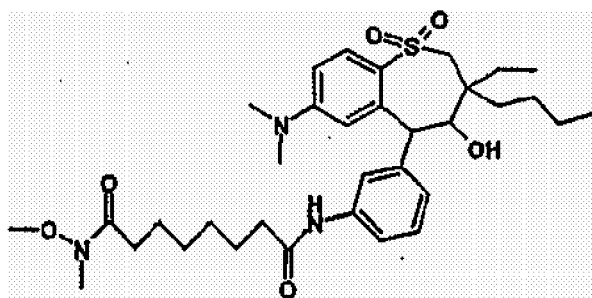
15 (3-butil-3-etil-5-{3-[8-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzilamino)-
oktanoilamino]fenil}-4-hidroksi-1,1-dio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il]dimetilamonij trifluoracetat (50)



a) 7-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenil-karbamoil]
heptanska kiselina (48)

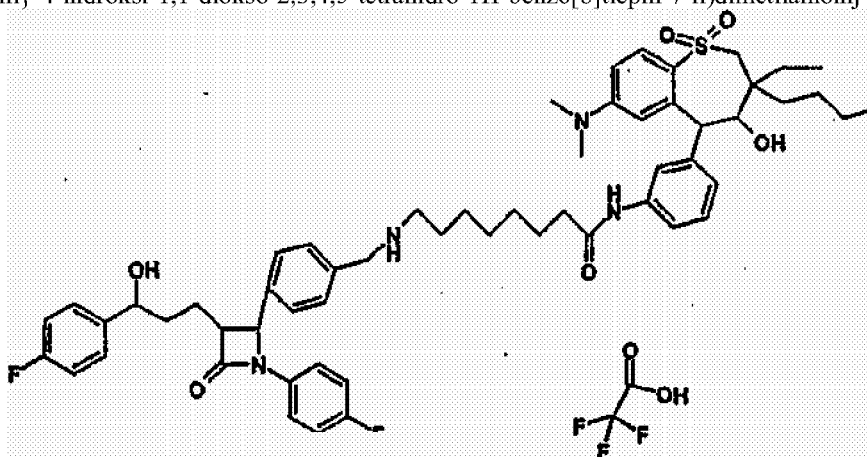
20 Sintaza je provedena analogno spoju 17. $C_{33}H_{48}N_2O_6S_1$ (600,82) MS (ESI) 601 (M+H)

b) N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N'-
-metoksimetil-oktandiamid (49)



Pri sobnoj temperaturi, otopinu od 223 mg 0,N-dimetil-hidroksilamin hidroklorida i 391 μ l diizopropiletilamina u 5 ml acetonitrila doda se k otopini od 550 mg 7-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzo[b]tiepin-5-il)fenilkarbamoil]heptanske kiseline, 311 μ l diizopropilkarbodiimida i 272 mg hidroksibenzotriazola u 10 ml metilen klorida, i smjesu se miješa 12 h. Reakciju otopinu se koncentrira i očisti pomoću HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, vode (0,1% trifluoroctene kiseline)/acetonitrila (0,1% trifluoroctene kiseline) = 80/20 $\rightarrow$ 10/90). $C_{35}H_{53}N_3O_6S_1$ (643,89) MS (ESI) 644 (M+H)

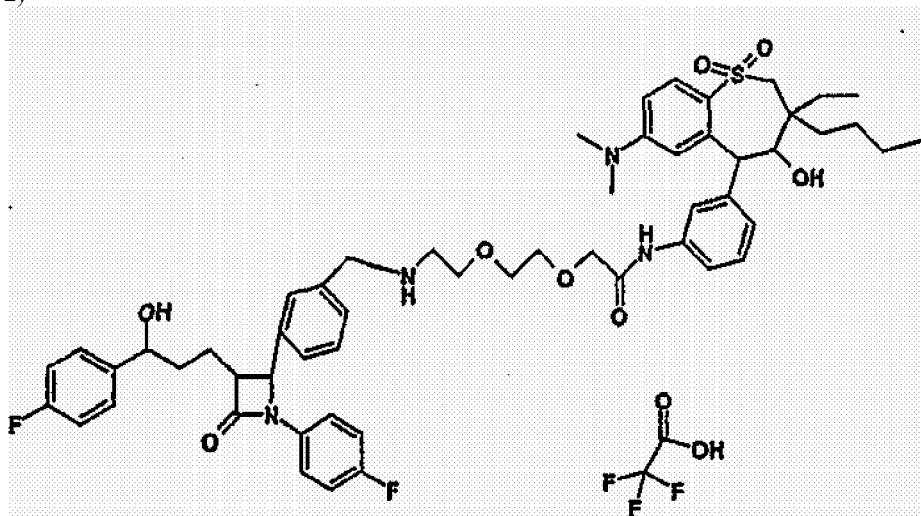
c) (3-butil-3-etil-5-{3-[8-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}-benzilamino)octanoilamino]fenil}-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetilamonij trifluoracetat (50)



Pri -78°C , 0,22 ml 1M otopine diizobutilaluminijevog hidrida u heksanu doda se u otopinu od 160 mg N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-N'-metoksimetil-oktan-diamida 34 u 1 ml tetrahidrofurana i smjesu se miješa 30 minuta. U reakcijsku otopinu se doda vodu i smjesu se ekstrahira s metilen kloridom. Ekstrakt se koncentrira i ostatak se preuzme u 3 ml mješavine tetrahidrofurana i metanola (1,1, 1% octene kiseline). Doda se 131 mg 4-(3-aminometil-fenil)-1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]azetidin-2-ona i 58 mg natrijevog cijanoborhidrida. Nakon 12 h, u smjesu se doda vodu, smjesu se ekstrahira s metilen kloridom i organsku fazu se koncentrira. Ostatak se očisti pomoću HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, vode (0,1% trifluoroctene kiseline), acetonitril (0,1% trifluoroctena kiselina) = 80/20 $\rightarrow$ 10/90). $C_{58}H_{72}F_2N_4O_6S_1$ (991,30) MS (ESI) 991 (M+H)

PRIMJER XXVI

{3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-amino)etoksi]etoksi}acetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il} dimetilamonij trifluoracetat (52)



