

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1674

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/256875**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/49127**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/050090**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 15/26
A 61 K 31/7052
A 61 P 3/06
A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Ghosal Anima, Edison, NJ, US;
Zbaida Shmuel, East Brunswick, NJ, US;
Chowdhury Swapan K., Warren, NJ, US;
Iannucci Robert M., Hampton, NJ, US;
Feng Wenging, Chatham, NJ, US;
Alton Kevin B., Cedar Knolls, NJ, US;
Patrick James E., Belle Mead, NJ, US;
Davis Harry R., Berkeley Heights, NJ, US;

(74) Zástupce:

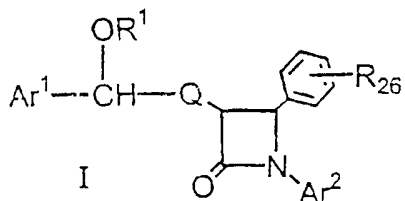
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2-Azetidinonové deriváty substituované zbytkem
cukru**

(57) Anotace:

2-Azetidinonové deriváty substituované zbytkem cukru obecného vzorce I. Tyto látky jsou výhodnými hypocholesterolemickými látkami a je možno je použít k léčení nebo prevenci atherosklerózy a ke snížení koncentrace cholesterolu, zvláště výhodná je kombinace těchto látek s inhibitory biosyntézy cholesterolu. Součástí řešení tvoří také příslušné farmaceutické prostředky.



^A
2-azetidionové deriváty, substituované zbytkem cukru

Oblast techniky

Vynález se týká 2-azetidionových derivátů, substituovaných zbytkem cukru. Tyto látky mají hypocholesterolemický účinek a je možno je použít k léčení a prevenci atherosklerózy. Je výhodné je použít v kombinaci s inhibitorem biosyntézy cholesterolu.

Dosavadní stav techniky

Atherosklerotické onemocnění koronárních cév představuje hlavní příčinu úmrtí a nemocnosti na kardiovaskulární choroby. Rizikovými faktory pro toto onemocnění jsou zejména zvýšený krevní tlak, cukrovka, genetické zatížení, mužské pohlaví, kouření cigaret a koncentrace cholesterolu v krevním séru. Celková koncentrace cholesterolu vyšší než 225 až 250 mg/dl je spojená se zvýšením rizika.

Cholesterolestery jsou hlavní složkou atherosklerotických poškození a hlavní formou ukládání cholesterolu do stěn tepen. Tvorba cholesterylesterů je také klíčovým stupněm při vstřebávání cholesterolu z potravy ve střevech. Kromě regulace cholesterolu ve stravě zahrnuje řízení metabolismu cholesterolu u člověka a u dalších živočichů modulaci biosyntézy cholesterolu, biosyntézu žlučových kyselin a katabolismus lipoproteinu s obsahem cholesterolu v krevní plasmě. Játra jsou hlavním orgánem, zodpovědným za biosyntézu cholesterolu a katabolismus této látky, takže především játra určují koncentraci cholesterolu v krevní plasmě. V játrech dochází

k syntéze a sekreci lipoproteinů s velmi nízkou hustotou, VLDL, které jsou metabolizovány v oběhu na lipoproteiny s nízkou hustotou, LDL. LDL jsou převažující lipoproteiny, přenášející cholesterol do krevní plasmy a zvýšení jejich koncentrace je v souladu se vznikem atherosklerózy.

V případě, že je sníženo vstřebávání cholesterolu ve střevech jakýmkoliv mechanismem, dostává se do jater menší množství cholesterolu. Důsledkem tohoto jevu je snížená produkce lipoproteinu VLDL v játrech a zvýšené vychytávání cholesterolu z krevní plasmy v játrech, především ve formě LDL. To znamená, že výsledkem inhibice vstřebávání cholesterolu ze střev je snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě.

Byly již uváděny zprávy o několika 2-azetidionových sloučeninách, účinných při snižování koncentrace cholesterolu a/nebo při inhibici tvorby poškození tepenných stěn vlivem cholesterolu u savců. Mezinárodní přihláška WO 93/02048 popisuje 2-azetidionové sloučeniny, v nichž substituentem v poloze 3 je arylalkylenová, arylalkenylenová nebo arylalkinylenová skupina, přičemž alkylenová nebo alkenylenová část jsou přerušeny heteroatomem, fenylenovou skupinou nebo cykloalkylenovou skupinou. V dokumentu WO 94/17038 se popisují 2-azetidionové sloučeniny, v nichž substituentem v poloze 3 je arylalkylspirocyklická skupina. Mezinárodní přihláška WO 95/08532 popisuje 2-azetidionové látky, v nichž substituentem v poloze 3 je arylalkylenová skupina, substituovaná v alkylenové části hydroxyskupinou. Dokument PCT/US95/03196 popisuje sloučeniny, v nichž substituentem v poloze 3 je aryl(oxo nebo thio)alkylenová skupina, substituovaná na alkylenové části hydroxyskupinou a US

patentová přihláška č. 08/463619, podaná 5. června 1995 popisuje přípravu sloučenin, v nichž substituentem v poloze 3 je arylalkylenová skupina, substituovaná na alkylenové části hydroxyskupinou, přičemž alkylenová skupina je vázaná na azetidionový kruh skupinou $-S(O)_{0-2}-$.

Také v evropských patentových spisech 199630 a 337549 se popisují azetidionové deriváty jako inhibitory elastázy, použitelné při léčení zánětlivých stavů, vznikajících při destrukci tkáně, spojené s různými chorobnými stavy, například při atheroskleróze.

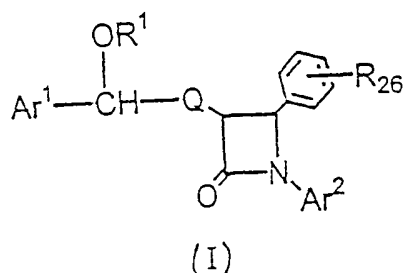
Další známé hypocholesterolemické látky zahrnují rostlinné extrakty, například sapogenními, zejména tigogenin a diosgenin. Glykosidové deriváty tigogeninu a/nebo diosgeninu jsou popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 94/00480 a WO 95/18143.

Bylo prokázáno, že při inhibici biosyntézy cholesterolu působením inhibitorů reduktázy 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzymu A (EC1.1.1.34) dochází k účinnému snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě podle publikace Witzum, Circulation, 80, 5, 1989, s. 1101-1114 a tím i ke snížení atherosklerózy. Bylo také prokázáno, že kombinační léčení uvedeným inhibitorem reduktázy CoA a sekvestrující látkou na bázi žlučových kyselin je u hyperlipidemických nemocných účinnější než léčení při použití jedné ze složek této kombinace podle publikace Illingworth, Drugs, 36, Suppl. 3, 1988, s. 63-71.

Podstata vynálezu

Vynález se týká 2-azetidionových derivátů, substituovaných zbytkem cukru, zvláště konjugátů, odvozených od glukózy. Tyto látky ze skupiny 2-azetidionů nesou v poloze 1 jako substituent arylovou nebo substituovanou arylovou skupinu a v poloze 4 mají hydroxysubstituovanou fenylovou skupinu, zvláště 4-hydroxyfenylovou skupinu. Uvedené látky snižují koncentraci cholesterolu v krevní plasmě. Jako příklady cukrů, použitelných jako substituenty lze uvést například hexózu a ribózu.

