SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286703

(21) Číslo prihlášky: **770-2003**

(22) Dátum podania prihlášky: **17. 12. 2001**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 3. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2009**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/256 875**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 12. 2000**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **26. 2. 2009**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/49127**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/50090**

(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07H 15/00
A61K 31/70

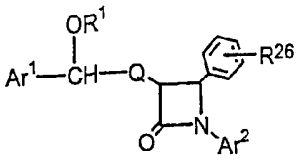
(73) Majiteľ: **SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Ghosal Anima, Edison, NJ, US;**
Zbaida Shmuel, East Brunswick, NJ, US;
Chowdhury Swapan K., Warren, NJ, US;
Iannucci Robert M., Hampton, NJ, US;
Feng Wenqing, 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) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Cukrom-substituované 2-azetidinóny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Opísané sú cukrom-substituované 2-azetidinónové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) ako hypocholesterolemické látky, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a kombinácia cukrom-substituovanej 2-azetidinónovej zlúčeniny znižujúcej cholesterol a inhibítora cholesterovej biosyntézy na liečenie a prevenciu aterosklerózy a tiež na zníženie hladiny cholesterolu.



(I)

SK 286703 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa vzťahuje na cukrom-substituované 2-azetidinóny užitočné ako hypocholesterolemické látky na liečenie a prevenciu aterosklerózy, a na kombináciu cukrom-substituovaných 2-azetidinónov podľa predkladaného vynálezu a inhibítora cholesterolovej biosyntézy na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy.

Doterajší stav techniky

Aterosklerotická koronárna porucha srdca predstavuje hlavnú príčinu smrti a kardiovaskulárnej chorobnosti v západnom svete. Rizikové faktory pre atero-sklerotickú koronárnu poruchu srdca zahrnujú hypertenziu, diabetes melitus, dedičnosť, mužské pohlavie, fajčenie cigariet a sérový cholesterol. Celková hladina cholesterolu presahujúca 225 až 250 mg/dl je spojená s významným zvýšením rizika.

Cholesterylové estery sú hlavnou zložkou aterosklerotických poškodení a hlavnou uskladňovacou formou cholesterolu v bunkách tepnových stien. Tvorba cholesterylových esterov je taktiež kľúčovým krokom pri intestinálnom vstrebaní cholesterolu získaného zo stravy. Okrem regulácie cholesterolu získaného zo stravy umožňuje regulácia cholesterolovej homeostázy celého tela u ľudí a zvierat úpravu cholesterolovej biosyntézy, biosyntézu žlčovej kyseliny a katabolizmus plazmových lipoproteínov obsahujúcich cholesterol. Pečeň je hlavným orgánom zodpovedným za cholesterovú biosyntézu a katabolizmus a z tohto dôvodu je najdôležitejším determinantom hladín plazmového cholesterolu. Pečeň je miestom syntézy a vylučovania lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), ktoré sa následne metabolizujú v obehu na lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL). LDL sú prevládajúce cholesterol prenášajúce lipoproteíny v plazme a zvýšenie ich koncentrácie je vo vzájomnom vzťahu so zvýšenou aterosklerózou.

Keď sa pomocou akýchkoľvek prostriedkov zníži vstrebávanie cholesterolu v črevách, do pečene sa dostane menej cholesterolu. Následkom toho je znížená produkcia pečeňového lipoproteínu (VLDL) a zvýšenie prečisťovacej schopnosti pečene pri čistení plazmového cholesterolu, väčšinou ako LDL. Teda, konečným efektom inhibície vstrebávania cholesterolu v črevách je zníženie hladín plazmového cholesterolu.

Niekoľko 2-azetidinónových zlúčenín sa uvádza ako užitočných na zníženie cholesterolu a/alebo na inhibovanie tvorby poškodení obsahujúcich cholesterol v cicavčích tepnových stenách: WO 93/02048 sa týka 2-azetidinónových zlúčenín, v ktorých substituentom v polohe 3 je arylalkylén, arylalkenylén alebo arylalkylén, kde alkylénová, alkenylénová alebo alkylénová časť je prerušená heteroatómom, fenylénom alebo cykloalkylénom; WO 94/17038 sa týka 2-azetidinónových zlúčenín, v ktorých substituentom v polohe 3 je arylalkylspirocyklická skupina; WO 95/08532 sa týka 2-azetidinónových zlúčenín, v ktorých substituentom v polohe 3 je arylalkylénová skupina substituovaná v alkylénovej časti hydroxyskupinou; PCT/US95/03196 sa týka 2-azetidinónových zlúčenín, v ktorých substituentom v polohe 3 je aryl(oxo alebo tio)alkylénová skupina substituovaná v alkylénovej časti hydroxyskupinou; a US patentový spis so sériovým číslom 08/463,619, podaný 5. júna 1995, sa týka prípravy zlúčenín, v ktorých substituentom v polohe 3 je arylalkylénová skupina substituovaná v alkylénovej časti hydroxyskupinou, a v ktorých je alkylénová skupina pripojená na azetidinónový kruh prostredníctvom -$S(O)_{0-2}$-skupiny.

Okrem toho, európsky patent 199,630B1 a európska patentová prihláška 337,549A1 sa týkajú elastázových inhibičných substituovaných azetidinónov užitočných na liečenie zápalových zdravotných ťažkostí, ktoré vyúsťujú do deštrukcie tkaniva, a ktoré sú spojené s rôznymi chorobnými stavmi, napríklad aterosklerózou.

Iné známe hypocholesterolemiká zahrnujú rastlinné extrakty, akými sú napríklad sapogeníny, najmä tigogenín a diosgenín. Glykozidové deriváty tigogenínu a/alebo diosgenínu sú opísané vo WO 94/00480 a WO 95/18143.

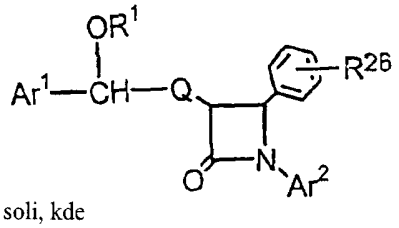
Inhibícia cholesterolovej biosyntézy prostredníctvom 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reduktázových (EC1.1.1.34) inhibítorov sa ukázala byť efektívnym spôsobom redukcie plazmového cholesterolu (Witzum, Circulation, 80, 5 (1989), str. 1101 - 1114) a redukcie aterosklerózy. Kombinačná terapia HMG CoA reduktázového inhibítora a sekvestranta žlčovej kyseliny sa ukázala byť u ľudských hyperlipidemických pacientov efektívnejšou ako ktorákoľvek látka v monoterapii (Illingworth, Drugs, 36 (Suppl. 3) (1988), str. 63 až 71).

Podstata vynálezu

Vynález sa týka cukrom-substituovaných 2-azetidinónov, najmä od glukózy odvodených konjugátov cholesterol znižujúcich 2-azetidinónov s arylovou alebo substituovanou arylovou skupinou ako substituentom v polohe 1 a s hydroxysubstituovanou fenylovou skupinou, najmä 4-hydroxyfenylovou skupinou v polohe 4.

Príklady cukrov, užitočných ako substituenty v predkladanom vynáleze zahrnujú, ale nie sú na ne obmedzené, hexózu a ribózu.

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



(I)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

R^{26} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

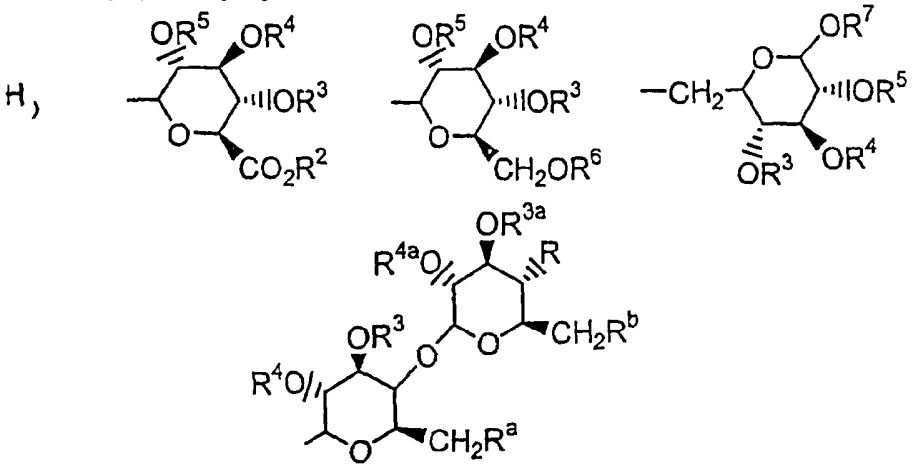
a) OH;

b) OCH_3;

c) fluór a

d) chlór;