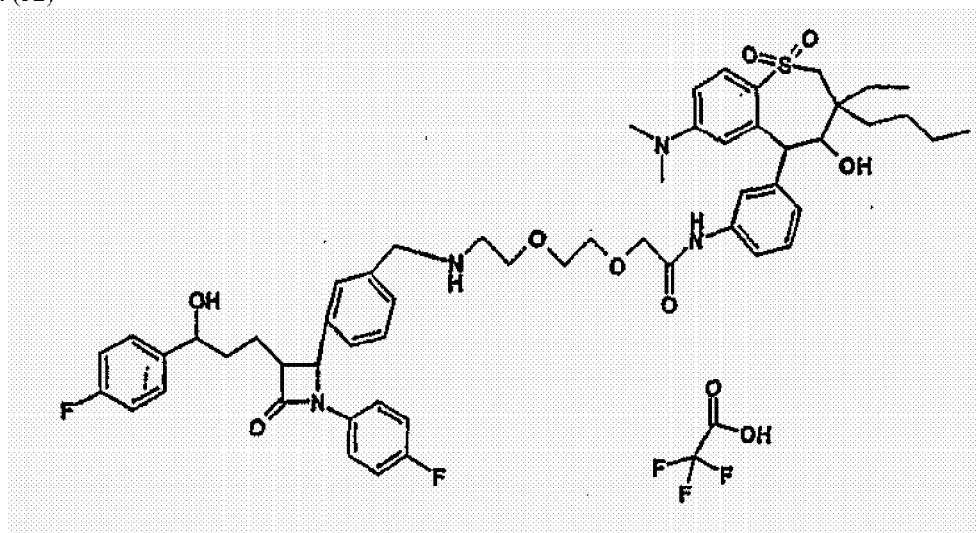
5

a) 2-(2-{[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil-karbamoil]metoksi-etoksi}-N-itietoksi-N-metil-acetamid (51)

Sinteza je analogna spoju 49, počevši od spoja 17. $C_{32}H_{47}N_3O_8S_1$ (633,81) MS (ESI) 634 (M+H)

10

b) {3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-4-oksoazetidin-2-il}-benzil-amino)etoksi]etoksi}acetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il}-dimetilamonij trifluoracetat (52)

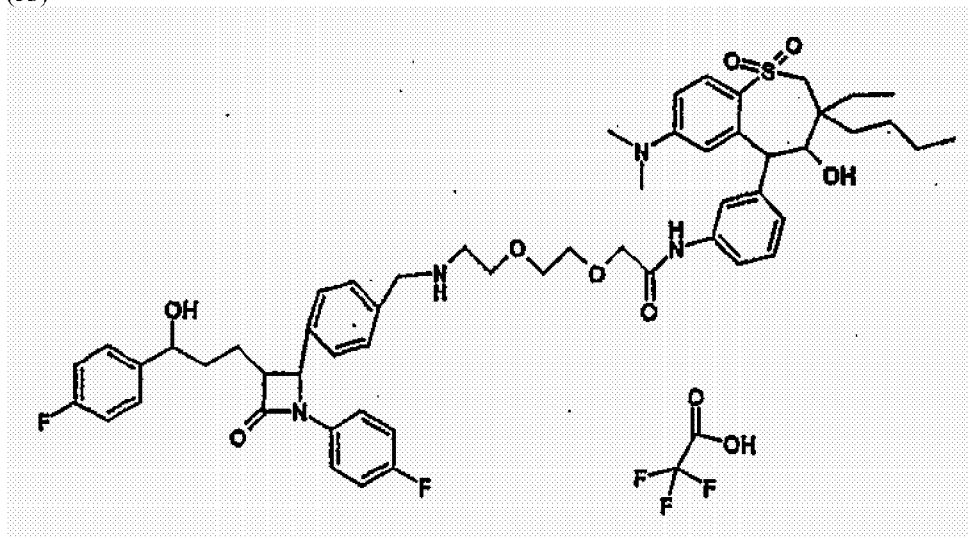


Sinteza je analogna spoju 50. $C_{57}H_{67}F_2N_4O_{10}S_1$ (1095,25) MS (ESI) 982 (M+H)

15

PRIMJER XXVII

{3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[2-(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il} benzil-amino)etoksi]etoksijacetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-di-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il} dimetil-amonij trifluoracetat (53)



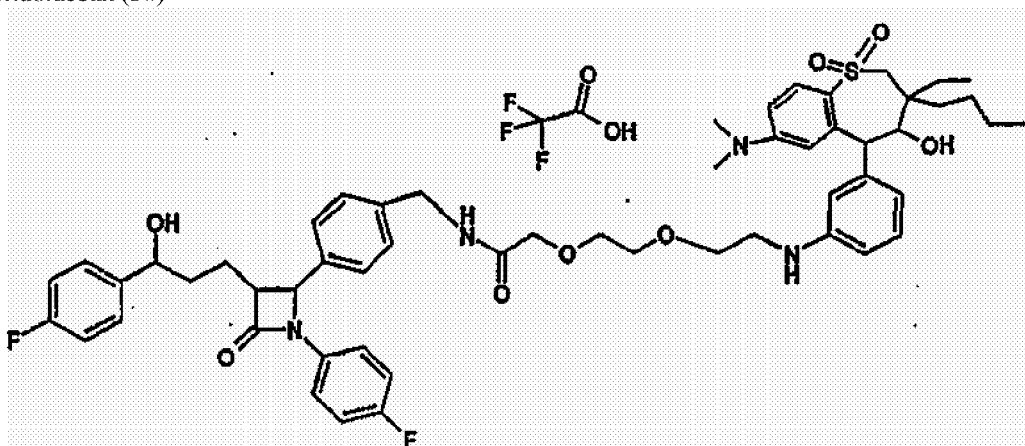
5

Sinteza je analogna spoju 50. $C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095,25) MS (ESI) 982 (M+H)

PRIMJER XXVIII

{3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il} benzil-karbamoil)metoksi]etoksijetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il} dimetil-amonij trifluoracetat (58)

10



a) {2-[(metoksimetilkarbamoil)metoksi]etoksi}octena kiselina (54)

Otopinu od 5,5 g 0,N-dimetilhidroksilamin hidroklorida i 9,6 ml diizopropiletilamina u 50 ml acetonitrila i 40 ml DMF-a se doda u otopinu od 10 g dioksaoktandionske kiseline, 13 ml diizopropilkarbodiimida i 11,4 g hidroksi-benzotriazola u 70 ml metilen klorida i smjesu se miješa 12 h. Reakcijsku otopinu se koncentrira i očisti kromatografijom na silika gelu (etil acetat/heptan/ metanol/octena kiselina = 8/10/1/1 → 0/0/10/1). $C_8H_{19}N_1O_4$ (221,21) MS (ESI) 222 (M+H)