2-azetidionové deriváty podle vynálezu je možno vyjádřit obecným vzorcem I

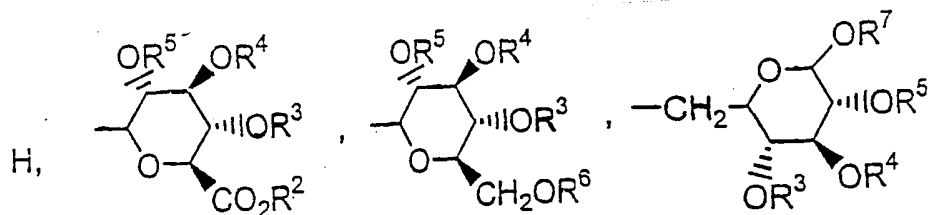


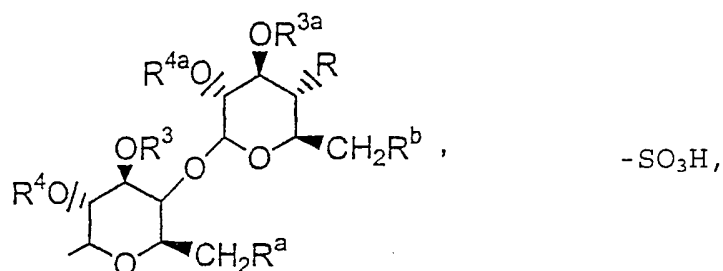
kde

R²⁶ se volí ze skupiny

- a) OH,
- b) OCH₃,
- c) atom fluoru a
- d) atom chloru,

R¹ se volí ze skupiny





přírodní a nepřírodní aminokyseliny,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, hydroxyskupina, atom halogenu, aminoskupina, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a $-W-R^{30}$,

W se nezávisle volí ze skupiny $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ a $-O-C(S)-N(R^{31})-$,

R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-C(O)C1-C6alkyl$ a $-C(O)aryl$,

R^{30} se nezávisle volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný T-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný

C2-C4alkenyl, R^{32} -substituovaný C1-C6alkyl,

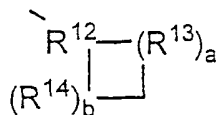
R^{32} -substituovaný C3-C7cykloalkyl a R^{32} -substituovaný C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl,

R^{31} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl,

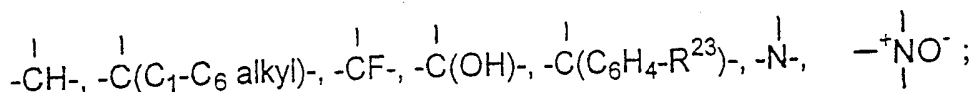
T se nezávisle volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl,

R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl,

-OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina, methylenedioxykupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl, -C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinyln-karbonyl nebo znamená R³² kovalentní vazbu a R³¹, na jehož atom dusíku je R³² vázán, tvoří s R³² pyrrolidinyln, piperidinyln, N-methylpiperazinyln, indolinyln nebo morfolinyln nebo C1-C4alkoxykarbonyln-substituovaný pyrrolidinyln, piperidinyln, N-methylpiperazinyln, indolinyln nebo morfolinyln, Ar¹ znamená aryl nebo R¹⁰-substituovaný aryl, Ar² znamená aryl nebo R¹¹-substituovaný aryl, Q znamená -(CH₂)_q-, kde q znamená 2 až 6 nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu spirokupinu obecného vzorce



R¹² znamená



R^{13a} a R¹⁴ se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHC1-C6alkyl-, -C(diC1-C6alkyl), -CH=CH- a -CC1-C6alkyl=CH-, nebo tvoří R¹² spolu s R¹³ nebo spolu s R¹⁴ skupinu -CH=CH- nebo -CH=CC1-C6alkyl-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0, přičemž v případě, že R¹³ znamená -CH=CH- nebo -CC1-C6alkyl=CH-, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R¹⁴ znamená -CH=CH- nebo -CC1-C6alkyl=CH-, pak b = 1 a za předpokladu,

že **a** znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že **b** znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, R^{10} a R^{11} se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny

(C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹,
 -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -
 NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -
 SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylen)-COOR¹⁹, -
 CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ a atom halogenu,

Ar¹ znamená také pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,

R^{19} a R^{20} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C₁-C₆alkyl, aryl a arylsubstituovaný C₁-C₆alkyl,

R^{21} znamená C₁-C₆alkyl, aryl nebo 2,4-substituovaný aryl,

R^{22} znamená atom vodíku, C₁-C₆alkyl, arylC₁-C₆alkyl,

-C(O)R¹⁹ nebo -COOR¹⁹,

R^{23} a R^{24} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy skupina, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH a atom halogenu a R^{25} znamená H, -OH nebo C₁-C₆alkoxy skupinu, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

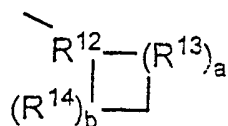
Ar² s výhodou znamená fenyl nebo R¹¹-fenyl, zvláště (4-R¹¹)-substituovaný fenyl. R¹¹ s výhodou znamená nižší alkoxy skupinu, zvláště methoxy skupinu nebo atom halogenu, zvláště fluoru.

Ar¹ s výhodou znamená fenyl nebo R¹⁰-fenyl, zvláště

(R-R¹⁰)-substituovaný fenyl. Výhodným významem pro R¹⁰ je atom halogenu, zvláště fluoru.

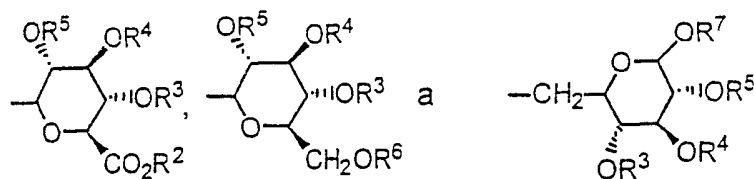
Q s výhodou znamená nižší alkyl nebo svrchu uvedenou spiroskupinu, přičemž R¹³ a R¹⁴ znamenají s výhodou ethylenové skupiny a R¹² s výhodou znamená $\overset{|}{-CH-}$ nebo $\overset{|}{-C(OH)-}$.

Z výhodných sloučenin obecného vzorce I je možno uvést ty látky, v nichž R¹ má svrchu uvedený význam, Ar¹ znamená fenyl nebo R¹⁰-substituovaný fenyl, kde R¹⁰ znamená atom halogenu, Ar² znamená fenyl nebo R¹¹-fenyl, kde R¹¹ znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané ze skupiny C1-C6alkoxyskupina a atom halogenu, Q znamená nižší alkyl, to znamená alkyl o 1 nebo 2 atomech uhlíku, přičemž výhodný je zejména alkyl o 2 atomech uhlíku nebo tvoří Q s atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu skupinu obecného vzorce



kde R¹³ a R¹⁴ s výhodou znamenají ethylenové skupiny a a a b znamenají 1, přičemž R¹² znamená $\overset{|}{-CH-}$ nebo $\overset{|}{-C(OH)-}$.

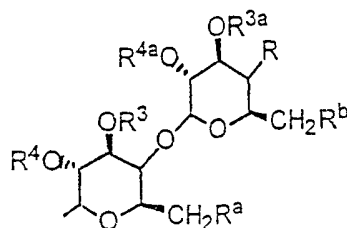
Výhodným významem pro R¹ jsou skupiny vzorce



kde

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl.

Výhodným významem pro R^1 je skupina



kde

R^3 , R^{3a} , R^4 a R^{4a} se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

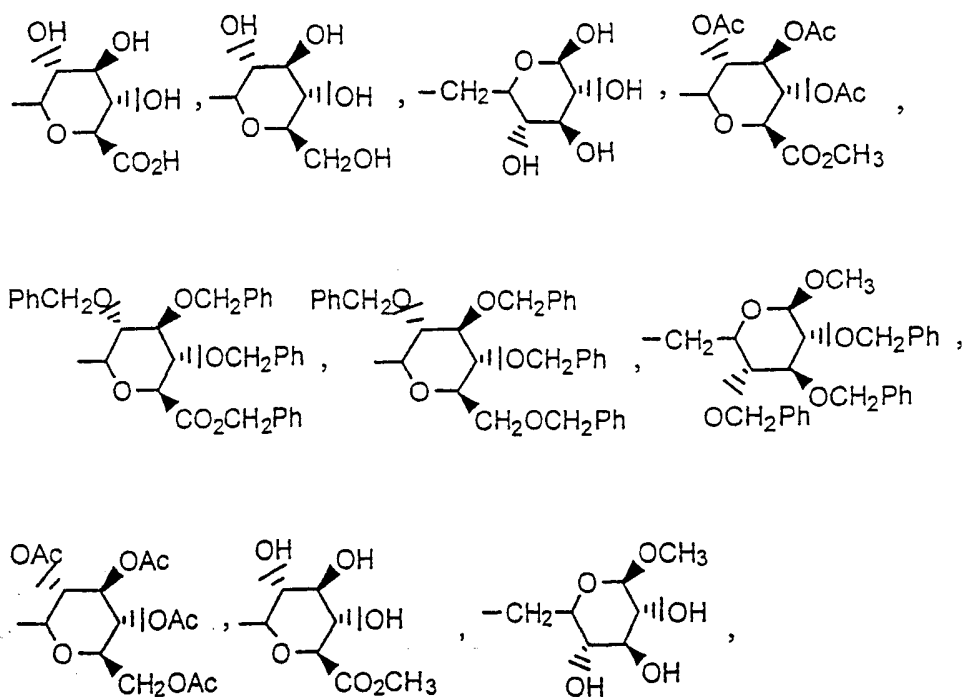
R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, hydroxyskupina, atom halogenu, $-NH_2$, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a $-W-R^{30}$, kde W znamená $-O-C(O)-$ nebo $-O-C(O)-NR^{31}-$, R^{31} znamená atom vodíku a R^{30} znamená C1-C6alkyl, $-C(O)-C1-C6alkoxyC1-C6alkyl$, T, T-C1-C6alkyl nebo T nebo T-C1-C6alkyl, kde skupina ve významu T je substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami.