R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:



-SO_3H; prirodzené alebo syntetické aminokyseliny;

R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, -NH_2, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30};

W je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej -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 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, aryl a aryl-(C_1-C_6)alkyl;

R^3, R^4, R^5, R^7, R^{3a} a R^{4a} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)-alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, -C(O)(C_1-C_6)alkyl a -C(O)aryl;

R^{30} je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej R^{32}-substituovaný T, R^{32}-substituovaný-T-(C_1-C_6)alkyl, R^{32}-substituovaný-(C_2-C_4)alkenyl, R^{32}-substituovaný-(C_1-C_6)alkyl, R^{32}-substituovaný-(C_3-C_7)cykloalkyl a R^{32}-substituovaný-(C_3-C_7)cykloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

R^{31} je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H a (C_1-C_4)alkyl;

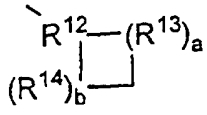
T je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, benzotiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl;

R^{32} je nezávisle vybrané z 1 až 3 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, (C_1-C_4)alkyl, -OH, fenoxy, -CF_3, -NO_2, (C_1-C_4)alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C_1-C_4)alkylsulfanyl, (C_1-C_4)alkylsulfinyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, -N(CH_3)$_2$, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -C(O)(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy a pyrolidinylkarbonyl; alebo R^{32} je kovalentná väzba a R^{31}, dusík, ku ktorému je pripojená a R^{32} tvorí pyrolidinylovú, piperidinylovú, *N*-metylpiperazinylovú, indolinylovú alebo morfolinylovú skupinu, alebo (C_1-C_4)alkoxykarbonylom substituovanú pyrolidinylovú, piperidinylovú, *N*-metylpiperazinylovú, indolinylovú alebo morfolinylovú skupinu;

Ar^1 je aryl alebo R^{10}-substituovaný aryl;

Ar^2 je aryl alebo R^{11}-substituovaný aryl;

Q je -(CH_2)$_q$-, kde q je celé číslo 2 až 6, alebo s uhlíkom azetidinónu v polohe 3 kruhu tvorí spiroskupinu



R^{12} je -CH-, -C(C_1-C_6)alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C_6H_4-R^{23})-, -N-, alebo -$^+$NO$^-$;

R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej -CH_2-, -CH(C_1-C_6alkyl)-, -C(di-(C_1-C_6)alkyl, -CH=CH- a -C(C_1-C_6alkyl)=CH-; alebo R^{12} spoločne so susediacou skupinou R^{13} alebo R^{12} spoločne so susediacou skupinou R^{14} tvoria -CH=CH- alebo -CH=C(C_1-C_6alkyl)-skupinu;

a a b sú nezávisle celé číslo 0, 1, 2 alebo 3, pod podmienkou, že nie sú obe nula; pod podmienkou, že keď R^{13} je -CH=CH- alebo -C(C_1-C_6alkyl)=CH-, a je 1; pod podmienkou, že keď R^{14} je -CH=CH- alebo -C(C_1-C_6alkyl)=CH-, b je 1; pod podmienkou, že keď a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo odlišné; a pod podmienkou, že keď b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo odlišné;

R^{10} a R^{11} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej -(C_1-C_6)alkyl, -OR^{19}, -O(CO)R^{19}, -O(CO)OR^{21}, -O(CH_2)$_{1-5}$OR^{19}, -O(CO)N$R^{19}R^{20}$, -N$R^{19}R^{20}$, -NR^{19}(CO)R^{20}, -NR^{19}(CO)OR^{21}, -NR^{19}(CO)N$R^{20}R^{25}$, -N$R^{19}S$O$_2R^{21}$, -COOR^{19}, -CON$R^{19}R^{20}$, -COR^{19}, -SO_2N$R^{19}R^{20}$, -S(O)$_{0-2}R^{21}$, -O(CH_2)$_{1-10}$-COOR^{19}, -O(CH_2)$_{1-10}$CON$R^{19}R^{20}$, -(C_1-C_6alkylén)-COOR^{19}, -CH=CH-COOR^{19}, -CF_3, -CN, -NO_2 a halogén;

Ar^1 môže taktiež byť pyridyl, izoxazolyl, furanyl, pyrolyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo pyridazinyl;

R^{19} a R^{20} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, aryl a arylom substituovaný(C_1C_6)alkyl;

R^{21} je (C_1-C_6)alkyl, aryl alebo R^{24}-substituovaný aryl;

R^{22} je H, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, -C(O)R^{19} alebo -COOR^{19};

R^{23} a R^{24} sú nezávisle 1 až 3 skupiny nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -COOH, -NO_2, -N$R^{19}R^{20}$, -OH a halogén; a

R^{25} je H, -OH alebo (C_1-C_6)alkoxy.

Ar^2 je výhodne fenyl alebo R^{11}-fenyl, najmä (4-R^{11})-substituovaný fenyl.

Výhodnými definíciami R^{11} sú nižšia alkoxyskupina, najmä metoxyskupina, a halogén, najmä fluór.

Ar^1 je výhodne fenyl alebo R^{10}-substituovaný fenyl, najmä (4-R^{10})-substituovaný fenyl. Výhodnou definíciou R^{10} je halogén, najmä fluór.

Výhodne je Q nižšia alkylová alebo určená spiroskupina, kde výhodne R^{13} a R^{14} sú každý etylén a

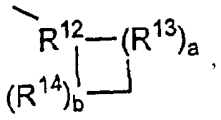
R^{12} je -CH- alebo -C(OH)-.

Výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je preto taká zlúčenina, kde R^1 je určené, a v ktorej zostávajúce premenné majú nasledovný význam:

Ar^1 je fenyl alebo R^{10}-substituovaný fenyl, kde R^{10} je halogén;

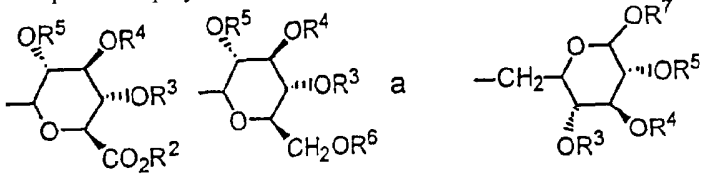
Ar^2 je fenyl alebo R^{11}-fenyl, kde R^{11} sú 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej C_1-C_6alkoxy a halogén;

Q je nižší alkyl (t. j. C-1 až C-2), Q=C-2 je výhodnejšie, alebo Q s uhlíkom v polohe 3 azetidinónového kruhu tvorí skupinu



kde výhodne R^{13} a R^{14} sú každé etylén a a a b sú každý celé číslo 1, a kde R^{12} je -CH- alebo -C(OH)-.

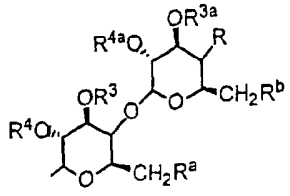
Výhodné premenné pre R^1 skupiny všeobecného vzorca



sú nasledovné:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl.

Výhodné premenné pre skupinu R^1 všeobecného vzorca



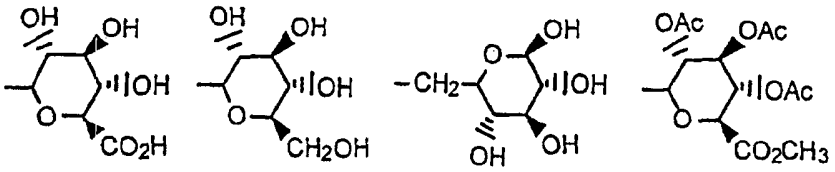
sú nasledovné:

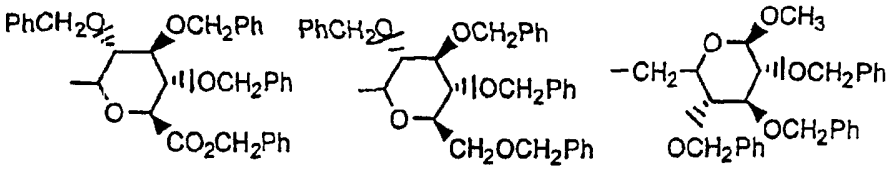
R^3, R^{3a}, R^4 a R^{4a} sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl;

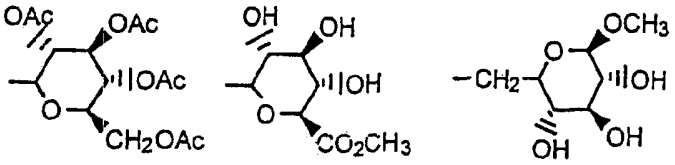
R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, $-NH_2$, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30}, kde W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR^{31}-, R^{31} je H a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, T, T-(C_1-C_6)-alkyl alebo T, alebo T-(C_1-C_6)alkyl, kde T je substituované jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)-alkylovými skupinami.