15

b) terc-butil {2-t(metoksimetilkarbamoil)metoksi]-etoksi}-acetat (55)

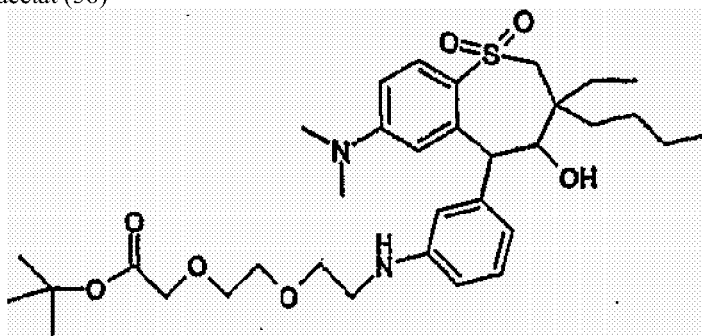
1,3 ml tionil klorida se doda u otopinu od 2 g {2-[(metoksimetil-karbamoil)metoksi]etoksi}octene kiseline 39 u 20 ml metilen klorida, i smjesu se miješa 1 h pri 60°C. Doda se 1,3 ml terc-butanola i smjesu se zatim miješa pri sobnoj temperaturi još 2 h. Doda se vodu, smjesu se ekstrahira s metilen kloridom i ekstrakt se koncentrira, čime se dobije spoj 55.

20

$C_{12}H_{23}N_1O_6$ (277,32) MS (ESI) 222 (M+2*H-terc-butil)

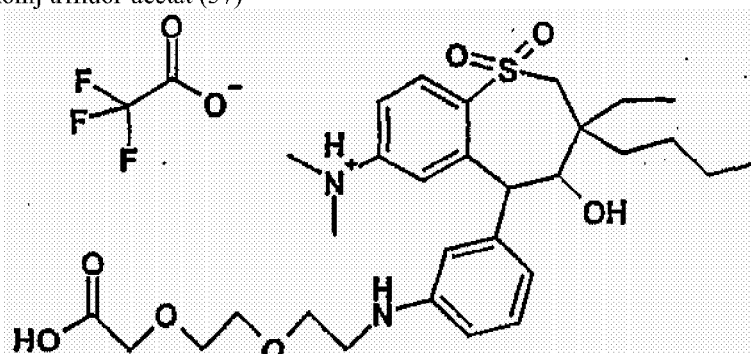
25

c) terc-butil (2-{2-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilamino]etoksi}etoksi)acetat (56)



Sinteza je analogna spoju 50 počevši od spoja 55 i 5-(3-aminofenil)-3-butil-7-dimetilamino-3-etil-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-4-ola. $C_{34}H_{52}N_2O_7S_1$ (632,87) MS (ESI) 577 ($M+2^*H$ -terc-bu)

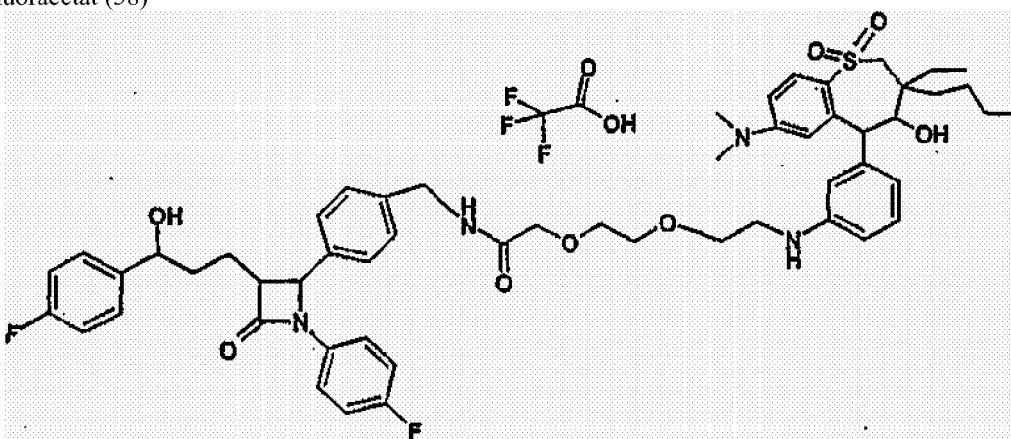
d) (3-butil-5-{3-[2-(2-karboksietoksietoksi)etilamino]-fenil}-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il)dimetilamonij trifluor-acetat (57)



Otopinu od 90 mg terc-butil (2-{2-[3-(3-butil-7-di-metilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilamino]etoksi}etoksi)-acetata u 1 ml metilen klorida i 1 ml trifluoroctene kiseline se miješa 2 h i zatim se koncentrira. Proizvod se očisti pomoću HPLC (Knauer Europjer-100-10-C18, voda (0,1% trifluoroctena kiseline)/acetonitril (0,1% trifluoroctene kiseline) = 80/20 → 10/90).

$C_{30}H_{44}N_2O_7S_1$ (576,76) MS (ESI) 577 ($M+H$)

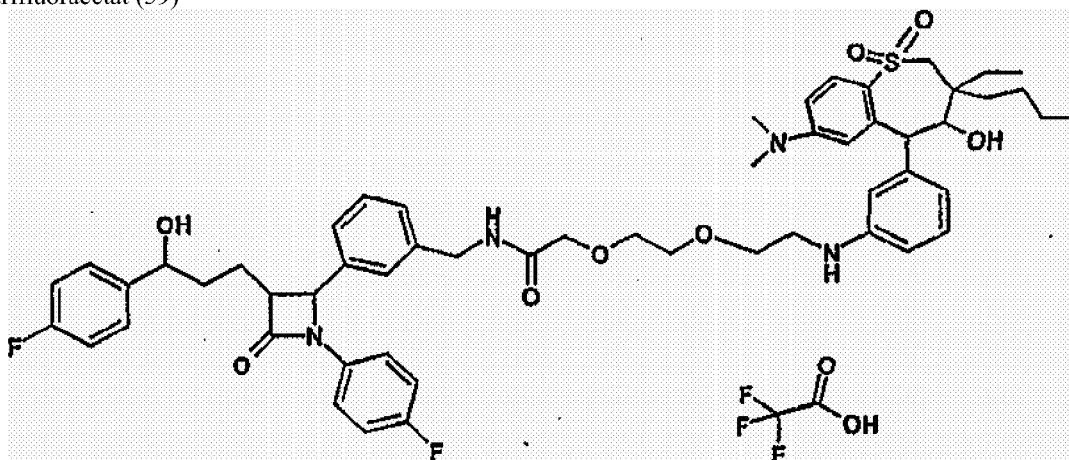
e) {3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}-benzil karbamoil)metoksi]etoksijetilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il} dimetil amonij trifluoracetat (58)