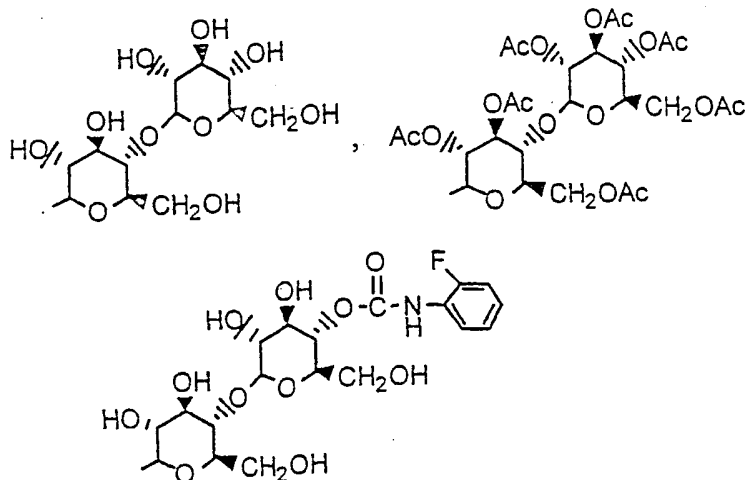
Výhodnými substituenty R^{30} jsou 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 2-methylfenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxykarbonylethyl, thiazol-2-ylmethyl, 2-furyl, 2-methoxykarbonylbutyl a fenyl. Výhodné kombinace skupin ve významu R , R^a a R^b jsou následující:

- 1) R , R^a a R^b nezávisle znamenají $-OH$ nebo $-O-C(O)-NH-R^{30}$, a zvláště R^a znamená $-OH$ a R a R^b znamenají $-O-C(O)-NH-R^{30}$ a R^{30} se volí ze svrchu uvedených výhodných skupin nebo R a R^a

znamenají -OH a R^b znamená -O-C(O)-NH- R^{30} , kde R^{30} znamená 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl nebo 2,6-dichlorfenyl,
 2) R^a znamená -OH, atom halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu, R^b znamená atom vodíku nebo halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu a R znamená -O-C(O)-NH- R^{30} , zvláště jde o sloučeniny, v nichž R^a znamená -OH, R^b znamená H a R^{30} znamená 2-fluorfenyl,
 3) R , R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo -O-C(O)- R^{30} a R^{30} znamená C1-C6alkyl, skupinu ve významu T nebo T, substituovaný jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami, zvláště jde o sloučeniny, v nichž R znamená -OH a R^a a R^b znamenají -O-C(O)- R^{30} , kde R^{30} znamená 2-furyl a 4) R , R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo atom halogenu. Tři další výhodné skupiny tvoří sloučeniny, v nichž $C^{1'}$ anomerní oxyskupina je v poloze beta, $C^{2'}$ anomerní oxyskupina je v poloze beta nebo ty látky, v nichž skupina R se nachází v poloze alfa.

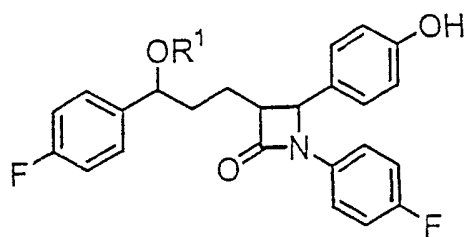
R^1 se s výhodou volí z následujících skupin:





kde Ac znamená acetyl a Ph znamená fenyl.

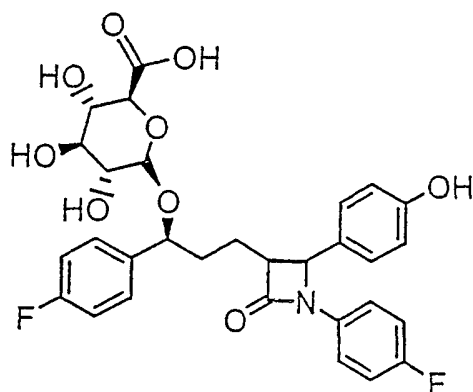
Výhodné sloučeniny podle vynálezu je tedy možno vyjádřit obecným vzorcem II



(II)

kde R¹ má svrchu uvedený význam.

Velmi výhodnou sloučeninu podle vynálezu je možno vyjádřit vzorcem III



(III)

2-azetidinonové deriváty obecného vzorce I je možno použít pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje 2-azetidinonový derivát, substituovaný zbytkem cukru, obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

Při podání farmaceutického prostředku podle vynálezu je možno snížit koncentraci esterů cholesterolu v játrech, rovněž je možno snížit koncentraci cholesterolu v krevní plasmě a tím léčit nebo bránit vzniku atherosklerózy. Výhodné je podávat sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s inhibítorem biosyntézy cholesterolů. Z tohoto důvodu tvoří součástí podstaty vynálezu také použití 2-azetidinonových derivátů, substituovaných zbytkem cukru v kombinaci s inhibítorem biosyntézy cholesterolu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství kombinace 2-azetidionového derivátu, substituovaného zbytkem cukru, inhibitor biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky přijatelný nosič. Vynález se rovněž týká balení, které obsahuje v jednom zásobníku účinné množství 2-azetidionového derivátu, substituovaného zbytkem cukru spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a v dalším odděleném zásobníku účinné množství inhibitoru biosyntézy cholesterolu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

V průběhu přihlášky znamená alkyl alkylový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obdobný význam má alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku.

Alkenyl znamená uhlíkový řetězec s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 nebo větší počet dvojných vazeb, konjugovaných nebo nekonjugovaných. Podobně alkinyl znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec, obsahující jednu nebo větší počet trojných vazeb. V případě, že alkyl, alkenyl nebo alkinyl spojuje další dvě skupiny a je tedy dvojvazný, užívá se pojmů alkylen, alkenylen nebo alkinylen.

Cykloalkyl znamená nasycený uhlíkový kruh, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylen znamená odpovídající dvojvazný kruh, přičemž místem vazby na další skupiny mohou být všechny polohové izomery.

Atomem halogenu se v průběhu přihlášky rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Aryl znamená v průběhu přihlášky fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl. Fenylen znamená dvojnásobnou fenylovou skupinu včetně substituce v polohách ortho, meta a para.

Aminokyselina znamená přírodní nebo nepřírodní aminokyselinu, jako je například alanin, arginin, asparagin, kyseliny asparagová, cystein, glycin, leucin, serin a valin.