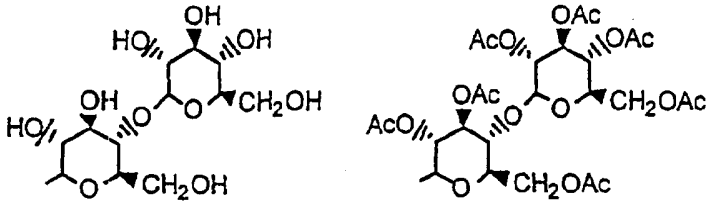
Výhodnými R^{30} substituentmi sú 2-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2-metylfenyl, 2-tienylmetyl, 2-metoxykarbonyletyl, tiazol-2-yl-metyl, 2-furyl, 2-metoxykarbonylbutyl a fenyl. Výhodné kombinácie R, R^a a R^b sú nasledovné: (1) R, R^a a R^b sú nezávisle -OH alebo -O-C(O)NH-R^{30}, najmä kde R^a je -OH a R a R^b sú -O-C(O)-NH-R^{30} a R^{30} je vybrané z určených výhodných substituentov, alebo kde R a R^a sú -OH a R^b je -O-C(O)-NH-R^{30}, kde R^{30} je 2-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 2,6-dichlórfenyl; (2) R^a je -OH, halogén, azido alebo (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, R^b je H, halogén, azido alebo (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)-alkoxy, a R je -O-C(O)-NH-R^{30}, najmä zlúčeniny, kde R^a je -OH, R^b je H a R^{30} je 2-fluórfenyl; (3) R, R^a a R^b sú nezávisle -OH alebo -O-C(O)-R^{30} a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, T alebo T substituovaný jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)alkylskupinami, najmä zlúčeniny, kde R je -OH a R^a a R^b sú -O-C(O)-R^{30}, kde R^{30} je 2-furyl; a (4) R, R^a a R^b sú nezávisle -OH alebo halogén. Tromi ďalšími skupinami výhodných zlúčenín sú tie, v ktorých $C^{1'}$ anomerická oxyskupina je beta, v ktorých $C^{2'}$ anomerická oxyskupina je beta, a v ktorých R skupina je alfa.

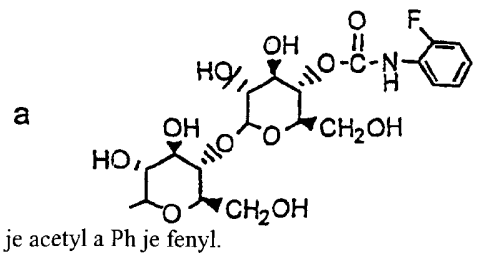
R^1 je výhodne vybrané zo:







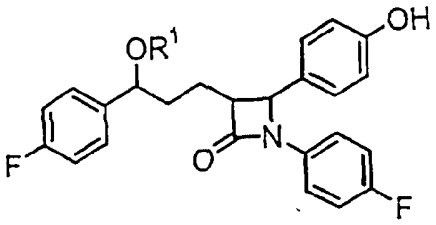




a

kde Ac je acetyl a Ph je fenyl.

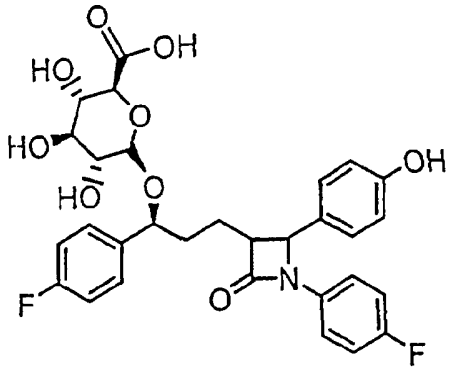
Výhodnou zlúčeninou podľa predkladaného vynálezu je teda zlúčenina všeobecného vzorca (II)



(II),

kde R^1 je určené.

Ešte výhodnejšou zlúčeninou je zlúčenina vzorca (III)



(III).

Tento vynález sa taktiež vzťahuje na použitie cukrom-substituovaných 2-azetidinónov, najmä na použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu ateroskleródy alebo na zníženie hladín plazmového cholesterolu, ktoré zahrnuje podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) cicavcovi, ktorý potrebuje takúto liečbu, prevenciu alebo zníženie hladín plazmového cholesterolu.

Ďalej sa predkladaný vynález týka farmaceutického prostriedku obsahujúceho cukrom-substituovaný 2--azetidinón, najmä ten všeobecného vzorca (I) a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predkladaný vynález sa taktiež týka spôsobu zníženia hladín pečeňového cholesterolového esteru, spôsobu zníženia hladín plazmového cholesterolu a spôsobu liečenia a prevencie ateroskleródy, ktorý zahrnuje podanie účinného množstva kombinácie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu podľa predkladaného vynálezu, najmä všeobecného vzorca (I) a inhibítora cholesterolovej biosyntézy cicavcovi, ktorý potrebuje takúto liečbu. To znamená, že predkladaný vynález sa vzťahuje na použitie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu v kombinácii s inhibítorom cholesterolovej biosyntézy (a podobne, použitie inhibítora cholesterolovej biosyntézy v kombinácii s cukrom-substituovaným 2-azetidinónom) na liečenie alebo prevenciu ateroskleródy alebo na zníženie hladín plazmového cholesterolu.

Ďalej sa predkladaný vynález vzťahuje na farmaceutický prostriedok obsahujúci účinné množstvo kombinácie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu a inhibítora cholesterolovej biosyntézy a farmaceuticky prijateľného nosiča. V konečnom aspekte sa predkladaný vynález vzťahuje na kit obsahujúci v jednej nádobke účinné množstvo cukrom-substituovaného 2-azetidinónu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v oddelenej nádobke obsahuje účinné množstvo inhibítora cholesterolovej biosyntézy vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

Tu použitý výraz „alkyl" alebo „nižší alkyl" znamená priamy alebo rozvetvený alkylový reťazec s 1 až 6 uhlíkovými atómami a „alkoxy" podobne znamená alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami.

„Alkenyl" znamená priamy alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, ktorý má v reťazci jednu alebo viacero dvojitých väzieb, pričom tieto väzby sú konjugované alebo nekonjugované. Podobne, výraz „alkinyl" znamená priamy alebo rozvetvený uhlíkový reťazec, ktorý má v reťazci jednu alebo viacero trojitých väzieb. Keď alkylový, alkenylový alebo alkinylový reťazec pripojí dve ďalšie premenné a teda reťazec bude preto dvojväzbový, použijú sa pre ne výrazy ako alkylén, alkenylén a alkinylén.

„Cykloalkyl" znamená nasýtený uhlíkový kruh obsahujúci 3 až 6 uhlíkových atómov, zatiaľ čo „cykloalkylén" sa vzťahuje na zodpovedajúci dvojväzbový kruh, kde miesta pripojenia k iným skupinám zahrnujú všetky polohové izoméry.

„Halogén" znamená radikály fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

„Aryl" znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl alebo indanyl.

„Fenylén" znamená dvojväzbovú fenylovú skupinu, zahrnujúcu *orto*, *meta* a *para*-substitúciu.

„Aminokyselina" znamená prirodzené alebo syntetizované aminokyseliny a zahrnuje, ale nie je limitovaná iba na alanín, arginín, asparagín, kyselinu asparágovú, cysteín, glycín, leucín, serín a valín.

R^{24}-benzyl a R^{24}-benzyloxy znamenajú benzylový a benzyloxylový radikál, ktorý je substituovaný na fenylovom kruhu.