55 mg 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]azetidin-2-ona se doda u otopinu od 40 mg (2-{2-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenilamino]etoksi}etoksi)octene kiseline, spoja s trifluoroctenom kiselinom, 37 μ l diizopropilkarbodiimida, 26 mg hidroksibenzotriazola i 40 μ l trietilamina u 2 ml dimetilformamida, i smjesu se miješa 12 h. Reakciju otopinu se koncentrira i rastavi pomoću HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, voda (0,1% trifluoroctena kiseline), acetonitril (0,1% trifluoroctene kiseline) = 80/20 → 10/90). $C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095,22) MS (ESI) 981 ($M+H$)

PRIMJER XXIX

{3-butil-3-etil-5-[3-(2-{2-[(3-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksi-propil]-4-oksoazetidin-2-il}benzil-karbamoil)metoksi]etoksi}etilamino)fenil]-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-7-il} dimetil-amonij trifluoracetat (59)

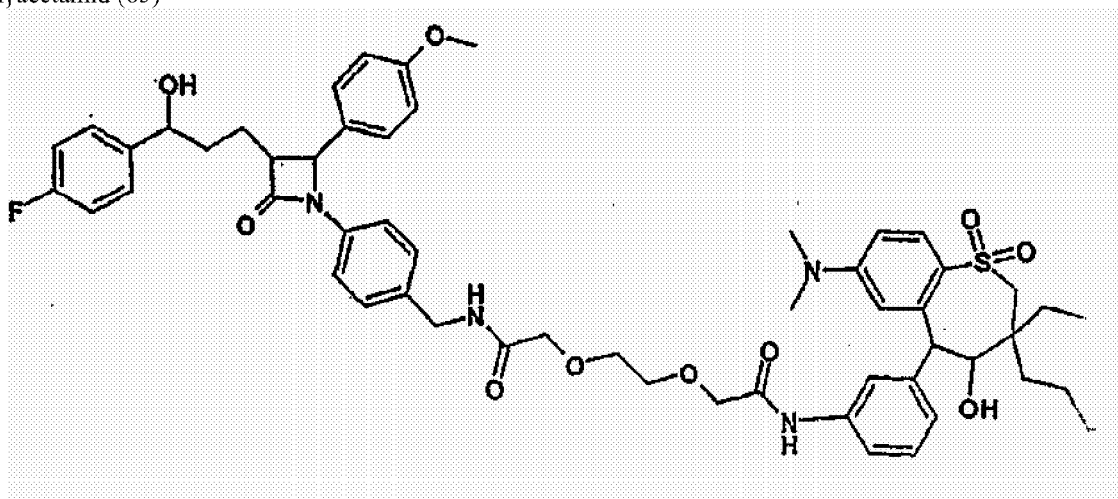


Sinteza je analogna spoju 58

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095,22) MS (ESI) 981 (M+H)

PRIMJER XXX

2-(2-{[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil-karbamoil]metoksi}etoksi)-N-{4-[3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzil}acetamid (65)



a) 3-[5-(terc-butildimetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)-pentanoil]-4-fenil-oksazolidin-2-on (60)

27 g 3-[5-(4-fluorfenil)-5-hidroksipentanoil]-4-fenil-oksazolidin-2-ona, 13,6 g terc-butildimetilsilil klorida i 10,2 g imidazola se otopi u 36 ml dimetilformamida i miješa se 90 minuta pri 60°C. Po završetku reakcije, smjesu se otopi u etil acetatu i ekstrahira dva puta s vodom. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata, profiltrira i koncentrira pod smanjenim tlakom. Time se dobije 3-[5-(terc-butildimetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)pentanoil]-4-feniloksazolidin-2-on molekulske mase 471,65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$); MS (ESI): 340,28 (MH-HOSi (CH_3)₂C(CH_3)₃)

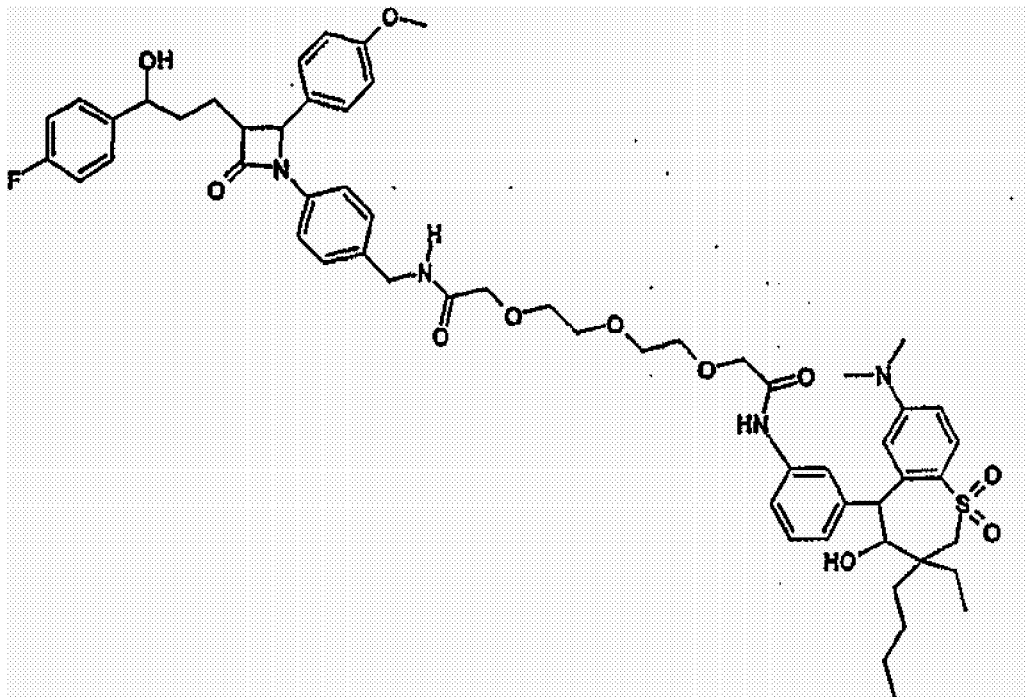
b) 4-[5-(terc-butildiirtetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoksifenil)-2-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-karbonil)pentilamino]benzonitril (61)