R^{24} -benzyl a R^{24} -benzyloxyskupina znamenají benzyl a benzyloxyskupinu, substituované na fenylovém kruhu. Například v případě, že se uvádí, že se R^{19} , R^{20} a R^{25} nezávisle volí ze skupiny substituentů, znamená to nejen, že R^{19} , R^{20} a R^{25} se volí nezávisle, nýbrž také může jít o případy, že se R^{19} , R^{20} nebo R^{25} vyskytuje v molekule více než jednou, také v těchto případech se jednotlivé výskyty téže skupiny volí nezávisle. Například v případě, že R^{10} znamená $-OR^{19}$, kde R^{19} znamená atom vodíku, může R^{11} znamenat $-OR^{19}$, kde R^{19} znamená nižší alkyl. Je zřejmé, že povaha a velikost substituentů bude ovlivňovat počet substituentů, které mohou být přítomny.

Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku a z tohoto důvodu se vyskytují jako isomery. Všechny isomery včetně diastereomerů a optických isomerů spadají do rozsahu vynálezu. Vynález zahrnuje stereoisomery alfa a beta v opticky čisté formě i ve směsích včetně racemických směsí. Izomery je možno připravit běžnými postupy tak, že se nechají reagovat opticky čisté výchozí látky nebo výchozí látky, obohacené o 1 z optických isomerů nebo je možno sloučeniny obecného vzorce I na jednotlivé isomery rozdělit.

Sloučeniny podle vynálezu, které obsahují aminoskupinu, mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Vhodnými organickými a anorganickými kyselinami pro tvorbu solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová nebo methansulfonová, použít je také možno použít další známé organické karboxylové kyseliny nebo anorganické kyseliny. Soli je možno připravit tak, že se volná látka nechá reagovat s dostatečným množstvím požadované kyseliny, čímž vznikne požadovaná sůl. Volnou látku je možno ze soli regenerovat tak, že se sůl uvede do styku se zředěným vodným roztokem baze, například hydrogenuhličitanu sodného. Volná látka se liší od soli některými svými fyzikálními vlastnostmi, například rozpustností v polárních rozpouštědlech, v jiných ohledech je však sůl ekvivalentní volné látce pro účely vynálezu.

Některé sloučeniny podle vynálezu mají kyselou povahu, jde například o ty látky, které obsahují karboxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými bazemi. Jako příklad těchto solí je možno uvést soli sodné, draselné, vápenaté, hlinité a soli se zlatem nebo stříbrem. Vhodné jsou také soli s farmaceuticky přijatelnými aminy, například amonné soli, soli s alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukaminem a podobně.

Inhibitory biosyntézy cholesterolu, vhodné pro použití v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu zahrnují inhibitory HMG CoA reduktázy, jako jsou lovastatin,

pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, NK-104 (itavastatin) a ZD4522, dále inhibitory HMG CoA syntetázy, jako jsou L-659699, chemicky kyselina E,E-11-[3'R-(hydroxymethyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimethyl-2,4-undekandikarboxylová, dále může jít o inhibitory syntézy skvalenu, například skvalestatin 1 a inhibitory epoxidázy skvalenu, například NB-598, chemicky (E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-[(3,3'-bithiofen-5-yl)methoxy]benzenmethanaminhydrochlorid. Výhodnými inhibitory HMG CoA reductázy jsou lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin a simvastatin. Z uvedených inhibitorů je nejvýhodnější simvastatin.

2-azetidionovou část sloučenin podle vynálezu, snižující koncentraci cholesterolu, je možno připravit známými postupy.

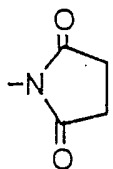
Cukry a jejich deriváty ve významu R^1 jsou známé látky a je možno je snadno připravit známými postupy.

Svrchu uvedené reakce zahrnují derivát cukru, v němž jsou nereaktivní hydroxyskupiny chráněny vhodnými ochrannými skupinami, tak jak je svrchu uvedeno pro obecné symboly R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^{4a} , R^5 a R^7 , s výjimkou atomu vodíku, výhodnými skupinami jsou zvláště nižší alkyl, acetyl nebo benzyl vzhledem k tomu, že tyto skupiny je možno po reakci cukru za vzniku konjugátu snadno odstranit. V případě, že vedlejší řetězce v poloze 1 a 4 azetidionového kruhu obsahují substituenty, které jsou reaktivní za použitých podmínek, je možno tyto reaktivní skupiny chránit před reakcí s cukrem nebo jeho derivátem a použité ochranné skupiny pak opět odstranit. V závislosti na povaze ochranných skupin je možno ochranné skupiny na

zbytku cukru a na postranních řetězcích v poloze 1 a 4 azetidionového kruhu odstranit současně nebo následně.

Reaktivní skupiny, které se neúčastní svrchu uvedených postupů je možno v průběhu reakcí chránit běžnými ochrannými skupinami, jak již bylo svrchu uvedeno. Tyto ochranné skupiny je možno po ukončení reakce odstranit běžnými postupy. V následující tabulce 1 jsou uvedeny některé typické ochranné skupiny.

Tabulka 1.

Skupina, která má být chráněna	Chráněná skupina spolu s ochrannou skupinou
$-\text{COOH}$	$-\text{COOalkyl}$, $-\text{COObenzyl}$, $-\text{COO fenyl}$
>NH	>NCOalkyl , >NCObenzyl , >NCO fenyl , $\text{>NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>NC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, >N-benzyl , $\text{>NSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{>NSi-C}(\text{CH}_3)_3$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OSi-C}(\text{CH}_3)_3$ nebo $-\text{OCH}_2\text{fenyl}$

Ve srovnání s látkami typu 2-azetidionů, které snižují koncentraci cholesterolu, avšak nejsou substituovány zbytkem cukru, mají sloučeniny podle vynálezu několik farmakologických i fyzikálních výhod. Sloučeniny podle vynálezu se vstřebávají pomaleji, dochází k nižším koncentracím těchto látek v krevní plasmě a k jejich vyšší

koncentraci ve střevech. Dřívější zkoušky ukazují, že střevo je pravděpodobně místo působení 2-azetidionových látek bez zbytku cukru jako substituentu podle publikací van Heek, M. a další, In vivo mechanism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor (SCH 58235) through the identification of the active metabolites of SCH 489461, J. Pharmacol Exp. Ther., 283, 1997, s. 157-163, a van Heek, M. a další, Comparison of the activity and deposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, and its glucuronide, Br. J. Pharmacol., 129, 2001, s. 1748-1754. Sloučeniny podle vynálezu, které se vylučují žlučí, zaručují účinný přísun uvedených látek na požadované místo, přičemž minimalizují systemické účinky a tak snižují problémy s potenciální toxicitou.

Sloučeninami podle vynálezu je tedy možno dosáhnout snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě tak, že se podává účinné množství uvedených látek, s výhodou spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem v lékových formách, vhodných pro perorální podání.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku, který jako svou účinnou složku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Sloučeniny obecného vzorce I je možno podávat v jakékoliv vhodné formě pro perorální podávání, jako jsou kapsle, tablety, prášky, oplatky, suspenze nebo roztoky. Tyto prostředky je možno připravit při použití běžných farmaceuticky přijatelných pomocných látek a přísad běžným způsobem. Z farmaceuticky přijatelných pomocných látek a přísad je možno uvést netoxická kompatibilní plniva, pojiva, desintegrační látky, pufry, konzervační prostředky,

antioxidační látky, kluzné látky, látky pro úpravu chuti, zahušťovadla, barviva, emulgátory a podobně.

Účinné množství sloučeniny vzorce I je v rozmezí 0,001 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti denně, s výhodou 0,001 až 1 mg/kg najednou nebo rozděleně v několika dílčích dávkách. Při průměrné tělesné hmotnosti 70 kg je tedy účinná dávka v rozmezí 0,1 až 100 mg denně jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách. Přesnou dávku musí vždy stanovit ošetřující lékař v závislosti na účinnosti podávané látky a na věku, hmotnosti, celkovém zdravotním stavu a také na reakci nemocného.