Uvedené vyjadrenia, kde napríklad R^{19}, R^{20} a R^{25} sú, ako sa uvádza, nezávisle vybrané zo skupiny substituentov, znamenajú, že R^{19}, R^{20} a R^{25} sú nezávisle vybrané, ale taktiež, že keď sa premenná R^{19}, R^{20} alebo R^{25} vyskytne v molekule viac ako raz, takýto výskyt je nezávisle vybraný (napr., ak R^{10} je $-OR^{19}$, kde R^{19} je vodík, R^{11} môže byť $-OR^{19}$, kde R^{19} je nižší alkyl). Odborníci v danej oblasti techniky rozpoznajú, že veľkosť a charakter substituenta(ov) bude ovplyvňovať počet substituentov, ktoré môžu byť prítomné.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú minimálne jeden asymetrický uhlíkový atóm, a preto všetky izoméry, vrátane diastereoizomérov a rotačných izomérov, sú súčasťou tohto vynálezu. Predkladaný vynález zahrnuje α a β stereoizoméry v opticky čistej forme a v prímesi, vrátane racemických zmesí. Izoméry sa môžu pripraviť použitím bežných techník, buď reagovaním opticky čistých alebo opticky obohatených východiskových látok, alebo oddelením izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Zlúčeniny podľa vynálezu s aminoskupinou môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné soli s organickými alebo anorganickými kyselinami. Príkladmi vhodných organických a anorganických kyselín na tvorbu solí sú kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citrónová, šťaveľová, malónová, salicylová, jablčná, fumarová, jantárová, askorbová, maleínová, metánsulfónová a iné organické a anorganické karboxylové kyseliny dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky. Soľ sa pripraví prostredníctvom reakcie voľnej bázovej formy s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny, čím sa vytvorí soľ. Voľná bázová forma sa môže znova získať pôsobením vhodného zriedeného vodného roztoku zásady, akým je napríklad zriedený vodný hydrogenuhličitan sodný, na soľ. Voľná bázová forma sa máličko líši od svojej príslušnej formy soli v určitých fyzikálnych vlastnostiach, akými sú napríklad rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale pre potreby predkladaného vynálezu je soľ inak ale ekvivalentnou k svojim príslušným voľným bázovým formám.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú kyslé (napr. tie zlúčeniny, ktoré majú karboxylovú skupinu). Tieto zlúčeniny tvoria farmaceuticky prijateľné soli s organickými a anorganickými bázami. Príkladmi takýchto solí sú sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlaté a strieborné soli. Taktiež sú zahrnuté soli vytvorené s farmaceuticky prijateľnými amínmi, akými sú napríklad amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, *N*-metylglukamín a im podobné.

Inhibítory cholesterolovej biosyntézy na použitie v kombinácii so zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu zahrnujú HMG CoA reduktázové inhibítory, akými sú napríklad lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, NK-104 (itavastatín) a ZD4522; HMG CoA syntetázové inhibítory, napríklad L-659,699 ((*E,E*-11-[3'R-(hydroxymetyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimetyl-2,4-undekadiénová kyselina); inhibítory syntézy skvalénu, napríklad skvalestatín 1; a inhibítory epoxidázy skvalénu, napríklad NB-598 (hydrochlorid (E)-*N*-etyl-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-3-[(3,3'-bitiofén-5-yl)metoxy]benzén-metánamínu). Výhodnými HMG CoA reduktázovými inhibítormi sú lovastatín, pravastatín, fluvastatín, atorvastatín a simvastatín. Najvýhodnejším HMG CoA reduktázovým inhibítorom je simvastatín.

Cholesterol znižujúce 2-azetidinónové časti zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa môžu pripraviť pomocou známych spôsobov.

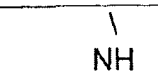
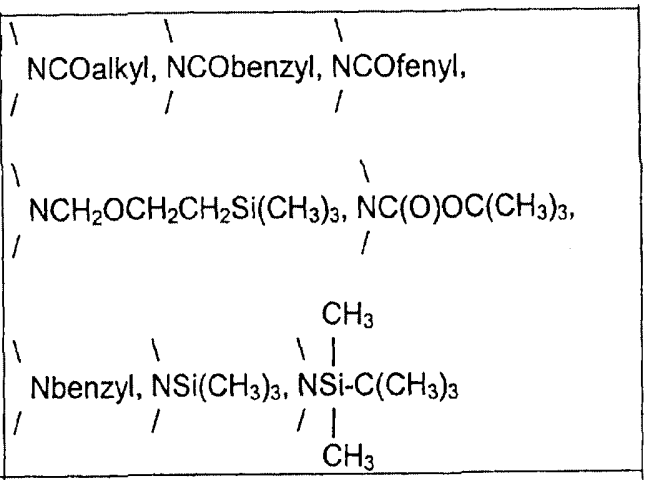
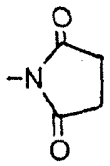
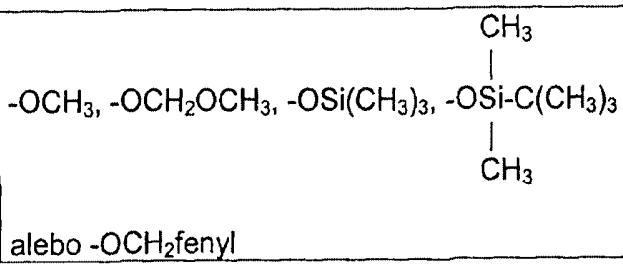
Cukry a ich deriváty, ako sú určené prostredníctvom určených R^1 substituentov , sú známe v danej oblasti techniky, alebo sa jednoducho pripravia známymi spôsobmi.

Opísané reakcie výhodne vyžadujú také deriváty cukrov, kde sú nereaktívne hydroxyskupiny chránené vhodnými ochrannými skupinami, ako je uvedené pre R^2, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5 a R^7, inými ako vodík, výhodne nižším alkylom, acetylom alebo benzylom, pričom tieto skupiny sa môžu odstrániť po reakcii na poskytnutie konjugátu cukru. Keď bočné reťazce v polohe 1- a 4- 2-azetidinónu obsahujú substituentové skupiny, ktoré sú za daných použitých podmienok reaktívne, vtedy sú takéto reaktívne skupiny chránené prostredníctvom vhodných ochranných skupín pred uskutočnením reakcie s cukrom alebo jeho derivátom, a ochranné skupiny sa následne odstránia. V závislosti od povahy ochranných skupín sa môžu ochranné skupiny na cukrovej časti a v polohe 1- a 4-bočného reťazca azetidinónu odstrániť následne alebo súčasne.

Reaktívne skupiny nezúčastňujúce sa v uvedených procesoch môžu byť ochránené počas reakcií bežnými ochrannými skupinami, ktoré môžu byť odstránené pomocou štandardných spôsobov po reakcii. Nasledujúca tabuľka 1 uvádza niektoré typické ochranné skupiny.

Tabuľka 1

Skupina, ktorá sa má chrániť	Skupina, ktorá sa má chrániť a ochranná skupina
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOfenyl

	
-NH_2	
-OH	

V porovnaní s 2-azetidinónovými látkami znižujúcimi cholesterol, ktoré nie sú cukrom-substituované, majú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu niekoľko farmakologických a fyzikálnych výhod. Zlúčeniny sa vstrebávajú nižšou rýchlosťou, poskytujú nižšie plazmové hladiny a vyššie hladiny v črevách. Predchádzajúce testovanie naznačilo, že črevo je pravdepodobným miestom účinku 2-azetidinónových zlúčenín, ktorým chýbal cukrový substituent. Pozri van Heek, M. a ďalší, „In vivo mechanism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor (SCH 58235) through the Identification of the active metabolites of SCH 48461", J. Pharmacol Exp. Ther., 283 (1997), str. 157 - 163, a van Heek M. a ďalší „Comparison of the activity and deposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, and its glucuronide", Br. J. Pharmacol., 129, (2001), str. 1748 - 1754. Bezprostredne nárokované zlúčeniny, ktoré sa vylúčia v žlči, poskytujú účinnú dodávku zlúčeniny na požadované miesto, zatiaľ čo sa minimalizuje celkové vystavenie, čím sa znížia možné problémy s toxicitou.

Okrem aspektu týkajúceho sa zlúčeniny, sa predkladaný vynález taktiež vzťahuje na spôsob zníženia hladín plazmového cholesterolu, pričom uvedený spôsob zahrnuje podanie hypocholesterolemicky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu cicavcovi, ktorý takúto liečbu potrebuje. Zlúčenina sa výhodne podáva vo farmaceuticky prijateľnom nosiči, vhodnom na orálne podanie.