16,2 g 3-[5-(terc-butildimetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)pentanoil]-4-fenil-oksazolidin-2-ona se otopi u 350 ml diklormetana. 19,8 ml Hlinigove baze i 10,14 g 4-[(4-metoksifenilimino)metil]benzonitrila se doda u otopinu, i otopinu se ohladi na -10°C. U hladnu otopinu se doda 8,52 ml trimetilsilil triflata i otopinu se miješa 30 minuta pri -10°C. Otopinu se zatim ohladi na -30°C i u otopinu se doda 44 ml titanovog tetraklorida. Reakcijsku smjesu se miješa 2 h pri -30 do -40°C. Otopinu se zatim pusti zagrijati na sobnu temperaturu i ispere se uzastopno s 200 ml 2N sumporne kiseline, 300 ml 20%-tne otopine natrijevog hidrogen sulfita i sa zasićenom otopinom natrijevog klorida. Organsku fazu se osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti na silika gelu upotrebom n-heptan/etil acetata 3/1. Time se dobije 4-[5-(terc-butildimetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoksifenil)-2-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-karbonil)pentil-amino]benzonitril molekulske mase 707,93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5S_1$); MS (ESI): 590,51 (MH- $C_7H_5N_2$).

- c) 4-[3-[3-(terc-butildimetilsilaniloksi)-3-(4-fluorfenil)-propil]-2-(4-metoksi-fenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzo-nitril (62)
13,2 g 4-[5-(terc-butildimetilsilaniloksi)-5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoksifenil)-2-(2-okso-4-feniloksazolidin-3-karbonil)pentilaminij-benzonitrila se otopi u 380 ml metil terc-butil etera, i doda se 18,6 ml N,O-bis(trimetilsilil) acetamida i 1,86 ml 1M otopine tetrabutilamonijevog fluorida u tetrahidrofuranu i smjesu se miješa 2 h pri sobnoj temperaturi. Po
5 završetku reakcije doda se 10 ml octene kiseline i reakcijsku smjesu se koncentrira pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti na silika gelu upotrebom toluen/etil acetata 50/1. Time se dobije 4-[3-[3-(terc-butildimetilsilaniloksi)-3-(4-fluorfenil)propil]-2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzonitril molekulske mase 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3S_1$); MS (ESI) : 545,56 (M+H).
- d) 4-[3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-2-(4-metoksi-fenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzonitril (63)
3,5 g 4-[3-[3-(terc-butildimetilsilaniloksi)-3-(4-fluorfenil)propil]-2-(4-metoksi-fenil)-4-oksoazetidin-1-il]benzonitrila se
10 otopi u 65 ml tetrahidrofurana, i doda se 0,74 ml octene kiseline i 8,03 ml 1M otopine tetra-butilamonijevog fluorida u tetrahidrofuranu i smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi 2 h. Zatim se doda još jednom 4,82 ml otopine tetrabutilamonijevog fluorida i miješanje se nastavi pod refluksom još 3 h. Ohlađenu reakcijsku smjesu se koncentrira
15 pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti kromatografijom na silika gelu upotrebom n-heptan/ etil acetata 2/1. Time se dobije 4-[3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil] -2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-1-il]-benzonitril molekulske mase 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431,24 (M+H).
- e) 1-(4-aminometilfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-4-(4-metoksi-fenil)azetidin-2-on (64)
20 1,22 g 4-[3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-2-(4-metoksifenil)-4-okso-azetidin-1-il]benzonitrila se otope u 90 ml etanola, i doda se 10 ml konc. otopine amonijaka i suvišak Rancy nikla i smjesu se miješa 8 h pri 60°C i pod tlakom vodika od 10 bara. Reakcijsku smjesu se pusti ohladiti na sobnu temperaturu preko noći. Katalizator se odvoji slijedećeg
25 dana, filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom i ostatak se očisti kromatografijom na silika gelu upotrebom diklorometan/metanol/otopine amonijaka 10/1/0,1. Time se dobije 1-(4-aminometilfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-4-(4-metoksi-fenil) azetidin-2-on molekulske mase 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); MS (ESI): 418,2 (MH-NH₃).
- f) 2-(2-{[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil-karbamoil]metoksi}etoksi)-N-{4-[3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil]-2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-1-il]-benzil}acetamid (65)
30 Pri sobnoj temperaturi se 140 mg (2-{[3-(3-butyl-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-diokso-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)-fenilkarbamoil]metoksi}-etoksi)octene kiseline (17) i 100 mg 1-(4-aminometilfenil)-3-[3-(4-fluor-fenil)-3-hidroksipropil]-4-(4-metoksifenil)-azetidin-2-ona otopi u 5 ml dimetilformamida i doda se 35 mg 1-hidroksibenzotriazola i 45 mg 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)karbodiimid hidroklorida i smjesu se miješa 6 h pri
35 sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se koncentrira pod smanjenim tlakom. K ostatku se doda diklormetan, smjesu se ekstrahira dva puta s vodom i jednom sa zas. otopinom natrijevog klorida i organski ekstrakt se osuši preko magnezijevog sulfata, profiltrira i koncentrira pod smanjenim tlakom. Sirov proizvod se očisti kromatografijom (RP18; diklormetan/metanol 92/8, tijekom 25 min se promijeni na diklormetan/metanol 96/4). Time se dobije proizvod s
talištem pri 116-125°C i molekulskom masom 1007,24 ($C_{56}H_{67}FN_4O_{10}S$) ; MS (ESI): 1008,53 (M+H).

PRIMJER XXXI

N-[3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil]-2-{2-[2-(4-fluorfenil)-3-hidroksipropil]-2-(4-metoksifenil)-4-okso-azetidin-1-il]benzilkarbamoi} metoksi}etoksi}etoksi}-acetamid (66)



Spoj iz primjera 3 je proizveden kao onaj iz primjera 2, s tom razlikom da je umjesto spoja (17) upotrijebljena [2-(2-{3-(3-butil-7-dimetilamino-3-etil-4-hidroksi-1,1-dioksa-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]tiepin-5-il)fenil-karbamoil} metoksi}etoksi}etoksi]octena kiselina (20). Molekulska masa 1051,29 ($C_{58}H_{71}FN_4O_{11}S$); MS (ESI): 1052,51 (M+H).

Djelovanje spojeva formule I prema izumu ispitano je primjenom dolje opisanih postupaka.

Ispitivanje djelovanja na apsorpciju holesterola i izlučivanje 3H -tauroholne kiseline pomoću fekalnog izlučivanja na miševima, štakorima ili hrčcima

NMRI miševi, Wistar štakori ili zlatni sirijski hrčci (u skupinama od $n = 4-6$) držani su u kavezima za ispitivanje metabolizma u kojima su hranjeni standardnom hranom (Altromin, Lage (Lippe)). Poslije podne prije davanja radioaktivnog tragača (^{14}C -holesterol), hrana je odstranjena i životinje su ostavljene da se prilagode na metalnu rešetku kaveza.

Osim toga, 24 sata prije peroralne aplikacije pokusne hrane (^{14}C -holesterol u Intralipidu® 20, Pharmacia-Upjohn), životinje su obilježene s.c. s 3H -TCA (tauroholna kiselina) (na primjer 1 μCi /mišu do 5 μCi /štakoru).

Ispitivanje apsorpcije holesterola

0,25 ml/mišu Intralipida 20 (Pharmacia-Upjohn) ((naboden s 0,25 μCi ^{14}C -holesterola u 0,1 mg holesterola) je dato peroralno sa sondom kroz jednjak.

Ispitne tvari su pripravljene odvojeno u 0,5%-tnoj metilcelulozi (Sigma)/5% Solutolu (BASF, Ludwigshafen) ili u prikladnom nosaču. Volumen aplikacije ispitne tvari je 0,5 ml/mišu. Ispitna tvar je data neposredno prije pokusne hrane (Intralipid obilježen sa ^{14}C -holesterolom) (ispitivanje apsorpcije holesterola).

Izmet je skupljan tijekom perioda od 24 h: fekalno izlučivanje ^{14}C -holesterola i 3H -tauroholne kiseline (TCA) utvrđeno je nakon 24 sata.

Jetra je odstranjena i homogenizirana i alikvoti su spaljeni u oksimatu (Model 307, Packard) za utvrđivanje količine ^{14}C -holesterola koji je bio preuzet/apSORBIRAN.

Ocjenjivanje**Uzorci izmetina**

- 5 Utvrđena je ukupna masa, uzorak je nadopunjen s vodom na definirani volumen i zatim je homogeniziran i alikvot je isparen do suhog i spaljen u oksimatu (Model 307 tvrtke Packard za spaljivanje radioaktivno obilježenih uzoraka): količina radioaktivne $^3\text{H-H}_2\text{O}$ i $^{14}\text{C-CO}_2$ je ekstrapolirana na količinu izlucene ^3H -tauroholne kiseline, odnosno ^{14}C -holesterola (dvojna tehnika s izotopima). Vrijednosti ED_{200} su interpolirane kao doza iz krivulje doza-učinak kao one doze koje podvostručuju izlučivanje TCA ili holesterola u odnosu na istovremeno obrađenu kontrolnu skupinu.
- 10 **Uzorci jetre**
Količina ^{14}C -holesterola preuzeta s jetrom odnosi se na apliciranu dozu. Vrijednosti ED_{50} su interpolirane iz krivulje doza-učinak kao doza s kojom je apsorpcija C-holesterola u jetri smanjena na polovicu (50%) izračunata prema kontrolnoj skupini.
- 15 Slijedeće vrijednosti ED_{50} pokazuju djelovanje spojeva formule I prema izumu.

Primjer br.	ED_{50} (jetra) [mg/mišu]
II	0,01
III	0,03
VIII	0,003
XXV	0,01
XXXI	0,1

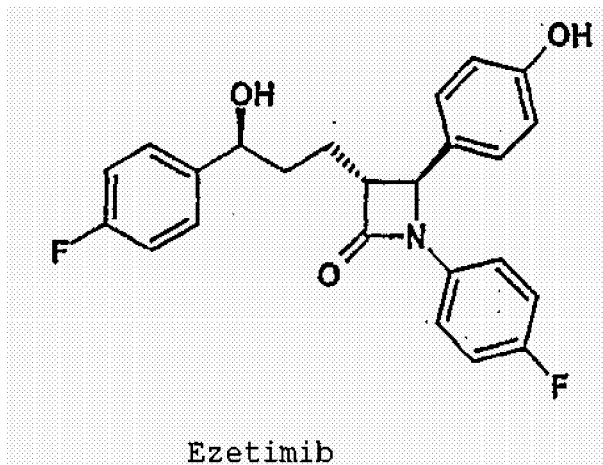
Iz tablice se može vidjeti da spojevi formule I imaju vrlo dobro djelovanje u smislu sniženja holesterola.

- 20 **Biološka apsorpcija**
Biološka apsorpcija spojeva formule I može se ispitati upotrebom staničnog modela Caco [A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa (Caco-2 stanični monoslojevi kao model za transport lijeka kroz intestinalnu sluznicu) Pharm. Res. 1990, 7, 902).
- 25 Iz mjernih podataka se vidi sa spojevi prema izumu formule I, u usporedbi sa spojevima koji su opisani u stanju tehnike (usporedbena struktura), imaju uočljivo manju resorpciju.

	Usporedbena struktura	Primjer XII
Vidljiv koeficijent razdiobe P_{app} [cm/s] odgovara Lt. Higersu)	$4,88 \times 10^{-06}$	$3,67 \times 10^{-09}$

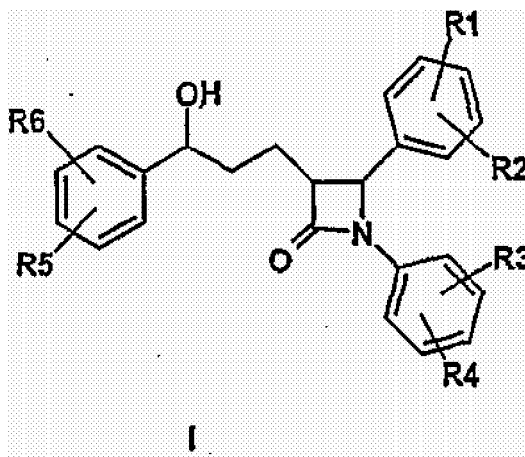
Procijenjena humana resorpcije: 100%.

- 30 **Usporedbena struktura:**



PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi formule I,



naznačeni time, da

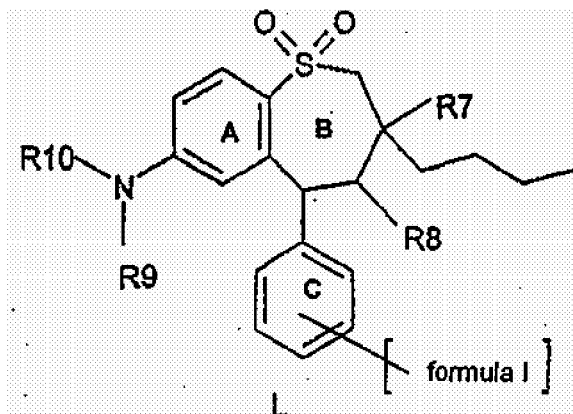
R1, R2, R3, R4, R5, R6 međusobno neovisno predstavljaju skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkilom)- ili -NH-; ili

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkil, GON[(C₁-C₆)-alkil]₂, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil ili O-(C₁-C₆)-alkil, pri čemu u alkilnim radikalima jedan, više ili svi vodikovi atomi mogu biti zamijenjeni s fluorom; ili

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alkil, SO₂N[(C₁-C₆)-alkil]₂, S-(C₁-C₆)-alkil, S-(CH₂)_n-fenil, SO-(C₁-C₆)-alkil, SO-(CH₂)_n-fenil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil ili SO₂-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni radikal može biti supstituiran do dvostruko s F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkil ili NH₂; ili

NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N((C₁-C₆)-alkil)₂, NH(C₁-C₇)-acil, fenil ili O-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6, i pri čemu fenilni prsten može biti mono- do trisupstituiran s F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom, NH₂, NH (C₁-C₆)-alkilom, N((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

L je



gdje

R7 je metil, etil, propil ili butil;

R8 je H, OH, NH₂ ili NH-(C₁-C₆)-alkil;

R9 je metil, etil, propil ili butil;

R10 je metil, etil, propil ili butil;

pri čemu uvijek najmanje jedan od radikala R1 do R6 mora imati značenje skupine (C₀-C₃₀)-alkilen-L, i pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkilom)- ili -NH-, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

2. Spojevi formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da

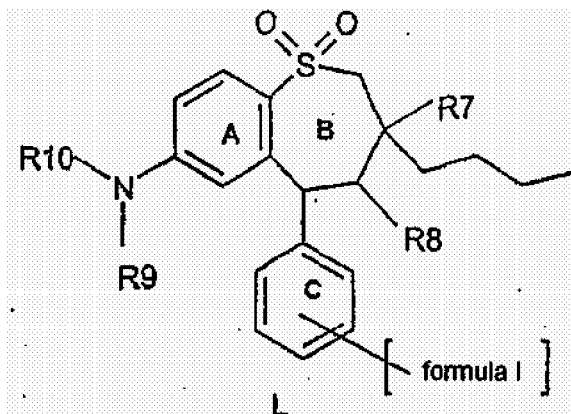
R1, R2, R3, R4, R5, R6 međusobno neovisno predstavljaju skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, u kojoj jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)- ili -NH-; ili

H, F, Cl, -Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkil, CON[(C₁-C₆)-alkil]₂, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil ili O-(C₁-C₆)-alkil, pri čemu u alkilnim radikalima jedan, više ili svi vodikovi atomi mogu biti zamijenjeni s fluorom; ili

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alkil, SO₂N[(C₁-C₆)-alkil]₂, S-(C₁-C₆)-alkil, S-(CH₂)_n-fenil, SO-(C₁-C₆)-alkil, SO-(CH₂)_n-fenil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil ili SO₂-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni radikal može biti supstituiran do dvostruko s F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom ili NH₂; ili

NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N((C₁-C₆)-alkil)₂, NH(C₁-C₇)-acil, fenil ili O-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni prsten može biti mono- do trisupstituiran s F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkilom, N((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

L je



R7 je metil, etil, propil ili butil;

R8 je H, OH, NH₂ ili NH-(C₁-C₆)-alkil;

R9 je metil, etil, propil ili butil;

R10 je metil, etil, propil ili butil;

pri čemu uvijek najmanje jedan od radikala R1 do R6 mora imati značenje skupine (C₀-C₃₀)-alkilen-L, i pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkilom)- ili -NH-, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli.

3. Spojevi formule I prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da

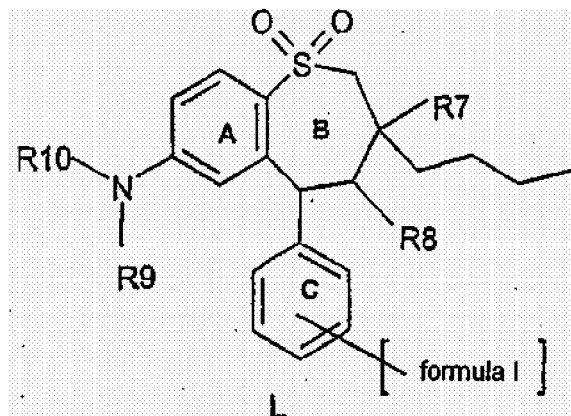
R1, R2, R3, R4, R5, R6 međusobno neovisno predstavljaju skupinu (C₀-C₃₀)-alkilen-L, pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)- ili -NH-; ili

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkil, CON[(C₁-C₆)-alkil]₂, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil ili O-(C₁-C₆)-alkil, pri čemu jedan, više ili svi vodikovi atomi u alkilnim radikalima mogu biti zamijenjeni s fluorom; ili

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alkil, SO₂N[(C₁-C₆)-alkil]₂, S-(C₁-C₆)-alkil, S-(CH₂)_n-fenil, SO-(C₁-C₆)-alkil, SO-(CH₂)_n-fenil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil ili SO₂-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni radikal može biti supstituiran do dvostruko s F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom ili NH₂; ili

NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N((C₁-C₆)-alkil)₂, NH(C₁-C₇)-acil, fenil ili O-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni prsten može biti mono- do trisupstituiran s F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkilom, N((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

L je



R7 je metil, etil, propil ili butil;

R8 je H, OH, NH₂ ili NH-(C₁-C₆)-alkil;

R9 je metil, etil, propil ili butil;

R10 je metil, etil, propil ili butil;

pri čemu jedan od radikala R1 do R3 mora imati značenje skupine (C₀-C₃₀)-alkilen-L, i pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s -O-, -(C=O)- ili -NH-, kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

4. Spojevi formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time**, da

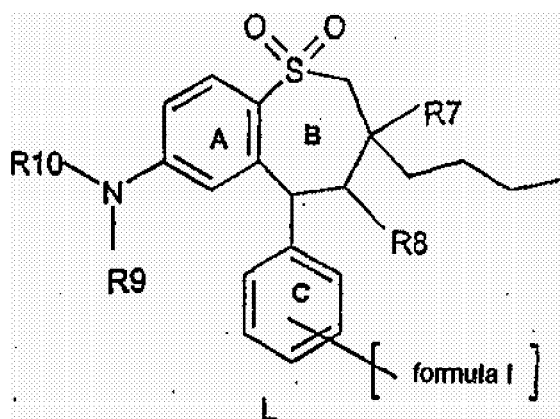
R1, R2, R3, R4, R5, R6 međusobno neovisno predstavljaju skupinu -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-alkilen-(C=O)₀₋₁-NH-L, pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s kisikovim atomima, ili

H, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkil, CON[(C₁-C₆)-alkil]₂, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil ili O-(C₁-C₆)-alkil, pri čemu u alkilnim radikalima jedan, više ili

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alkil, SO₂N[(C₁-C₆)-alkil]₂, S-(C₁-C₆)-alkil, S-(CH₂)_n-fenil, SO-(C₁-C₆)-alkil, SO-(CH₂)_n-fenil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil ili SO₂-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni radikal može biti supstituiran do dvostruko s F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom ili NH₂; ili

NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N[(C₁-C₆)-alkil]₂, NH(C₁-C₇)-acil, fenil ili O-(CH₂)_n-fenil, pri čemu n = 0-6 i fenilni prsten može biti mono- do trisupstituiran s F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkilom, (C₁-C₆)-alkilom, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkilom, N[(C₁-C₆)-alkil]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

L je



R7 je metil, etil, propil ili butil;

R8 je H, OH, NH₂ ili NH-(C₁-C₆)-alkil;

R9 je metil, etil, propil ili butil;

R10 je metil, etil, propil ili butil;

gdje jedan od radikala R1 ili R3 predstavlja -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-alkilen-(C=O)₀₋₁-NH-L, pri čemu jedan ili više ugljikovih atoma alkilenskog radikala može biti zamijenjeno s kisikovim atomima, kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

5. Lijek, **naznačen time**, da sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4.

6. Lijek, **naznačen time**, da sadrži jedan ili više spojeva prema zahtjevu 1 i najmanje jedan daljnji aktivan spoj.

7. Lijek prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da kao daljnji aktivan spoj sadrži jedan ili više spojeva koji normaliziraju metabolizam lipida.

8. Lijek prema zahtjevu 6 ili 7, **naznačen time**, da on kao daljnji aktivan spoj sadrži jedan ili više antidiabetika, hipoglicemijski aktivne spojeve, inhibitore HMGCoA reduktaze, inhibitore apsorpcije holesterola, PPAR gama agoniste, PPAR alfa agoniste, PPAR alfa/gama agoniste, fibrate, MTP inhibitore, inhibitore apsorpcije žučne kiseline, CETP inhibitore, polimerna sredstva za apsorpciju žučne kiseline, inducere LDL receptora, ACAT inhibitore, antioksidante, inhibitore lipoprotein lipaze, inhibitore ATP citrat liaze, inhibitore skvalen sintetaze, lipoprotein (a) antagoniste, inhibitore lipaze, inzuline, sulfonil uree, bigvanide, meglitinide, tiazolidindione, inhibitore α -glukozidaze, aktivne spojeve koji djeluju na kalijev kanal beta stanica koji je ovisan o ATP, CART agoniste, NPY agoniste, MC4 agoniste, oreksin agoniste, H3 agoniste, TNF agoniste, CRF agoniste, CRF BP antagoniste, urokortin agoniste, β 3 agoniste, MSH (e. melanocit-stimulating hormone = hormon koji stimulira melanocite) agoniste, CCK agoniste, inhibitore ponovnog vezanja serotonina (e. serotonin-reuptake inhibitor), miješane serotoninske i noradrenergne spojeve, 5HT agoniste, bombesin agoniste, galanin antagoniste, hormone rasta, spojeve koji oslobađaju hormon rasta, TRH agoniste, modulatore oslobađanja proteina 2 ili 3, leptin agoniste, DA agoniste, inhibitore lipaze/amilaze, PPAR modulatore, RXR modulatore ili TR- β -agoniste ili amfetamine.

9. Spojevi prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4, **naznačen time**, da se oni primjenjuju kao lijek za liječenje pogošanog metabolizma lipida.

10. Postupak za proizvodnju lijeka koji sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da se aktivnu tvar pomiješa s farmaceutski prikladnim nosačem i tu smjesu se preradi u oblik prikladan za aplikaciju.

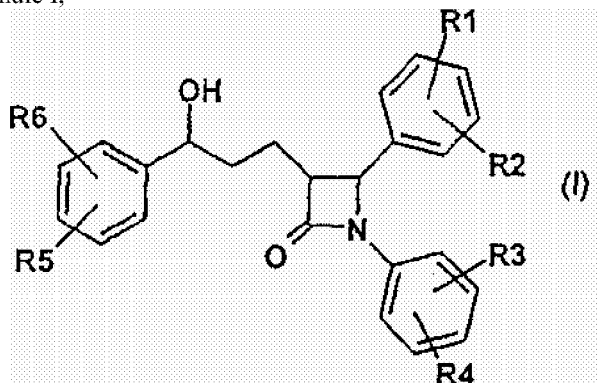
11. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka liječenje hiperlipidemije.

12. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za smanjenje koncentracije holesterola u serumu.
13. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje arteriosklerotičnih pojava.
- 5 14. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje inzulinske rezistencije.

SAŽETAK

10

Izum se odnosi na spojeve formule I,



u kojoj R1, R2, R3, R4, R5, i R6 imaju značenja navedena u opisu, i njihove fiziološki prihvatljive soli. Ovi spojevi su prikladni, na primjer, kao hipolipidemi.