V případě, že se substituované azetidionové deriváty podle vynálezu podávají v kombinaci s inhibítorem biosyntézy cholesterolu, pohybuje se typická denní dávka inhibítora biosyntézy cholesterolu v rozmezí 0,1 až 80 mg/kg hmotnosti denně, dávka se podává jednorázově nebo rozděleně. Například v případě inhibitorů HMG CoA reductázy se podává 10 až 40 mg na jednu dávku jednou až dvakrát denně, celková denní dávka se tedy pohybuje v rozmezí 10 až 80 mg denně, u ostatních inhibitorů biosyntézy cholesterolu se dávka pohybuje v rozmezí 1 až 1000 mg 1 až 2krát denně, takže celková denní dávka se pohybuje v rozmezí 1 mg až 2 g denně. Přesnou dávku kterékoliv složky v podávané kombinaci musí opět nalézt ošetřující lékař v závislosti na účinnosti podávané látky a na věku, hmotnosti, celkovém zdravotním stavu a reakci nemocného.

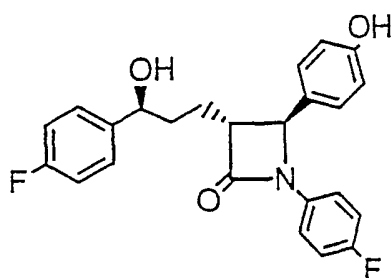
V případě, že složky kombinace se podávají odděleně, nemusí být počet dávek každé ze složek denně nezbytně totožný, to znamená, že například v případě, že jedna ze

složek má dlouhodobější účinek, bude možno ji podávat méně často.

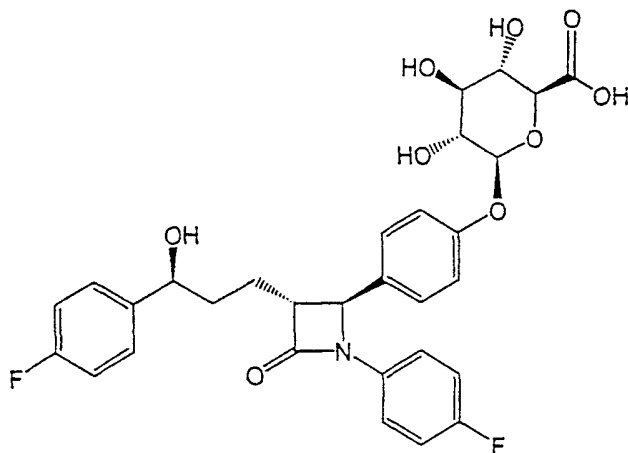
Vzhledem k tomu, že se vynález týká snížení koncentrace cholesterolu v krevní plasmě, podáváním kombinace účinných složek, které mohou být také podávány odděleně, týká se vynález také balení, které obsahuje oba dva farmaceutické prostředky odděleně. To znamená, že balení obsahuje dvě oddělené části: jednou z nich je farmaceutický prostředek s obsahem inhibitoru biosyntézy cholesterolu a druhý je 2-azetidionový derivát, substituovaný zbytkem cukru jako inhibitor vstřebávání. Balení by mělo být vždy opatřeno návodem k použití obou prostředků. Takové balení je zvláště výhodné v tom případě, kdy je zapotřebí podávat jednotlivé složky odděleně v různých dávkách nebo odlišným způsobem, například perorálně nebo parenterálně nebo je zapotřebí tyto prostředky podávat v odlišných intervalech.

Bylo prokázáno, že sloučeniny podle vynálezu snižují koncentraci lipidů v krevní plasmě a koncentraci esterů cholesterolu v játrech. Zpomalují také vstřebávání cholesterolu ve střevech a podstatně snižují tvorbu esterů cholesterolu na živočišném modelu. To znamená, že hypocholesterolemický účinek uvedených látek je vyvolán jejich schopností bránit esterifikaci a/nebo vstřebávání cholesterolu ve střevech. Je tedy možno uvedené látky použít při léčení a prevenci atherosklerózy u savců, zvláště u člověka.

Sloučenina 6A a sloučenina z příkladu 1, popsané v US 5767115 a US 5756470 mají farmakologickou účinnost jako hypocholesterolemické látky.



(6A)



(příklad 1)

Účinnost sloučeniny 6A a sloučeniny z příkladu 1 in vivo, tak jak je uvedena v tabulce 1 je možno stanovit následujícím způsobem.

Stanovení hypolipidemického účinku in vivo na hyperlipidemických křečcích

Křečci se rozdělí na skupiny po 6 a podává se jim krmivo s řízenou koncentrací cholesterolu po dobu 7 dnů. Jde o krmivo Purina Chow 5001, obsahující 0,5 % cholesterolu. Spotřeba krmiva se zaznamenává, aby bylo možno stanovit příjem cholesterolu v potravě v přítomnosti zkoumaných látek. Zvířatům se podávají zkoumané látky, jednou denně, současně se zahájením podávání uvedeného krmiva. Účinné látky se podávají žaludeční sondou v množství 0,2 ml kukuřičného oleje nebo se kontrolní skupině

podává pouze 0,2 ml kukuřičného oleje. Všechna zvířata ve špatném fyzickém stavu se šetrně usmrtí. Po 7 dnech se zvířata anestetují nitrosvalovou injekcí ketaminu a pak se usmrtí dekapitací. Krev se shromáždí ve zkumavkách Vacutainer™ s obsahem EDTA pro analýzu celkové koncentrace cholesterolu a triglyceridů v krevní plasmě a játra se vyjmou pro stanovení volného a esterifikovaného cholesterolu a pro stanovení koncentrace triglyceridů v tkáni. Získané údaje se vyjádří v procentech snížení koncentrace cholesterolu v plasmě a procentech snížení koncentrace esterů cholesterolu v játrech ve srovnání s kontrolními hodnotami.

Při uvedeném způsobu stanovení ve srovnání s kontrolami tedy záporná čísla znamenají kladný účinek na snížení koncentrace cholesterolu. Výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v následující tabulce 1.

Tabulka 1.

	% snížení koncentrace cholesterolu v plasmě	% snížení koncentrace esterů cholesterolu	dávka mg/kg
Slouč. z př. 1	-58	-95	3
6A	-59	-95	1

V dále popsaném pokusu 3 se prokazuje, že je možno jak ze sloučeniny vzorce III, tak ze sloučeniny z příkladu 1 připravit sloučeninu 6A hydrolýzou pomocí β -glukuronidázy. Pokusy 1 a 2 potvrzují, že ze sloučeniny 6A je možno získat jak sloučeninu z příkladu 1, tak sloučeninu vzorce III při inkubaci sloučeniny 6A s mikrosomy ze zažívací soustavy nebo s UGT2B7. Vzhledem k tomu, že sloučenina 6A a

sloučenina z příkladu 1 mají farmakologickou účinnost, jak je zřejmé z tabulky 1, je možno předpokládat, že sloučeniny vzorce I, II a III podle vynálezu mají obdobnou farmakologickou účinnost.

Pokusná část

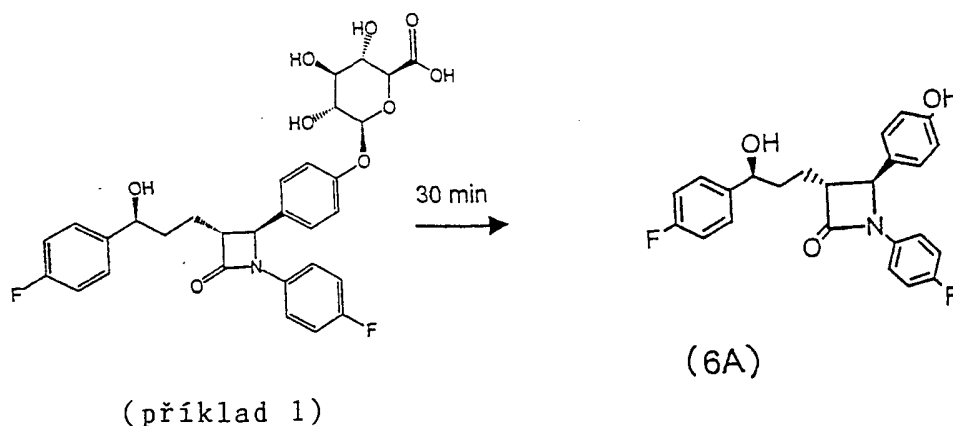
1. Při inkubaci sloučeniny 6A se směsí lidských mikrosomů z jater (n=10), doplněných kyselinou uridin-5'-difosfát-glukuronovou, UDPGA, vznikne glukuronid sloučeniny 6A v podobě retence přibližně 7 minut, což je v souladu s příkladem 1, uvedeným svrchu, kde vzniká fenolglukuronid. Avšak při inkubaci sloučeniny 6A se směsí mikrosomů z lidského jejunu (n=4) a s mikrosomy z jejunu dvou dalších osob je možno získat dva od sebe odlišné glukuronidy sloučeniny 6A po době retence 7 a 9 minut, jde o fenolglukuronid podle svrchu uvedeného příkladu 1 a o sloučeninu vzorce III, která je benzylglukuronidem sloučeniny 6A. Analýzou LC/MS je možno prokázat, že m/z pro oba vrcholy je 584.