Predkladaný vynález sa taktiež vzťahuje na farmaceutický prostriedok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa predkladaného vynálezu a farmaceuticky prijateľný nosič. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu podávať v akejkoľvek bežnej perorálnej dávkovej forme, akou sú napríklad kapsuly, tablety, prášky, kapsuly, suspenzie alebo roztoky. Zmesi a farmaceutické prostriedky sa môžu pripraviť s použitím bežných farmaceuticky prijateľných excipientov a prísad a bežných spôsobov. Takéto farmaceuticky prijateľné excipienty a prísady zahrnujú netoxické vzájomne sa znášajúce plnivá, spojivá, dezintegranty, tlmivé roztoky, konzervačné látky, antioxidanty, mazivá, príchute, zahusťovadlá, farbivá, emulzifikátory a im podobné.

Účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je v rozsahu od približne 0,001 do približne 30 mg/kg telesnej hmotnosti na deň, výhodne približne 0,001 až približne 1 mg/kg v jednotlivých alebo delených dávkach. Pre priemernú telesnú hmotnosť 70 kg je teda účinné množstvo od približne 0,1 do približne 100 mg liečiva na deň, podaného v jedinej dávke alebo v 2 až 4 delených dávkach. Ale presná dávka sa určí ošetrujúcim lekárom a závisí od účinnosti podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti, stavu a odozvy pacienta.

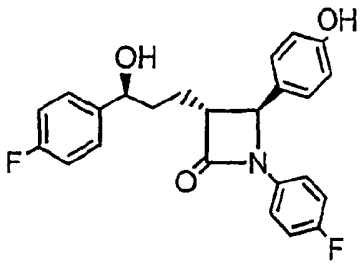
Pre kombinácie podľa vynálezu, kedy sú substituované azetidinóny podávané v kombinácii s inhibítorom cholesterolovej biosyntézy, je typická denná dávka inhibítora cholesterolovej biosyntézy 0,1 až 80 mg/kg hmotnosti cicavca na deň, podaná v jednotlivých alebo delených dávkach, zvyčajne raz alebo trikrát za deň: napríklad, pre HMG CoA reduktázové inhibítory sa podáva približne 10 až približne 40 mg na dávku 1 až 2-krát za deň, čo dáva celkovú dennú dávku približne 10 až 80 mg na deň, a pre iné inhibítory cholesterolovej biosyntézy sa podáva približne 1 až 1 000 mg na dávku 1 až 2 krát denne, čo dáva celkovú dennú dávku od približne 1 mg do približne 2 g na deň. Presná dávka ktorejkoľvek zložky kombinácie, ktorá sa má podávať, sa určí ošetrujúcim lekárom a závisí od účinnosti podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti, stavu a odozvy pacienta.

Keď sa zložky kombinácie podávajú oddelene, počet dávok každej podávanej zložky na deň nemusí byť nevyhnutne rovnaký, napr. jedna zložka môže mať dlhšie trvanie účinku, a preto je potrebné, aby bola podávaná menej často.

Keďže sa predkladaný vynález vzťahuje na zníženie hladín plazmového cholesterolu prostredníctvom liečenia pomocou kombinácie účinných zložiek, pričom uvedené účinné zložky môžu byť podávané oddelene, predkladaný vynález sa taktiež vzťahuje na kombinovanie oddelených farmaceutických prostriedkov vo forme kitu. To znamená, že tam, kde sa kombinujú dve oddelené jednotky: farmaceutický prostriedok s inhibítorom cholesterolovej biosyntézy a farmaceutický prostriedok s inhibítorom vstrebávania cukrom-substituovaného 2-azetidinónu, vtedy sa tým myslí kit. Kit bude výhodne zhrnovať pokyny týkajúce sa podania jednotlivých zložiek. Forma kitu je obzvlášť výhodná vtedy, keď sa musia jednotlivé zložky podávať v rozličných dávkových formách (napr. orálne a parenterálne) alebo sa podávajú v rozličných dávkových intervaloch.

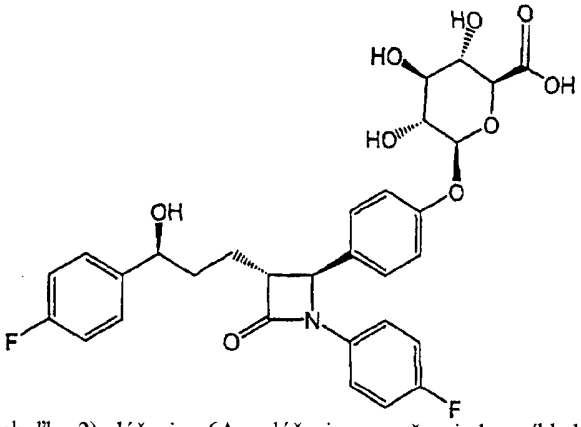
Zistilo sa, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu znižujú hladiny plazmových lipidov a hladiny črevných cholesterolových esterov. Zistilo sa, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu inhibujú črevné vstrebávanie cholesterolu a významne znižujú tvorbu cholesterylesterov v pečeni zvieracích modelov. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú teda na základe svojej schopnosti inhibovať esterifikáciu a/alebo črevné vstrebávanie cholesterolu, hypocholesterolemickými látkami; ktoré sú užitočné na liečenie a prevenciu aterosklerózy u cicavcov, najmä u ľudí.

Zlúčenina 6A a zlúčenina označená ako príklad 1, uvedené v US patentoch číslo 5 767 115 a 5 756 470, názorne dokazujú svoje farmakologické účinky ako hypocholesterolemické látky.



(6A)

6A



(Príklad 1)

In vivo účinok (pozri tabuľku 2) zlúčeniny 6A a zlúčeniny označenej ako príklad 1 sa môže stanoviť nasledujúcim spôsobom.

In vivo skúška hypolipidemických látok použitím hyperlipidemického škrečka

Škrečky sa rozdelili do skupín po šiestich a počas siedmich dní sa im podávala strava s riadeným obsahom cholesterolu (Purina strava #5001 obsahujúca 0,5 % cholesterolu). Spotreba stravy sa sledovala, aby sa stanovilo vystavenie zvieraťa cholesterolu zo stravy v prítomnosti testovaných zlúčenín. Zvieratám sa dáv-

kovala testované zlúčenina raz denne so začiatkom zhodným so začatím diéty. Dávkovalo sa 0,2 ml samotného kukuričného oleja (kontrolná skupina) alebo roztoku (alebo suspenzie) testovanej zlúčeniny v kukuričnom oleji perorálne sondou do žalúdka. Všetky zvieratá zoslabli alebo boli v slabej fyzickej kondícii eutanizované. Po siedmich dňoch boli zvieratá anestetizované prostredníctvom vnútrosvalovej injekcie ketamínu a boli usmrtené dekapitáciou. Krv sa zozbierala do Vacutainer™ tubičiek obsahujúcich EDTA na analýzu celkového plazmového cholesterolu a na analýzu triglyceridu a pečeň sa oddelila na analýzu voľného a esterifikovaného cholesterolového a triglyceridového tkaniva. Údaje predstavujú percento redukcie plazmového cholesterolu a pečeňových cholesterolových esterov proti kontrolným hladinám.

Údaje predstavujú percentuálnu zmenu (t. j. percento redukcie plazmového cholesterolu a pečeňových cholesterolových esterov) proti kontrole, a preto negatívne čísla znamenajú pozitívny účinok, t. j. znižovanie cholesterolu. Výsledky skúšky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

	% redukcie plazmového cholesterolu	% redukcie cholesterolových esterov	Dávka mg/kg
Zlúčenina príklad 1	-58	-95	3
Zlúčenina 6A	-59	-95	1

Opísaný príklad 3 demonštruje, že obidve zlúčeniny, teda aj zlúčenina vzorca (III) a aj zlúčenina označená ako príklad 1, poskytujú zlúčeninu 6A (všetko je určené tu skôr), po hydrolýze s β-glukuronidázou. Príklady 1 a 2 potvrdzujú, že zlúčenina 6A poskytuje zlúčeninu označenú ako príklad 1 a aj zlúčeninu vzorca (III), po inkubácii zlúčeniny 6A s mikrozómami GI traktu alebo s UGT2B7. Keďže, ako sa ukázalo, aj zlúčenina 6A a aj zlúčenina označená ako príklad 1 majú farmakologický účinok (tabuľka 2), očakáva sa, že zlúčeniny vzorcov (I), (II) a (III) podľa predkladaného vynálezu majú podobný farmakologický účinok.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Inkubácie zlúčeniny 6A s nahromadenými ľudskými pečeňovými mikrozómami (n = 10) obohatenými o kyselinu uridín-5'-difosfát-glukurónovú (UDPGA) poskytli jeden glukuronid zlúčeniny 6A (retenčný čas ~ 7 minút) zhodný so zlúčeninou označenou ako príklad 1 (fenolový glukuronid). Ale inkubácie zlúčeniny 6A s nahromadenými (n = 4) a dvomi jednotlivými ľudskými lačníkovými mikrozómami obohatenými o UDPGA poskytli dva odlišné glukuronidy zlúčeniny 6A (retenčné časy ~ 7 a ~ 9 minút) zhodné so zlúčeninou označenou ako príklad 1 (fenolový glukuronid) a so zlúčeninou vzorca (III) (benzylový glukuronid). LC/MS analýza ukázala, že obidva píky majú pomer m/z 584.