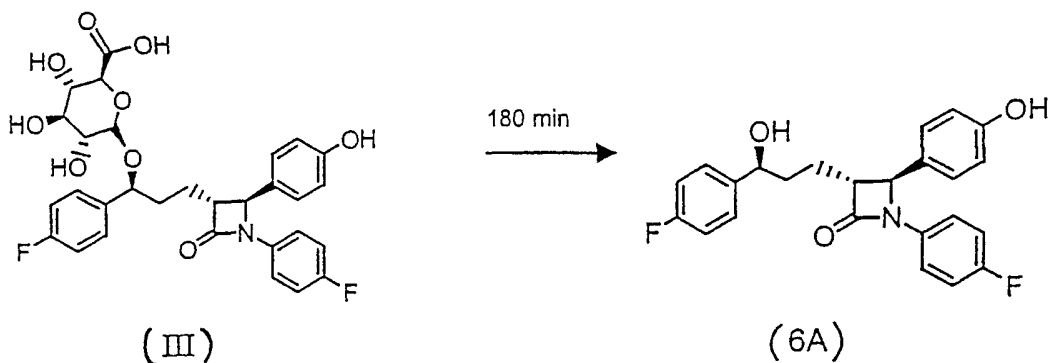
2. Sloučenina 6A byla inkubována s devíti rekombinantními cDNA pro expresi lidské UDP-glukuronosyltransferázy (UGT supersomy) v přítomnosti UDPGA, jak je uvedeno v následující tabulce 2. Při použití supersomů UGT1A1 a UGT1A3 byla získána výlučně sloučenina z příkladu 1. Inkubace se supersomy UGT2B7 dala vznik převážně sloučenině vzorce III s malým množstvím sloučeniny z příkladu 1.

Tabulka 2. Sledování UGT izozymů a tvorba glukuronidů sloučeniny 6A při použití 100 μ M sloučeniny 6A

Lidské UGT supersomy + UDPGA	% přeměny na slouč. z příkladu 1	% přeměny na slouč. vzorce III
UGT1A1	79,50	0
UGT1A3	73,40	0
UGT1A4	0	0,78
UGT1A6	0	0
UGT1A7	0	0
UGT1A9	0,30	0,50
UGT1A10	0	0
UGT2B7	0,50	6,16
UGT2B15	6,06	0
Kontrola na hmyzu	0	0

3. Hydrolýza směsi sloučeniny z příkladu 1 a sloučeniny vzorce 3 (benzylglukuronidu sloučeniny 6A), získané z mikrosomů jejuna působením β -glukuronidázy po 5,10,20,30 a 180 minutách je znázorněna v následující tabulce 3 a prokazuje, že sloučenina z příkladu 1 se hydrolyzuje rychleji než sloučenina vzorce III. Po hydrolýze po dobu 18 hodin byly hydrolyzovány oba vrcholy a vznikl jediný vrchol pro sloučeninu 6A.





Tabulka 3. Hydrolýza β -glukuronidázou po 2h inkubaci lidských mikrosomů z jejuna s 50 μ M sloučeniny 6A, doplněné UDPGA.

Doba hydrolýzy	% slouč. z příkl. 1	% slouč. vzorce III	% slouč. 6A
bez hydrolýzy	31,68	32,14	32,06
5 minut	2,23	19,30	67,10
10 minut	1,04	18,58	61,88
20 minut	0,77	15,12	66,02
30 minut	0	11,22	80,14
180 minut	0	6,5	84,67
kontrola: 180 minut, bez mikrosomů, bez UDPGA	-	-	72,92

Příprava a identifikace sloučeniny vzorce III

Sloučenina obecného vzorce III byla připravena při použití 1,23 mg, 1,05 mM ^{14}C -SCH 58235 a 60 mg proteinu rekombinantního lidského UGT2B7 supersomu po expresi z příslušné cDNA, směs byla doplněna 2 mM UDPGA v 60 ml trispufuru o pH 7,4. Směs byla inkubována 2 hodiny při teplotě 37 °C a pak byla extrahována na pevné fázi SPE. Po eluci SPE methanolem byl eluát vysušen a sloučenina vzorce III byla čištěna dále uvedeným způsobem.

Izolace sloučeniny vzorce III pro LC/NMR analýzu

Sloučenina vzorce III byla izolována s použitím preparativní HPLC a odebíráním jednotlivých frakcí. Odparek z methanolového eluátu SPE byl rekonstituován v přibližně 3 ml methanolu a odstředěn při 16 000 g k odstranění pevné sraženiny. Pak byl methanol odpařen a odparek znovu rozpuštěn v přibližně 2 ml směsi CH₃OH:DMSO v objemovém poměru 20:80. Byl použit preparativní sloupec HPLC Inertsil C8 s rozměry 250 x 20 mm, doba retence byla přibližně 15,0 pro sloučeninu z příkladu 1 a 20,6 minut pro sloučeniny vzorce III. Sloučenina vzorce III byla izolována tak, že kapalný vzorek byl 10krát vstříknut vždy po podílu 200 µl do preparativního sloupce a každou půl minutu byla odebrána 1 frakce. Sloučenina vzorce III byla eluována ve frakcích 37 (18,5 minut) až 44 (22,0 minut). Tyto frakce odpovídaly pozorované době retence pro sloučeninu vzorce III při analýze LC-MS/MS. Frakce 18,5 až 22 minut byly spojeny a odpařeny.

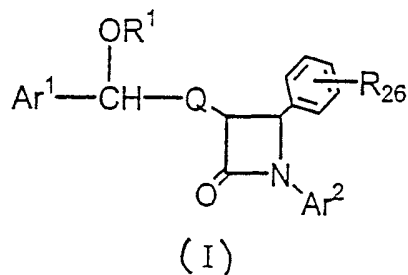
Stanovení struktury sloučeniny vzorce III pomocí LC/NMR

LC-NMR byla provedena při použití mobilní fáze 20 mM octanu amonného-d₃ o pH 7,0 a acetonitrilu. Byl použit gradient 30 % acetonitrilu po dobu 10 minut, podíl acetonitrilu byl pak na 20 minut zvýšen na 40 °C. Metabolit byl eluován přibližně po 10 minutách. 1D protonové a 2D-proton-protonové korelační spektrum bylo zaznamenáváno na spektrometru Varian 600 MHz při teplotě 20 °C. Odpovídající NMR spektra byla získána také při použití syntetických standardních sloučenin 6A a sloučeniny z příkladu 1. Struktura sloučeniny vzorce III byla při molekulové hmotnosti 585 identifikována jako benzylglukuronid sloučeniny 6A.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-azetidionové deriváty obecného vzorce I

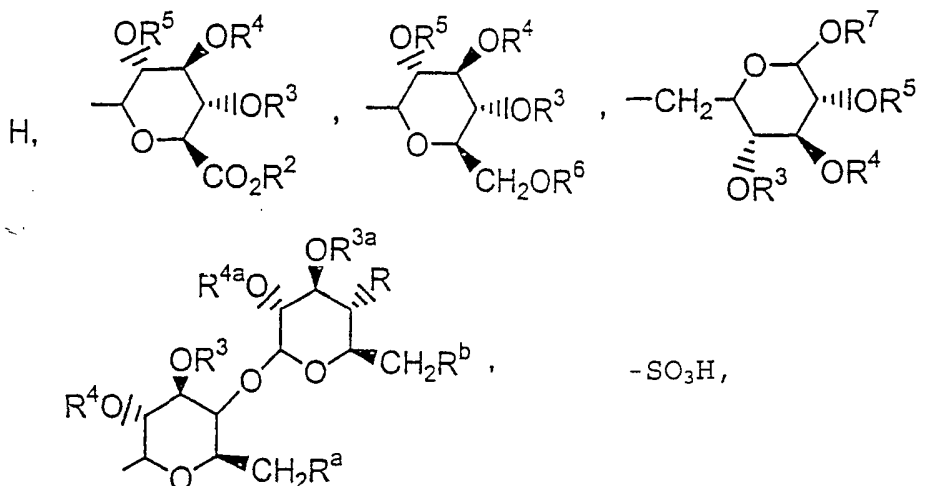


kde

R²⁶ se volí ze skupiny

- a) OH,
- b) OCH₃,
- c) atom fluoru a
- d) atom chloru,

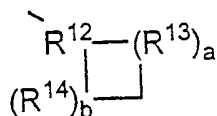
R¹ se volí ze skupiny



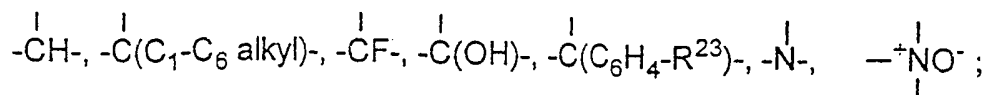
přírodní a nepřírodní aminokyseliny,

R, R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, hydroxyskupina, atom halogenu, aminoskupina, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a -W-R³⁰,
W se nezávisle volí ze skupiny -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- a -O-C(S)-N(R³¹)-,
R² a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl,
R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)C1-C6alkyl a -C(O)aryl,
R³⁰ se nezávisle volí ze skupiny R³²-substituovaný T, R³²-substituovaný T-C1-C6alkyl, R³²-substituovaný C2-C4alkenyl, R³²-substituovaný C1-C6alkyl, R³²-substituovaný C3-C7cykloalkyl a R³²-substituovaný C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl,
R³¹ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl, T se nezávisle volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl,
R³² se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl, -OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina, methyldioxyskupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl, -C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinylní karbonyl nebo znamená R³² kovalentní vazbu a R³¹, na jehož atom dusíku je R³² vázán, tvoří s R³² pyrrolidinylní, piperidinylní, N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní nebo C1-C4alkoxykarbonylní substituovaný pyrrolidinylní, piperidinylní, N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní,
Ar¹ znamená aryl nebo R¹⁰-substituovaný aryl,

Ar² znamená aryl nebo R¹¹-substituovaný aryl,
 Q znamená -(CH₂)_q-, kde q znamená 2 až 6 nebo tvoří s
 atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu spiroskupinu
 obecného vzorce

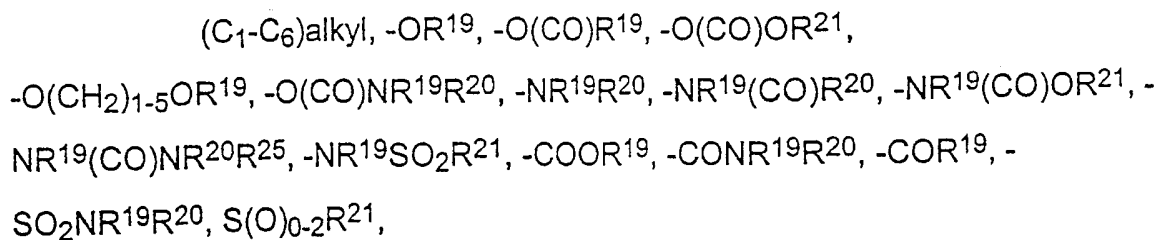


R¹² znamená



R¹³a R¹⁴ se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHC₁-C₆alkyl-,
 -C(diC₁-C₆alkyl), -CH=CH- a -CC₁-C₆alkyl=CH-, nebo tvoří
 R¹² spolu s R¹³ nebo spolu s R¹⁴ skupinu -CH=CH- nebo
 -CH=CC₁-C₆alkyl-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že
 oba tyto symboly neznámají současně 0, přičemž v případě,
 že R¹³ znamená -CH=CH- nebo -CC₁-C₆alkyl=CH-, znamená a
 celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R¹⁴ znamená
 -CH=CH- nebo -CC₁-C₆alkyl=CH-, pak b = 1 a za předpokladu,
 že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R¹³ mohou být
 stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3,
 mohou být skupiny ve významu R¹⁴ stejné nebo odlišné,
 R¹⁰ a R¹¹ se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3
 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny

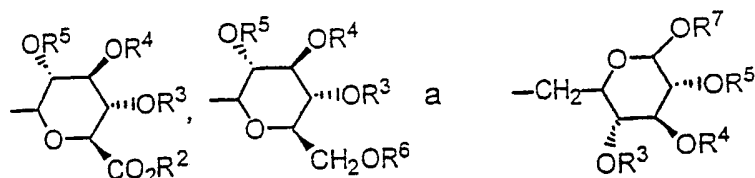


-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylen)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ a atom halogenu,
 Ar¹ znamená také pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,
 R¹⁹ a R²⁰ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C₁-C₆alkyl, aryl a arylsubstituovaný C₁-C₆alkyl,
 R²¹ znamená C₁-C₆alkyl, aryl nebo 2,4-substituovaný aryl,
 R²² znamená atom vodíku, C₁-C₆alkyl, arylC₁-C₆alkyl, -C(O)R¹⁹ nebo -COOR¹⁹,
 R²³ a R²⁴ nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxyskupina, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH a atom halogenu a
 R²⁵ znamená H, -OH nebo C₁-C₆alkoxyskupinu,
 jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

2. 2-azetidionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v nichž Ar¹ znamená fenyl nebo R¹⁰-substituovaný fenyl a Ar² znamená fenyl nebo R¹¹-fenyl.

3. 2-azetidionové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, v nichž R¹⁰ znamená atom halogenu a R¹¹ znamená nižší alkoxyskupinu nebo atom halogenu.

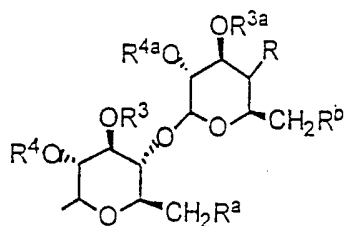
4. 2-azetidionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v nichž R¹ se volí ze skupiny



kde

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl.

5. 2-azetidionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená skupinu



kde

R^3 , R^{3a} , R^4 a R^{4a} se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

hydroxyskupina, atom halogenu, $-NH_2$, azidoskupina,

C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a $-W-R^{30}$, kde W znamená

$-O-C(O)-$ nebo $-O-C(O)-NR^{31}-$, R^{31} znamená atom vodíku a R^{30}

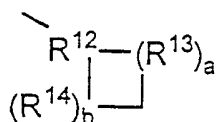
znamená C1-C6alkyl, $-C(O)-C1-C6alkoxyC1-C6alkyl$, T,

T-C1-C6alkyl nebo T nebo T-C1-C6alkyl, kde skupina ve

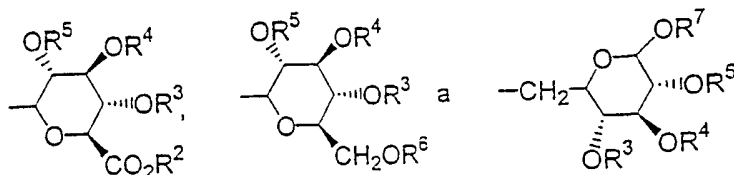
významu T je substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami.

6. 2-azetidionové deriváty podle nároku 5, obecného vzorce I, kde R^{30} znamená 2-fluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-methylfenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxykarbonylethyl, thiazol-2-ylmethyl, 2-methoxykarbonylbutyl nebo fenyl nebo W znamená $-O-C(O)-$ a R^{30} znamená C1-C6alkyl, T, nebo T, substituovaný jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami.