Príklad 2

Zlúčenina 6A bola inkubovaná s komerčne dostupnými 9 rekombinantnými cDNA exprimovanými UDP-glukuronosyltransferázami (UGT superzómy) v prítomnosti UDPGA (tabuľka 3). Superzómy UGT1A1 a UGT1A3 poskytli výlučne zlúčeninu označenú ako príklad 1. Inkubácie so UGT2B7 superzómami poskytli výhradne zlúčeninu vzorca (III) súčasne s malým množstvom zlúčeniny označenej ako príklad 1.

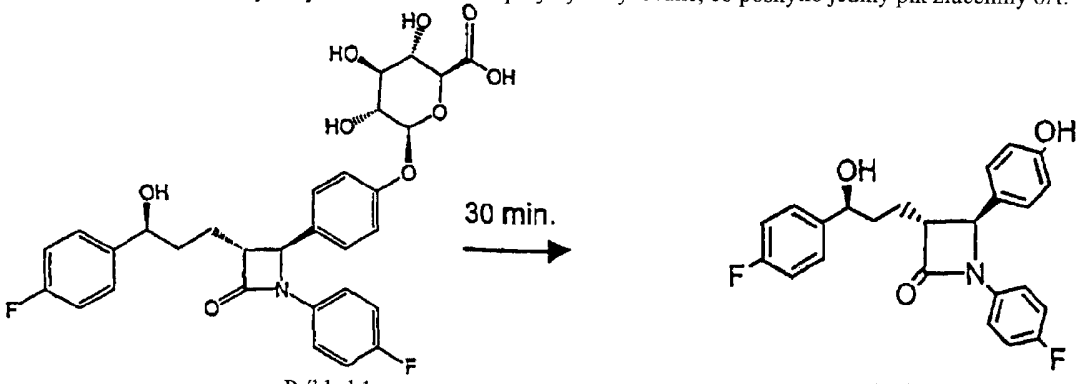
Tabuľka 3

Skríning UGT izozýmov a tvorba glukuronidov zlúčeniny 6A so 100 μM zlúčeniny 6A

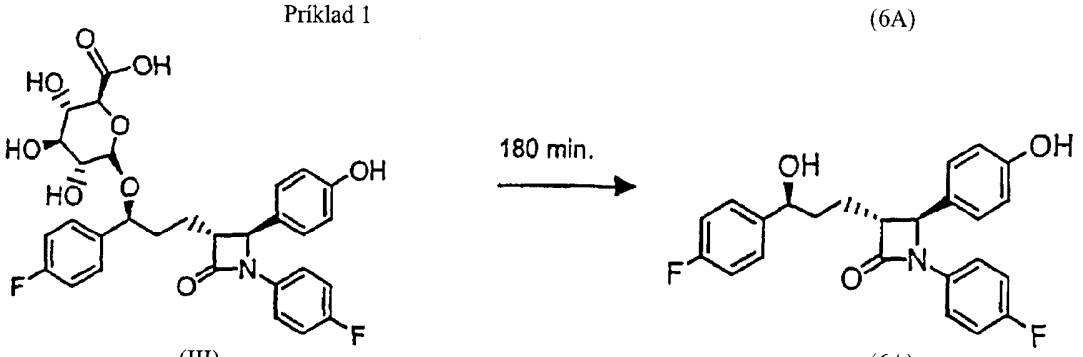
Ľudské UGT superzómy + UDPGA	% konverzie na zlúčeninu označenú ako príklad 1	% konverzie na zlúčeninu vzorca (III)
UGT1A1	79,50	0
UGT1A3	73,40	0
UGT1A4	0	0,78
UGT1A6	0	0
UGT1A7	0	0
UGT1A9	0,30	0,50
UGT1A10	0	0
UGT2B7	0,50	6,16
UGT2B15	6,06	0
hmyzia kontrola	0	0

Príklad 3

β-Glukuronidázová hydrolýza zmesi zlúčeniny označenej ako príklad 1 a zlúčeniny vzorca (III) (benzylové glukuronidy zlúčeniny 6A) získanej z lačníkových mikrozómov (5, 10, 20, 30 a 180 minút, tabuľka 4) ukazuje, že zlúčenina označená ako príklad 1 bola hydrolyzovaná väčšou rýchlosťou ako zlúčenina vzorca (III). Po 18-hodinovom hydrolyzovaní boli obidva píky hydrolyzované, čo poskytlo jediný pík zlúčeniny 6A.



Príklad 1 (6A)



(III) (6A)

Tabuľka 4

Hydrolýza s β-glukuronidázou po 2-hodinovej inkubácii mikrozómov ľudského lačníka s 50 μM zlúčeniny 6A obohatenej o UDPGA

Čas hydrolýzy	% zlúčeniny označenej ako príklad 1 (fenolový glukuronid)	% zlúčeniny vzorca (III) (benzylový glukuronid)	% zlúčeniny 6A
Žiadna hydrolýza	31,68	32,14	32,06
5 minút	2,23	19,30	68,10
10 minút	1,04	18,58	61,88
20 minút	0,77	15,12	66,02
30 minút	0	11,22	80,14
180 minút	0	6,5	84,67
Kontrola: 180 minút, žiadne mikrozómy, žiaden UDPGA			72,92

Zvýšenie produkcie a štruktúrna identifikácia zlúčeniny vzorca (III)

Zvýšenie výroby a extrakcia zlúčeniny vzorca (III)

Zvýšenie produkcie zlúčeniny vzorca (III) sa uskutočnilo použitím 1,23 mg (0,05 mM) látky ^{14}C-SCH 58235 a 60 mg proteínu cDNA exprimovaných rekombinantných ľudských GT2B7 superzómov obohatených o UDPGA (2 mM) v 60 ml Tris tlmivého roztoku, pH 7,4. Inkubácia sa uskutočnila pri teplote 37 °C v priebehu 2 hodín a potom zmes podrobila extrakcii na tuhej fáze (SPE). Metanolová elúcia z SPE sa vysušila a zlúčenina vzorca (III) sa ďalej čistila opísaným spôsobom.

Izolácia zlúčeniny vzorca (III) pre LC/NMR analýzu

Zlúčenina vzorca (III) sa izolovala použitím preparatívnej HPLC so zberom frakcií. Vysušený zvyšok zo SPE metanolovej elúcie sa znova rozpustil v cca 3 ml CH_3OH a na účely odstránenia tuhého precipitátu sa centrifugoval (16 000 g). Metanol sa odparil a zvyšok sa znova rozpustil v približne 2 ml zmesi CH_3OH a DMSO (v objemovom pomere 20 : 80). Preparatívny HPLC stĺpec (Inertsil C8, 250x20 mm) poskytol re-

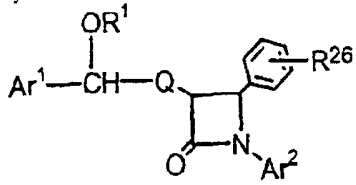
tenčný čas približne 15,0 a 20,6 minút pre zlúčeninu označenú ako príklad 1 a zlúčeninu vzorca (III). Zlúčenina vzorca (III) sa izolovala použitím 200 µl injekcií (celkom 10) na preparatívnom stĺpci, zbierajúcom 0,5 minútové frakcie. Zlúčenina vzorca (III) sa eluovala vo frakciách označených číslom 37 (18,5 min.) až 44 (22,0 min.) pre každú injekciu. Tieto frakcie získané v rámci pozorovaného retenčného času pre zlúčeninu vzorca (III) sa analyzovali pomocou LC-MS/MS. Frakcie (18,5 až 22 min.) sa spojili a vysušili.

Stanovenie štruktúry zlúčeniny vzorca (III) prostredníctvom LC/NMR

LC-NMR sa uskutočnila použitím mobilných fáz obsahujúcich 20 mM amóniumacetátu-d_3 (pH 7,0) a acetonitril. HPLC gradient bol 30 % acetonitrilu počas 10 minút a potom sa zvýšil na 40 % počas 20 minút. Metabolit sa eluoval pri približne 10 minúte. LC-NMR sa uskutočnila v stop-tok móde pri vrchole píku metabolitu. 1D protón a 2D protón-protón korelačné spektrum sa zaznamenalo na Varian 600 MHz NMR spektrometri pri teplote 20 °C. Zodpovedajúce NMR dáta sa získali na syntetických štandardoch zlúčeniny 6A a zlúčeniny označenej ako príklad 1 (fenolový glukuronid zlúčeniny 6A). Na základe NMR dát vzorky a ich porovnaním s dátami zo štandardov sa urobili protónové určenia pre tento metabolit (MW 585). Štruktúra tohto metabolitu bola identifikovaná ako patriaca benzylovému glukuronidu zlúčeniny 6A (zlúčenina vzorca (III)).

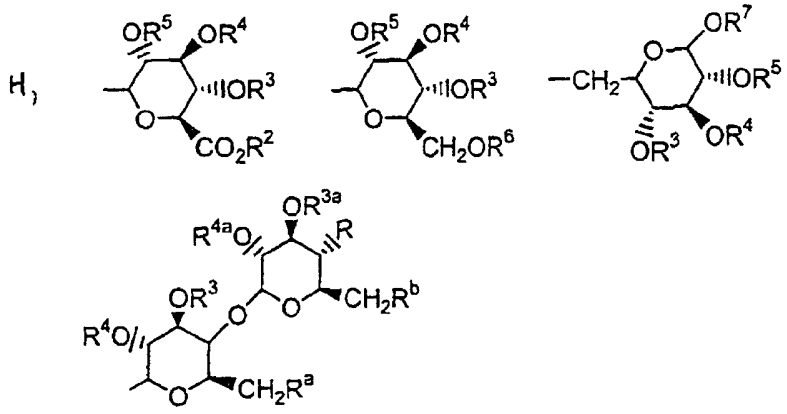
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Cukrom-substituované 2-azetidinóny všeobecného vzorca



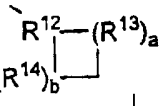
(I)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde
R^{26} je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:
a) OH;
b) OCH_3;
c) fluór a
d) chlór;
R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:



-SO_3H; prirodzené alebo syntetické aminokyseliny;
R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, -NH_2, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30};
W je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej -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 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, aryl a aryl-(C_1-C_6)alkyl;
R^3, R^4, R^5, R^7, R^{3a} a R^{4a} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)-alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, -C(O)(C_1-C_6)alkyl a -C(O)aryl;
R^{30} je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej R^{32}-substituovaný T, R^{32}-substituovaný-T-(C_1-C_6)alkyl, R^{32}-substituovaný-(C_2-C_4)alkenyl, R^{32}-substituovaný-(C_1-C_6)alkyl, R^{32}-substituovaný-(C_3-C_7)cykloalkyl a R^{32}-substituovaný-(C_3-C_7)cykloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

R^{31} je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H a (C_1-C_4)alkyl;
T je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, benzotiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl;
R^{32} je nezávisle vybrané z 1 až 3 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahrnujúcej H, halogén, (C_1-C_4)alkyl, -OH, fenoxy, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4)alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C_1-C_4)alkylsulfanyl, (C_1-C_4)alkylsulfinyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -C(O)(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy a pyrolidinylkarbonyl; alebo R^{32} je kovalentná väzba a R^{31}, dusík, ku ktorému je pripojená a R^{32} tvorí pyrolidinylovú, piperidinylovú, *N*-metylpiperazinylovú, indolínylovú alebo morfolinylovú skupinu, alebo (C_1-C_4)alkoxykarbonylom substituovanú pyrolidinylovú, piperidinylovú, *N*-metylpiperazinylovú, indolinylovú alebo morfolinylovú skupinu;
Ar^1 je aryl alebo R^{10}-substituovaný aryl;
Ar^2 je aryl alebo R^{11}-substituovaný aryl;
Q je $-(CH_2)_q-$, kde q je celé číslo 2 až 6, alebo s uhlíkom azetidinónu v polohe 3 kruhu tvorí spiroskupinu



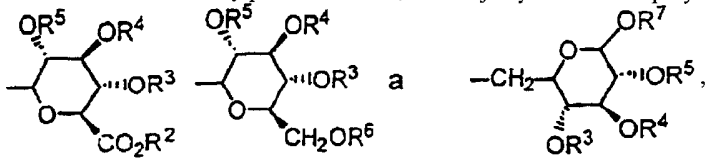
R^{12} je -CH-, -C(C_1-C_6)alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C_6H_4-R^{23})-, -N-, alebo $-{}^{+}NO^{-}$;

R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej $-CH_2-$, -CH(C_1-C_6alkyl)-, -C(di-(C_1-C_6)alkyl, -CH=CH- a -C(C_1-C_6alkyl)=CH-, alebo R^{12} spoločne so susediacou skupinou R^{13}, alebo R^{12} spoločne so susediacou skupinou R^{14} tvoria -CH=CH- alebo -CH=C(C_1-C_6alkyl)-skupinu;
a a b sú nezávisle celé číslo 0, 1, 2 alebo 3, pod podmienkou, že nie sú obe nula; pod podmienkou, že keď R^{13} je -CH=CH- alebo -C(C_1-C_6alkyl)=CH-, a je 1; pod podmienkou, že keď R^{14} je -CH=CH- alebo -C(C_1-C_6alkyl)=CH-, b je 1; pod podmienkou, že keď a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo odlišné; a pod podmienkou, že keď b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo odlišné;
R^{10} a R^{11} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej -(C_1-C_6)alkyl, $-OR^{19}$, -O(CO)R^{19}, -O(CO)OR^{21}, -O(CH_2)$_{1-5}OR^{19}$, -O(CO)$NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, -NR^{19}(CO)R^{20}, -NR^{19}(CO)OR^{21}, -NR^{19}(CO)$NR^{20}R^{25}$, -$NR^{19}SO_2R^{21}$, -$COOR^{19}$, -$CONR^{19}R^{20}$, -COR^{19}, -$SO_2NR^{19}R^{20}$, -S(O)$_{0-2}R^{21}$, -O(CH_2)$_{1-10}$-$COOR^{19}$, -O(CH_2)$_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, -(C_1-C_6alkylén)-$COOR^{19}$, -CH=CH-$COOR^{19}$, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$ a halogén;
Ar^1 môže taktiež byť pyridyl, izoxazolyl, furanyl, pyrolyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo pyridazinyl;
R^{19} a R^{20} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, aryl a arylom substituovaný(C_1-C_6)alkyl;
R^{21} je (C_1-C_6)alkyl, aryl alebo R^{24}-substituovaný aryl;
R^{22} je H, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, -C(O)R^{19} alebo -$COOR^{19}$;
R^{23} a R^{24} sú nezávisle 1 až 3 skupiny nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -COOH, $-NO_2$, -$NR^{19}R^{20}$, -OH a halogén; a
R^{25} je H, -OH alebo (C_1-C_6)alkoxy.

2. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1, kde Ar^1 je fenyl alebo R^{10}-substituovaný fenyl a Ar^2 je fenyl alebo R^{11}-fenyl.

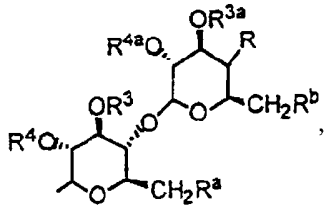
3. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 2, kde R^{10} je halogén a R^{11} je nižšia alkoxyskupina alebo halogén.

4. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1, kde R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:



kde:
R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl.

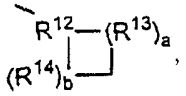
5. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1, kde R^1 je skupina vzorca



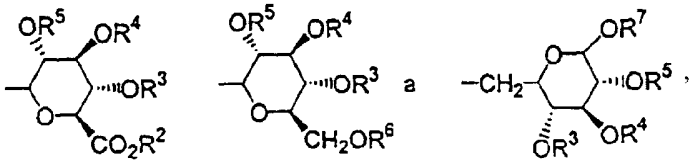
kde
R^3, R^{3a}, R^4 a R^{4a} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl;
R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, -NH_2, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30}, kde W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR^{31}-, R^{31} je H a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, T, T-(C_1-C_6)-alkyl alebo T, alebo T-(C_1-C_6)alkyl, kde T je substituované jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)alkylskupinami.

6. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 5, kde R^{30} je 2-fluórfenyl, 2,4-difluórfenyl, 2-metylfenyl, 2-tienylmetyl, 2-metoxykarbonyletyl, tiazol-2-ylmetyl, 2-metoxykarbonylbutyl alebo fenyl, alebo W je -O-C(O)- a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, T alebo T substituované jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)alkylovými skupinami.

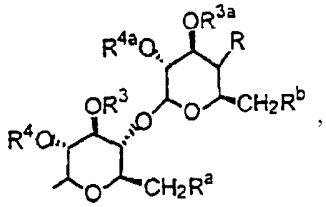
7. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1, kde:
Ar^1 je fenyl alebo R^{10}-substituovaný fenyl;
Ar^2 je fenyl alebo R^{11}-fenyl;
R^{10} je halogén;
R^{11} je nižšia alkoxyskupina alebo halogén;
Q je -$(CH_2)_q$-, kde q je celé číslo 2 až 6, alebo Q s uhlíkom v polohe 3 azetidinónového kruhu tvorí skupinu



kde R^{13} a R^{14} sú každé etylén a a a b sú každý celé číslo 1, a kde R^{12} je -CH- alebo -C(OH)-;
R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

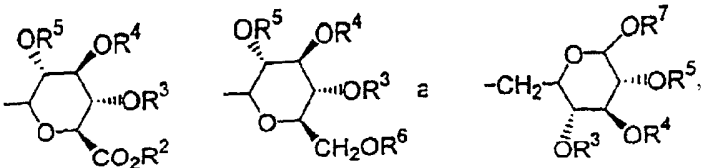


kde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)-alkyl, benzyl a acetyl;
alebo R^1 je



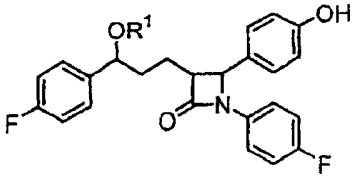
kde R^3, R^{3a}, R^4 a R^{4a} sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl; a R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, -NH_2, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30}, kde W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR^{31}-, R^{31} je H a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, T, T-(C_1-C_6)alkyl alebo T, alebo T-(C_1-C_6)alkyl, kde T je substituované jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)alkylovými skupinami.

8. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 7, kde R^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej



kde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)-alkyl, benzyl a acetyl.

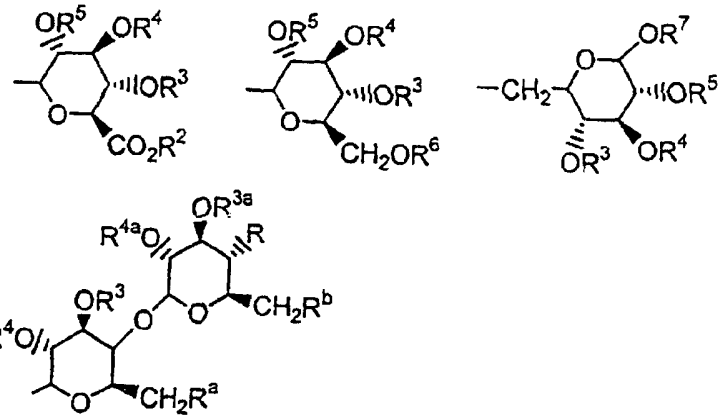
9. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (II)



(II),

kde R^1 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

H,

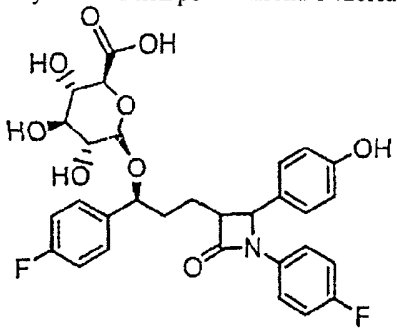


-SO_3H; prirodzené a syntetické aminokyseliny;

a kde R^2, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, (C_1-C_6)alkyl, benzyl a acetyl;

R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H, -OH, halogén, -NH_2, azido, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy a -W-R^{30}; kde W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR^{31}-, R^{31} je H a R^{30} je (C_1-C_6)alkyl, -C(O)-(C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_6)alkyl, T,T-(C_1-C_6)-alkyl, kde T je substituovaný jedným alebo dvomi halogénmi alebo (C_1-C_6)-alkylovými skupinami.

10. Cukrom-substituovaný 2-azetidinón podľa nároku 1 vzorca (III)



(III).

11. Cukrom-substituované 2-azetidinóny podľa nároku 1 na použitie na zníženie hladín cholesterolu u cicavca, ktorý takúto liečbu potrebuje.

12. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým,** že obsahuje účinné množstvo cukrom-substituovaného 2-azetidinónu podľa nároku 1 vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

13. Farmaceutický prostriedok na použitie na liečenie alebo prevenciu ateroskleróz, alebo na zníženie hladín cholesterolu obsahujúci účinné množstvo kombinácie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu podľa nároku 1, inhibítora cholesterolovej biosyntézy a farmaceuticky prijateľného nosiča.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým,** že inhibítor cholesterolovej biosyntézy je vybraný zo skupiny zahrnujúcej lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, L-659,699, skvalestatín 1, NB-598, NK-104 (itavastatín) a ZD4522.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým,** že inhibítorom cholesterolovej biosyntézy je simvastatín.

16. Kit zahrnujúci v oddelených nádobkách farmaceutické prostriedky v jednotlivých baleniach na použitie v kombinácii na liečenie alebo prevenciu ateroskleróz alebo na zníženie hladín cholesterolu, **vyznačujúci sa tým,** že zahrnuje v jednej nádobke účinné množstvo inhibítora cholesterolovej biosyntézy vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v druhej nádobke zahrnuje účinné množstvo cukrom-substituovaného 2-azetidinónu podľa nároku 1 vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

17. Použitie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu podľa nároku 1 a inhibítora cholesterovej biosyntézy na výrobu lieku zo súčasných alebo následným podaním na liečenie alebo prevenciu ateroskleróz, alebo na zníženie hladín cholesterolu u cicavca, ktorý takúto liečbu potrebuje.

18. Použitie podľa nároku 17, kde inhibítor cholesterolovej biosyntézy je vybraný zo skupiny zahrnujúcej lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, L-659,699, skvalestatín 1, NB-598, NK-104 (itavastatín) a ZD4522.

19. Použitie podľa nároku 17, kde inhibítorom cholesterolovej biosyntézy je simvastatín.

20. Cukrom-substituovaný 2-azetidinón vzorca (III) podľa nároku 10 na použitie na zníženie hladín cholesterolu u cicavca, ktorý takúto liečbu potrebuje.

21. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že obsahuje účinné množstvo cukrom-substituovaného 2-azetidinónu vzorca (III) podľa nároku 10 a farmaceuticky prijateľný nosič.

22. Farmaceutický prostriedok na použitie na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na zníženie hladín cholesterolu obsahujúci účinné množstvo kombinácie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu vzorca (III) podľa nároku 10, inhibítora cholesterolovej biosyntézy a farmaceuticky prijateľného nosiča.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že inhibítor cholesterolovej biosyntézy je vybraný zo skupiny zahrnujúcej lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, L-659,699, skvalestatín 1, NB-598, NK-104 (itavastatín) a ZD4522.

24. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že inhibítorom cholesterolovej biosyntézy je simvastatín.

25. Kit zahrnujúci v oddelených nádobkách farmaceutické prostriedky v jednotlivých baleniach na použitie v kombinácii na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na zníženie hladín cholesterolu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že obsahuje v jednej nádobke účinné množstvo inhibítora cholesterolovej biosyntézy vo farmaceuticky prijateľnom nosiči a v druhej nádobe zahrnuje účinné množstvo cukrom-substituovaného 2-azetidinónu vzorca (III) podľa nároku 10 vo farmaceuticky prijateľnom nosiči.

26. Použitie cukrom-substituovaného 2-azetidinónu vzorca (III) podľa nároku 10 a inhibítora cholesterolovej biosyntézy na výrobu lieku so súčasným alebo následným podaním na liečenie alebo prevenciu aterosklerózy alebo na zníženie hladín cholesterolu u cicavca, ktorý takúto liečbu potrebuje.

27. Použitie podľa nároku 26, kde inhibítor cholesterolovej biosyntézy je vybraný zo skupiny zahrnujúcej lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, L-659,699, skvalestatín 1, NB-598, NK-104 (itavastatín) a ZD4522.

28. Použitie podľa nároku 26, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že inhibítorom cholesterolovej biosyntézy je simvastatín.

Koniec dokumentu