7. 2-azetidionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v nichž
 Ar^1 znamená fenyl nebo R^{10} -substituovaný fenyl,
 Ar^2 znamená fenyl nebo R^{11} -fenyl,
 R^{10} znamená atom halogenu,
 R^{11} znamená nižší alkoxykupinu nebo atom halogenu,
 Q znamená $-(CH_2)_q-$, kde q znamená celé číslo 2 až 6 nebo tvoří skupina Q s atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu skupinu obecného vzorce

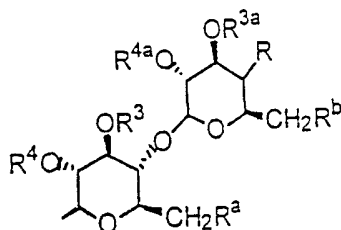


kde R^{13} a R^{14} znamenají ethylenové skupiny, a a b znamenají 1 a R^{12} znamená $-CH-$ nebo $-C(OH)-$,
 R^1 se volí ze skupiny



kde

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl nebo
 R^1 znamená skupinu

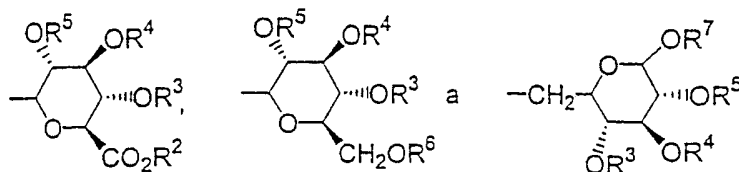


kde

R^3 , R^{3a} , R^4 a R^{4a} se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, hydroxyskupina, atom halogenu, $-NH_2$, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a $-W-R^{30}$, kde W znamená $-O-C(O)-$ nebo $-O-C(O)-NR^{31}-$, R^{31} znamená atom vodíku a R^{30} znamená C1-C6alkyl, $-C(O)-C1-C6alkoxyC1-C6alkyl$, T, T-C1-C6alkyl nebo T nebo T-C1-C6alkyl, kde skupina ve významu T je substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami.

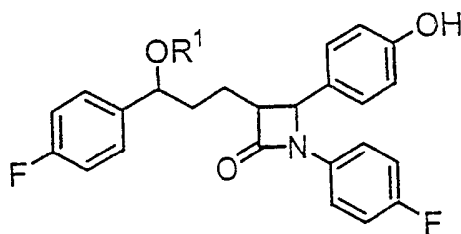
8. 2-azetidionové deriváty podle nároku 7, obecného vzorce I, kde R^1 se volí ze skupiny



kde

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl.

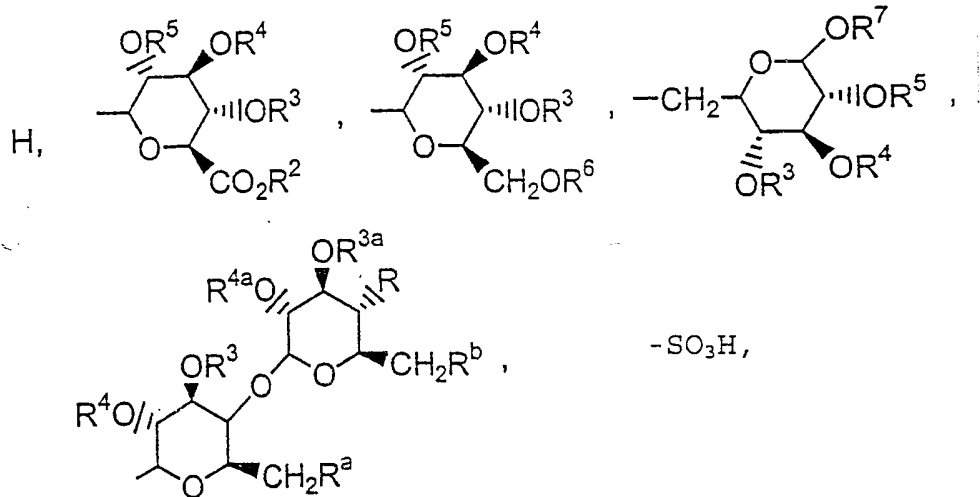
9. 2-azetidionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce II



(II)

kde

R^1 se volí ze skupiny



přírodní a nepřírodní aminokyseliny,

kde R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, hydroxyskupina, atom halogenu, $-\text{NH}_2$, azidoskupina,

C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina a $-\text{W}-\text{R}^{30}$, kde W znamená

$-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ nebo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{31}-$, R^{31} znamená atom vodíku a R^{30}

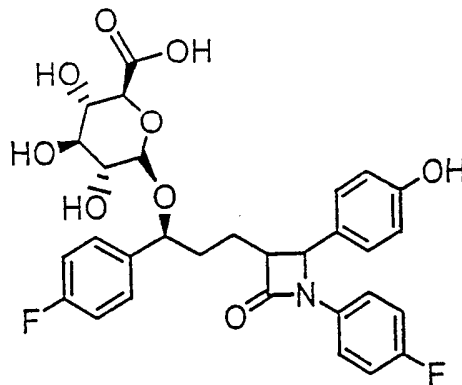
znamená C1-C6alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{C1-C6alkoxyC1-C6alkyl}$, T,

T-C1-C6alkyl nebo T nebo T-C1-C6alkyl, kde skupina ve

významu T je substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu

nebo C1-C6alkylovými skupinami.

10. 2-azetidionový derivát podle nároku 1, vzorce III



(III)

11. Způsob snižování koncentrace cholesterolu u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství 2-azetidionového derivátu podle nároku 1.
12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 2-azetidionový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.
13. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství kombinace 2-azetidionového derivátu obecného vzorce I podle nároku 1, inhibitoru biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky přijatelného nosiče.
14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor biosyntézy cholesterolu volí ze skupiny lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, L-659699, skvalestatin 1, NB-598, NK-104 (itavastatin) a ZD4522.
15. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje simvastatin.
16. Balení, v y z n a č u j í c í s e t í m, že odděleně obsahuje farmaceutický prostředek pro použití v kombinaci pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu, přičemž jeden z prostředků obsahuje inhibitor biosyntézy cholesterolu ve

farmaceuticky přijatelném nosiči a druhý obsahuje účinné množství 2-azetidionového derivátu podle nároku 1 ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

17. Způsob léčení nebo prevence atherosklerózy nebo snížení koncentrace cholesterolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se současně nebo následně podává účinné množství kombinace inhibitoru biosyntézy cholesterolu a 2-azetidionového derivátu podle nároku 1.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor biosyntézy cholesterolu volí ze skupiny lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, L-659699, skvalestatin 1, NB-598, NK-104 (itavastatin) a ZD4522.

19. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor biosyntézy cholesterolu použije simvastatin.

20. Způsob snížení koncentrace cholesterolu u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství 2-azetidionového derivátu podle nároku 10.

21. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství 2-azetidionového derivátu podle nároku 10 a farmaceuticky přijatelný nosič.

22. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství kombinace 2-azetidionového derivátu podle nároku

10, inhibitoru biosyntézy cholesterolu a farmaceuticky přijatelného nosiče.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor biosyntézy cholesterolu volí ze skupiny lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, L-659699, skvalestatin 1, NB-598, NK-104 (itavastatin) a ZD4522.

24. Farmaceutický prostředek podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako inhibitor biosyntézy cholesterolu obsahuje simvastatin.

25. Balení, obsahující v oddělených prostředcích látky pro použití v kombinaci pro léčení nebo prevenci atherosklerózy nebo pro snížení koncentrace cholesterolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v jednom prostředku obsahuje inhibitor biosyntézy cholesterolu ve farmaceuticky přijatelném nosiči a ve druhém prostředku obsahuje účinné množství 2-azetidionového derivátu podle nároku 10 ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

26. Způsob prevence nebo léčení atherosklerózy nebo snížení koncentrace cholesterolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se současně nebo následně podává účinné množství kombinace inhibitoru biosyntézy cholesterolu a 2-azetidionového derivátu podle nároku 10.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor biosyntézy cholesterolu volí ze skupiny lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin,

atorvastatin, L-659699, skvalestatin 1, NB-598, NK-104
(itavastatin) a ZD4522.

28. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se jako inhibitor biosyntézy cholesterolu použije
simvastatin.

Zastupuje: