HU 0 0 0 0 2 2 1 3 0 9 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 309 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 02616
(22) A bejelentés napja: 1995. 03. 22.
(23)
(30) Elsőbbségi adatok:
08/218,498 1994. 03. 25. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 95/03196
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/26334
(40) A közzététel napja: 1997. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2002. 09. 30.

(51) Int. Cl.[7]

C 07 D 205/08
A 61 K 31/397
A 61 P 3/06

(72) Feltalálók:
Dugar, Sundeep, Bridgewater, New Jersey (US)
Kirkup, Michael P., Lawrenceville, New Jersey (US)
Shankar, Banderpalle, Somerville, New Jersey (US)

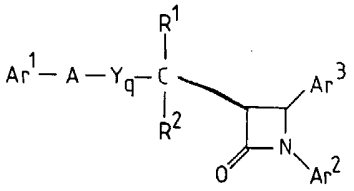
(73) Szabadalmas:
Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey (US)

(74) Képviselő:
Beliczay László, S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Hipokoleszterinémiás hatású szubsztituált azetidinon-származékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, intermedierek, valamint eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű – amely képletben
Ar^1 jelentése R^3 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^2 jelentése R^4 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^3 jelentése R^5 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Y jelentése $-CH_2$-csoport;
A jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport;
R^1 jelentése $-OR^6$, $-O(CO)R^6$ általános képletű csoport; és
R^2 jelentése hidrogénatom, vagy
R^1 és R^2 együtt oxocsoportot jelent;
q értéke 1 vagy 2;
R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport –
azetidinonszármazékok, ezek enantiomerei, diasztereomerei, rotációs izomerek és ezek sói, valamint ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére vagy plazmakoleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények, intermedierek valamint eljárás előállításukra.



(I)

HU 221 309 B1

A találmány az ateroszklerózis kezelésében és megelőzésében hipokoleszterinémiás szerekként felhasználható szubsztituált azetidinonvegyületekre, valamint egy találmány szerinti szubsztituált azetidinonnak és egy koleszterin-bioszintézis inhibitornak az ateroszklerózis kezelésére és megelőzésére szolgáló kombinációjára, az azetidinonokat és a kombinációkat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, az azeitidinonok szintézisében felhasználható köztitermékek előállítási eljárására és az eljárással előállított új intermedierekre vonatkozik.

A fejlett országokban az ateroszklerotikus szívkoszorúér-betegség jelenti az elhalálozások, illetve a kardiovaszkuláris morbiditás legfőbb okát. Az ateroszklerotikus szívkoszorúér-betegség kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: magas vérnyomás, cukorbetegség, örökletesség, férfinem, dohányzás és szérumkoleszterin. A 225–250 mg/dl értéket meghaladó teljes koleszterinkoncentráció együtt jár a kockázat jelentős mértékű növekedésével.

Az ateroszklerotikus elváltozások fő komponensét a koleszteril-észterek jelentik; a koleszterin az artériás érfal sejtjeiben koleszteril-észterek formájában tárolódik. A koleszteril-észterek képződése kulcsfontosságú lépés az étrendi koleszterin intesztinális abszorpciójában is.

A korábbiakban már beszámoltak néhány olyan azetidinonszármazékokról, amelyek felhasználhatók a koleszterin mennyiségének csökkentésére és/vagy a koleszterintartalmú elváltozások emlősök artériás érfalaiban történő kialakulásának gátlására. A 4,983,597 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás antikoleszterinémiás *N*-szulfonil-2-azetidinonokat ismertet, míg Ram és munkatársai bizonyos etil-4-(2-oxo-4-azetidinil)-fenoxi-alkanoátokat hipolipidémiás szerekként írnak le [Ram *et al.*, Indian J. Chem., Sect. B, *29B,* 12 (1990) 1134–1137]. A 264 231 számú európai szabadalmi bejelentés thrombocyta-aggregációs inhibitorokként 1-(szubsztituált)-4-fenil-3-(2-oxo-alkilidén)-2-azetidinokat ismertet. A 199 630 és a 337 549 számú európai szabadalmi bejelentés elasztázinhibitor tulajdonságú szubsztituált azetidinonokat ismertet; az elasztázinhibitorok felhasználhatók a különféle betegségekkel, például az ateroszklerózissal együtt járó, szövetkárosodást okozó gyulladásos állapotok kezelésében. A WO 93/02048 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés hipokoleszterinémiás szerekként felhasználható szubsztituált β-laktámokat ismertet.

Az étrendi koleszterin szabályozásán kívül a teljes testkoleszterin-homeosztázis szabályozása a humán és állati szervezetekben magában foglalja a koleszterin-bioszintézisnek, az epesav-bioszintézisnek, valamint a koleszterintartalmú plazmalipoproteinek katabolizmusának a modulációját. A koleszterin-bioszintézisért és -katabolizmusért felelős leglényegesebb szerv a máj, így a plazmakoleszterin-szintek nagyságát is elsődlegesen a máj határozza meg. A májban történik azoknak a nagyon kis sűrűségű lipoproteineknek (very low density lipoproteins, VLDL) a szintézise és kiválasztása, amelyek később a keringésben kis sűrűségű lipoproteinekké (low density lipoproteins, LDL) metabolizálódnak. A kis sűrűségű lipoproteinek a leglényegesebb koleszterinszállító lipoproteinek a plazmában; a kis sűrűségű lipoproteinek koncentrációjának növekedése fokozott ateroszklerózissal jár együtt.

Amennyiben a belekben bármilyen úton csökken a koleszterin abszorpciója, kevesebb koleszterin jut a májba. Ennek eredményeként csökken a hepaticus lipoprotein (VLDL) termelése, valamint fokozódik a leginkább LDL formájában lévő plazmakoleszterin hepaticus clearance folyamata. Tehát az intestinalis koleszterinabszorpció gátlásának nettó hatása a plazmakoleszterin-mennyiségek csökkenésében nyilvánul meg.

A koleszterin-bioszintézis 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A reduktáz (HMG CoA) (EC1.1.1.34) inhibitorok általi gátlásáról kimutatták, hogy ily módon hatásosan lehet csökkenteni a plazmakoleszterint [Witzum, Circulation, *80,* 5 1101–1114 (1989)], valamint visszaszorítani az ateroszklerózist. Egy HMG CoA reduktázinhibitorral és egy epesav-szekvesztránssal végzett kombinált gyógyászati kezelés esetén a korábbiakban már bebizonyították, hogy humán hiperlipidémiás betegekben a kombinált kezelés lényegesen hatásosabb, mint az akár az egyik, akár a másik szerrel önmagában végzett kezelés [Illingworth, Drugs, *36* (Suppl. 3), (1988), 63–71].

A találmány szerinti új hipokoleszterinémiás vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóikat az (I) általános képlet mutatja be, ahol a képletben

Ar^1 jelentése R^3 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^2 jelentése R^4 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^3 jelentése R^5 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Y jelentése $-CH_2$-csoport;
A jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport;
R^1 jelentése $-OR^6$, $-O(CO)R^6$ általános képletű csoport; és
R^2 jelentése hidrogénatom, vagy
R^1 és R^2 együtt oxocsoportot jelent;
q értéke 1 vagy 2;
R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik az új, (II) általános képletű intermedierek is, azaz az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

Ar^{20} jelentése R^4 csoporttal szubsztituált vagy védett hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^{30} jelentése R^5 csoporttal szubsztituált vagy védett hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
R^4 jelentése hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
R^{10} jelentése *transz*-2-fenil-ciklohexil-csoport;

A (II) általános képletű vegyületek előállítási eljárása során egy $R^{10}OH$ általános képletű, optikailag tiszta

királis alkohol $R^{10}OC(O)CH_2Br$ általános képletű bróm-acetát-származékát egy $Ar^{20}-N=CH-Ar^{30}$ általános képletű iminnel – amelynek képletében Ar^{20} és Ar^{30} jelentése a fentiekben meghatározott – és cinkkel reagáltatjuk, és így egy (II) általános képletű β-amino-észtert állítunk elő.

A (II) általános képletű β-amino-észtereknek egy Grignard-reagenssel végzett ciklizálásával a (II) általános képletű köztitermékek átalakíthatók a (III) általános képletű királis, a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinonokká.

A találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek felhasználását hipokoleszterinémiás szerekben a plazmakoleszterin-szint csökkentésére és az ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére ilyen kezelésre szoruló emlősökben.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyszerkészítmények is, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban egy (I) általános képletű szubsztituált azetidinont tartalmaznak. Az ilyen gyógyszerkészítmények hipokoleszterinémiás szerekként a plazmakoleszterin-szint csökkentésére és az ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére használhatók. Ugyancsak a találmány részét képezi egy eljárás az említett gyógyszerkészítmények előállítására, amelynek során egy (I) általános képletű vegyületet összekeverünk egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval.

A plazmakoleszterin-szintet csökkentő eljárásban, valamint egy, az ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárásban egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek egy találmány szerinti szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitor és egy koleszterin-bioszintézis inhibitor kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be. A találmány magában foglalja egy szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitornak egy koleszterin-bioszintézis inhibitorral kombinált felhasználását (és hasonlóképpen egy koleszterin-bioszintézis inhibitornak egy szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitorral kombinált alkalmazását) ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére vagy plazmakoleszterin-szintek csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítményekben.

A találmány további részét képezi egy olyan gyógyszerkészítmény, amely hatásos mennyiségben egy szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitort, egy koleszterin-bioszintézis inhibitort, valamint egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaz. Az ilyen gyógyszerkészítmény ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére, illetve plazmakoleszterin-szint csökkentésére használható fel. Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás az ilyen gyógyszerkészítmények előállítására, amelynek során összekeverünk egy szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitort, egy koleszterin-bioszintézis inhibitort, valamint egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót. A találmány oltalmi körébe tartozik egy olyan készlet (kit) is, amely külön tárolóedények egyikében egy (I) általános képletű hidroxi-szubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitor hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban, egy másik, különálló tárolóedényben pedig egy koleszterin-bioszintézis inhibitor hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban.

A találmány szerinti vegyületek legalább egy aszimmetriás szénatommal rendelkeznek; az összes lehetséges izomer, köztük a diasztereomerek és a rotációs izomerek a találmány részét képezik. A találmány magában foglalja a D- és L-izomereket, ezek tiszta izomereit és egymással alkotott keverékeiket, köztük a racém keverékeket. Az izomereket szokásos módszerek segítségével állíthatjuk elő, például úgy, hogy optikailag tiszta vagy optikailag feldúsított kiindulási anyagokat reagáltatunk egymással, illetve úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületek izomereit elválasztjuk egymástól.

Az ezen a területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos vegyületek esetén az egyik izomer nagyobb farmakológiai aktivitást mutat, mint a további izomerek.

Az aminocsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek szerves és szervetlen savakkal gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. A sóképzés céljára alkalmas savak példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: hidrogén-klorid, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav, valamint más, ezen a területen jól ismert ásványi és karbonsavak. A sót úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis formájában lévő vegyületet a kívánt savnak a sóképzéshez elegendő mennyiségével érintkeztetjük. A szabad bázisformát úgy regenerálhatjuk, hogy a sót egy megfelelő, híg, vizes bázisoldattal, például híg, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal reagáltatjuk. A vegyületek szabad bázisformája bizonyos fizikai tulajdonságok tekintetében eltérhet a megfelelő sóformától, például más lehet poláris oldószerekben az oldékonyságuk, egyébként azonban a találmány céljai szempontjából a só azonos értékű a szabad bázisformával.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek savasak (például azok a vegyületek, amelyek karboxilcsoporttal rendelkeznek). Ezek a vegyületek szervetlen és szerves bázisokkal gyógyszerészetileg elfogadható sókat képeznek. Az ilyen sók példái közé tartoznak – egyebek mellett – a nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium-, arany- és az ezüstsók. Ugyancsak ebbe a körbe tartoznak a gyógyszerészetileg elfogadható aminokkal, például ammóniával, alkil-aminokkal, (hidroxi-alkil)-aminokkal, *N*-metil-glükaminnal stb. képezett sók.

A találmány szerinti kombinációban történő felhasználásra alkalmas koleszterin-bioszintézis inhibitorok közé tartoznak – egyebek mellett – például a következők: HMG CoA reduktáz inhibitorok, például lovasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, simvasztatin és CI–981; HMG CoA szintetáz inhibitorok, például L–659,699 *{(E,E*-11-[3*'(R)*-(hidroxi-metil)-4'-oxo-2*'(R)*-oxetanil]-3,5,7*(R)*-trimetil-2,4-undekadiénsav}; szkvalén-szintetáz inhibitorok, például szkvelasztatin 1; valamint szkvalén-epoxidáz inhibitorok, például NB–598 *{(E)-N*-etil-*N*-(6,6-dimetil-2-heptén-4-inil)-3-[[3,3'-bi(5-tienil)]-metoxi]-benzil-amin-hidroklorid}.

Az előnyös HMG CoA reduktáz inhibitorok közé a lovasztatin, a pravasztatin és a simvasztatin tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. Például az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 jelentése, Y jelentése metiléncsoport, q értéke 1, R^1 jelentése hidroxicsoport, és A jelentése oxigén- vagy kénatom, azaz az (Ia) általános képletű vegyületeket az alábbi 1. eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő.

1. eljárás

Az (Ia) általános képletű vegyületek előállításához egy (1) általános képletű, epoxicsoporttal szubsztituált azetidinont inert oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF), szobahőmérsékleten, inert atmoszférában, például nitrogénatmoszférában egy olyan Ar^1–A'–M általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek képletében A' jelentése oxigén- vagy kénatom, és M egy fématomot, például kálium-, lítium- vagy magnéziumatomot jelent. Az Ar^1–A'–M általános képletű vegyületeket közvetlenül a reakciót megelőzően úgy állítjuk elő, hogy egy Ar^1–OH vagy egy Ar^1–SH általános képletű vegyületnek egy inert oldószerrel, például tetrahidrofuránnal készített oldatát egy inert oldószerrel, például tetrahidrofuránnal készített oldatát egy alkálifém-hidrid ugyanazon oldószerrel készített szuszpenziójával, vagy ahol M magnéziumatomot jelent, egy megfelelő alkil Grignard-reagens, például izopropil-magnézium-bromid ugyanazon oldószerrel készített oldatával reagáltatjuk.

Az (Ia) általános képletű vegyületek előállítása érdekében alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy egy (1) általános képletű vegyületet egy megfelelő reagens, például cink-klorid jelenlétében reagáltatunk egy Ar^1–OH vagy egy Ar^1–SH általános képletű vegyülettel.

Az (1) általános képletű kiindulási anyagok előállítását mutatják be az alábbi eljárások. Az A) eljárásban olyan (1a) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben a β-laktám 3-as és 4-es helyzetének relatív orientációja *„transz"*, míg a B) eljárás során olyan (1b) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben a β-laktám 3-as és 4-es helyzetének relatív orientációja *„cisz"*.

A) eljárás

Az első lépésben (2) képletű krotonoil-kloridot inert oldószerben, például metilén-dikloridban vagy tetrahidrofuránban, bázis, például tributil-amin, trietil-amin vagy diizopropil-etil-amin jelenlétében egy olyan (3) általános képletű iminnel reagáltatunk, amelynek képletében Ar^2 és Ar^3 jelentése a fentiekben meghatározott, és így egy (4) általános képletű *transz*-szubsztituált 2-oxo-3-vinil-azetidint nyerünk. A (4) általános képletű vegyületet ezt követően inert oldószerben, például metilén-dikloridban egy oxidálószerrel, például 3-klór-perbenzoesavval (MCPBA) reagáltatjuk, a reakciót egy megfelelő reagens, például vizes nátrium-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk, szokásos extrakciós és elválasztási módszerek alkalmazásával kinyerjük a 3-oxiranil-2-oxo-azetidin epimerek keverékét, majd a keveréket HPLC felhasználásával szétválasztjuk.

B) eljárás

Egy (4) általános képletű 2-oxo-3-vinil-azetidint alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, alacsony hőmérsékleten, például –78 °C-on először egy erős bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal (LDA), majd ezt követően egy nagy térkitöltésű savval, például 2,6-di(*terc*-butil)-4-metil-fenollal (BHT), jégecettel vagy izovaleriánsavval reagáltatunk, és így a megfelelő (4a) általános képletű *cisz*-2-oxo-3-vinil-azetidint nyerjük. Az (1b) általános képletű vegyületet ezt követően úgy állítjuk elő, hogy a (4a) általános képletű vegyületet az A) eljárásban ismertetett módszerhez hasonlóan oxidáljuk.

Az alábbi 2. eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyek képletében Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^1, R^2 és Y jelentése, valamint q értéke a fentiekben meghatározott, és A jelentése oxigén- vagy kénatom [azaz a 2. eljárás az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik].

2. eljárás

Egy (5) általános képletű aktivált karbonsavszármazékot, például egy sav-kloridot, ahol Q jelentése klóratom, és L kilépőcsoportot, például halogénatomot jelent, inert oldószerben, például metilén-dikloridban vagy toluolban, bázis, például egy trialkil-amin, így trietil-amin vagy tributil-amin jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten egy (3) általános képletű iminnel reagáltatunk. Egy (Ic) általános képletű vegyület előállításához az így képződött (6) általános képletű köztiterméket ezt követően az 1. eljárásban ismertetett módon egy Ar^1–A'–M általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar^1, Ar^2, Ar^3 és Y jelentése, valamint q értéke a fentiekben meghatározott, R^1 jelentése hidroxicsoport, R^2 jelentése hidrogénatom és A jelentése oxigén- vagy kénatom, azaz az (Id) általános képletű vegyületeket az alábbi 3. eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő.

3. eljárás

Egy (7) általános képletű, a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinont inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, alacsony hőmérsékleten (például –70 °C és –78 °C közötti hőmérséklet-tartományban) előbb egy erős bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal vagy lítium-diciklohexil-amiddal, majd ezt követően egy (8) általános képletű aldehiddel reagáltatunk. Amennyiben a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinon királis vegyület, a (8) általános képletű aldehiddel végzett reakció termékei nem racém vegyületek.

A (2) képletű vegyület, valamint a (3), (5), (7) és (8) általános képletű vegyületek ismertek, illetve ismert eljárásokkal egyszerűen előállíthatók.

A (III) általános képletű királis kiindulási anyagokat, például a (7) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a fentiekben ismertetett új eljárással előállított (II) általános képletű királis β-amino-észter intermediereket ciklizáljuk. Ennek megfelelően a (III) általános képletű vegyületek előállítási eljárása során egy (9) általános képletű bróm-acetát-származékot

egy Ar^{20}–N=CH–Ar^{30} általános képletű iminnel – amelyek képletében R^{10}, Ar^{20} és Ar^{30} jelentése a fentiekben meghatározott – reagáltatunk jód és cink jelenlétében, és így egy (II) általános képletű β-amino-észtert állítunk elő. A (II) általános képletű β-amino-észtert tetrahidrofuránban egy Grignard-reagenssel, például etil-magnézium-bromiddal ciklizáljuk, amelynek eredményeként egy (III) általános képletű királis, a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinont állítunk elő. Az Ar^{20} és az Ar^{30} szubsztituens jelentésében szereplő hidroxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált arilcsoportok alkalmas védőcsoportjait példaszerűen az alábbi táblázatban soroljuk fel. Az $R^{10}OH$ általános képletű, optikailag tiszta királis alkoholok jellegzetes példája a *transz*-2-fenil-ciklohexil-alkohol. Az előnyös (III) általános képletű vegyületek előállításához előnyösen a (–)-*transz*-2-fenil-ciklohexil-alkoholt használjuk.

Az első lépésben inert oldószerben, például vízmentes dioxánban, tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, előnyösen egy cinaktiváló szer, például jód jelenlétében, 10 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 23–25 °C hőmérsékleten, körülbelül 24–28 óra időtartamban egy (9) általános képletű bróm-acetát és egy (3) általános képletű imin ekvimoláris mennyiségét cinkporral reagáltatjuk. A reakciót előnyösen ultrahang-kezeléssel is végrehajthatjuk. A kapott β-amino-észtert szokásos módszerekkel tisztítjuk, például a cinkport kiszűrjük, az imin feleslegét kikristályosítjuk, majd ezt követően kristályosítjuk ki a β-amino-észtert. További β-amino-észter nyerhető ki gyorskromatográfia alkalmazásával.

A második lépésben a β-amino-észtert egy éter jellegű oldószerben, például tetrahidrofuránban, –40 °C és 40 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten egy Grignard-reagenssel, például izopropil-magnézium-bromiddal vagy etil-magnézium-bromiddal reagáltatva ciklizáljuk.

A ciklizálás után az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert módszerek alkalmazásával eltávolíthatjuk a védőcsoportokat.

A (9) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő királis alkohol nátrium-alkanolát-származékát inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, –40 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten bróm-acetil-kloriddal reagáltatjuk.

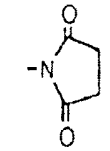
A különféle királis alkohol kiindulási anyagok esetén a következő enantiomerarányokat figyeltük meg a megfelelő, 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinonokban [(III) általános képlet].

Királis alkohol	*Arány*
Mentol	60:40
Borneol	60:40
Izomentol	75:25
Izopino-kamfeol	75:25
Fenil-ciklohexanol	99: 1
Fenil-mentol	99: 1

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A jelentése szulfinil- vagy szulfonilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelel olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében A jelentése kénatom, egy oxidálószerrel, például 3-klórperbenzoesavval (MCPBA) reagáltatjuk.

A fenti eljárásokban részt nem vevő reaktív csoportokat a reakciók ideje alatt szokásos, a reakciók után standard módszerek alkalmazásával eltávolítható védőcsoportokkal védhetjük. Az 1. táblázatban néhány jellegzetes védőcsoportot mutatunk be:

1. táblázat

Védendő csoport	**Védendő csoport és védőcsoport együtt**
–COOH	–COOalkil, –COObenzil, –COOfenil
>NH	>NCOalkil, >NCObenzil, >NCOfenil, >$NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, >$NC(O)OC(CH_3)_3$, >N-benzil, >$NSi(CH_3)_3$, >$NSi\text{-}C(CH_3)_3$ (CH_3), 
$-NH_2$	
–OH	–OCH_3, –OCH_2OCH_3, –$OSi(CH_3)_3$, –$OSi\text{-}C(CH_3)_3$ (CH_3), vagy –OCH_2-fenil

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek csökkentik a szérumlipid-koncentrációkat, különösen a szérumkoleszterin-koncentrációkat. Megfigyeltük, hogy állatmodellekben a találmány szerinti vegyületek gátolják a koleszterin intestinalis abszorpcióját és jelentősen csökkentik a májban a koleszteril-észterek képződését. A találmány szerinti vegyületek a koleszterin észteresítését és/vagy intestinalis abszorpcióját gátló képességük következtében hipokoleszterinémiás szerek; a találmány szerinti vegyületek ennélfogva felhasználhatók emlősökben, különösen humán szervezetekben az ateroszklerózis kezelésére és megelőzésére.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyszerkészítmények is, amelyek egy találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk bármely szokásos orális dózis formában, amilyenek például a kapszulák, tabletták, porok, ostyák, szuszpenziók vagy az oldatok. A készítményeket szokásos gyógyszerészeti vivőanyagok és adalékok felhasználásával, valamint szokásos módszerek alkalmazásával állíthatjuk elő. Ezek közé a gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok és adalékok közé tartoznak – egyebek mellett – például a nemtoxikus, kompatibilis töltőanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok, pufferek, tartósítószerek, antioxidánsok, kenőanyagok (lubrikánsok), ízesítőszerek, sűrítőszerek, színezőanyagok, emulgeálószerek stb.

Egy (I) általános képletű vegyületnek a naponkénti hipokoleszterinémiás dózisa testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,1 mg és körülbelül 30 mg, előnyösen körülbelül 0,1 mg és körülbelül 15 mg közötti értékű. Ennek megfelelően egy átlagos 70 kg-os testtömeg esetén egy hatóanyagnak az adagolási mennyisége naponként körülbelül 5 mg és körülbelül 2000 mg, előnyösen körülbelül 5 mg és körülbelül 1000 mg közötti értékű, amely mennyiséget egyetlen adagban vagy 2–4 részletben adunk be. A pontos dózist azonban az alkalmazott vegyület hatékonyságának, valamint a beteg korának, testtömegének, állapotának és válaszreakcióinak ismeretében a kezelést végző orvos állapítja meg.

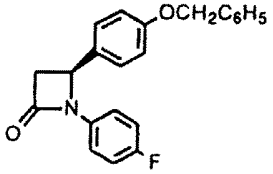
A találmány szerinti kombinációk esetén, amelyekben a hidroxi-szubsztituált azetidinont egy koleszterin-bioszintézis inhibitorral kombinálva alkalmazzuk, a kombinációban lévő koleszterin-bioszintézis inhibitor jellegzetes napi dózisai a következők: az emlős egy testtömeg-kilogrammjára vonatkoztatva naponként 0,1–80 mg, amely dózist egyetlen adagban, illetve több részletben, szokásosan naponként egy vagy két alkalommal adunk be; például a HMG CoA reduktáz inhibitorok esetén dózisonként körülbelül 10–40 mg mennyiséget alkalmazunk, amelyet napi egy-két alkalommal adunk be, így a teljes napi dózis körülbelül 10–80 mg; egyéb koleszterin-bioszintézis inhibitorok esetén dózisonként körülbelül 1–1000 mg mennyiséget alkalmazunk, amelyet napi egy-két alkalommal adunk be, így a teljes napi dózis körülbelül 1–2000 mg. A beadandó kombináció bármely komponensének pontos dózisát a kezelőorvos határozza meg; ennek konkrét értékét befolyásolja – egyebek mellett – például a beadandó vegyület hatékonysága, továbbá a beteg kora, testtömege, állapota, valamint a kezelésre adott válaszreakciója.

Amennyiben egy kombináció komponenseit egymástól elkülönítve adjuk be, az egyes komponensek naponta beadott dózisainak száma nem szükségszerűen ugyanaz, például abban az esetben, ahol az egyik komponens hatástartama hosszabb idejű, ezt a komponenst elegendő kisebb gyakorisággal alkalmazni.

Mivel a jelen találmány értelmében a plazmakoleszterin-szintek oly módon csökkenthetők, hogy egymástól elkülönítetten beadható hatóanyagok kombinációját alkalmazzuk, ezért a találmány kiterjed a különálló gyógyszerkészítmények készlet – kit – formájú kombinációjára is. Ebben az értelemben a készlet két különálló egység, egy koleszterin-bioszintézis inhibitor gyógyszerkészítmény és egy hidroxiszubsztituált azetidinon koleszterinabszorpció inhibitor gyógyszerkészítmény kombinációját jelenti. A készlet előnyösen tartalmazza az elkülönített komponensek beadására vonatkozó utasításokat. Az ilyen készletforma különösen előnyös azokban az esetekben, ahol a különálló komponenseket eltérő (például orális és parenteralis) dózisformákban, illetve eltérő dózisintervallumokban kell beadni.

A következőkben a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinon kiindulási anyagok és az (I) általános képletű vegyületek előállítási példáit ismertetjük. Egyéb megjegyzés hiányában a felsorolt sztereokémiai jellemzők relatív sztereokémiai hozzárendelésre vonatkoznak. Amennyiben másképpen nem jelezzük, a *cisz*- és *transz*-előtagok a β-laktám 3-as és 4-es helyzeteinek a relatív orientációjára utalnak.

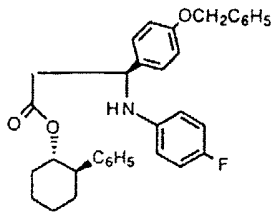
1. intermedier példa



1. lépés [(+)-*transz*-(2-Fenil-ciklohexil)]-bróm-acetát

0,0113 mol (+)-*transz*-2-fenil-ciklohexanolt feloldottunk vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot –15 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd részletekben hozzáadtunk 1,2 ekvivalens nátrium-hidridet. A keveréket 30 percen keresztül kevertettük, majd cseppenként hozzáadtunk 1,5 ekvivalens bróm-acetil-kloridot, és a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 0 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd a reakciót 5 ml *terc*-butil-alkohol és 10 ml víz cseppenkénti hozzáadásával leállítottuk. A keveréket szobahőmérsékletre melegítettük, etil-acetáttal meghígítottuk, majd a keveréket egymást követően kétszer 50 ml vízzel és kétszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként hexán → 9:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerrendszer alkalmaztunk.

2. lépés

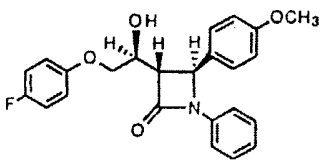


2,88 g (44 mmol) cinkpor és 0,3 g (1,2 mmol) jód 50 ml vízmentes dioxánnal készített keverékét egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. A lombikot egy ultrahangfrekvenciás fürdőbe merítettük, az oldathoz hozzáadtuk 7,4 mmol 1. lépés szerinti termék és 1,87 g (6 mmol) *N*-[4-(benzil-oxi)-benzilidén]-4-fluor-anilin keverékét, majd a reakciókeveréket 48 órán keresztül szobahőmérsékleten ultrahanggal kezeltük. A cinkport celiten kiszűrtük, majd a szűrletet betöményítettük. A kapott maradékot minimális mennyiségű etil-acetátban feloldottuk, majd kiszűrtük a kikristályosodott elreagálatlan imint. A szűrletet vákuum alatt betöményítettük, a kapott maradékot feloldottuk minimális mennyiségű metanolban, majd kikristályosítottuk a kívánt terméket. A β-amino-észtert 1,2 g (2,2 mmol) mennyiségben nyertük. Az anyalúgot betöményítettük és a maradékot szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként további 0,3 g β-amino-észtert kaptunk. Olvadáspont: 129–131 °C.

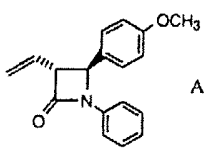
3. lépés

0,18 mmol 2. lépés szerinti termék 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 1,2 ekvivalens etil-magnézium-bromidot, majd a keveréket 4 órán keresztül kevertettük, miközben hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót 10 ml vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk, majd 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A terméket szilikagéllemezen végzett preparatív kromatográfiával izoláltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. A terméket királis HPLC AS analitikai kolonna és 20:80 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán oldószerelegy alkalmazásával elemeztük. A két enantiomer retenciós ideje 15,3 perc, illetve 16,4 perc volt 0,5 ml/perc áramlási sebesség mellett.

1. példa

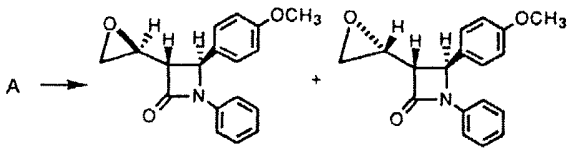


1. lépés



7,23 ml (0,03 mol) tributil-amin, 3,19 g (0,015 mol) *N*-(4-metoxi-benzilidén)-anilin és 100 ml metilén-diklorid refluxáló oldatához egy óra alatt cseppenként hozzáadtuk 1,81 ml (0,02 mol) krotonoil-klorid 50 metilén-dikloriddal készített oldatát. A beadagolás befejezése után a keveréket 16 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. Ezt követően a keveréket kétszer 100 ml vízzel és egyszer 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és betöményítettük. A kapott olajat feleslegben vett hexánnal kevertettük, majd szűrtük. Ennek eredményeként 2,5 g mennyiségben egy sárga, szilárd anyagot nyertünk. A szilárd anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:5 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk, és így 2,0 g mennyiségben (49%-os kitermeléssel) egy fehér, szilárd anyagot kaptunk. Olvadáspont: 119–120 °C. EIMS: M^+=279.

2. lépés



B–1 (főtermék) B–2 (melléktermék)

1,0 g (0,0036 mol) 1. lépés szerinti termék (A vegyület) 40 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben szobahőmérsékleten részletekben hozzáadtunk 1,9 g (0,01 mol) 3-klór-perbenzoesavat. A reakciókeveréket 36 órán keresztül kevertettük, majd a reakciót 10 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldat cseppenkénti hozzáadásával leállítottuk. A vizes fázist elkülönítettük, majd a szerves fázist egymást követően kétszer 50 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, egyszer 50 ml vízzel és egyszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 1,00 g mennyiségben (96%-os kitermeléssel) az epoxid-epimerek keverékét nyertük. A további tisztítást 5:95 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmazva HPLC-vel végeztük:

kevésbé poláros epoxid: 0,27 g; olvadáspont: 85–88 °C; EIMS: M^+ 295;

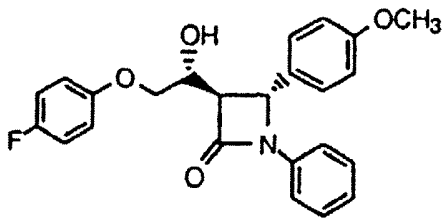
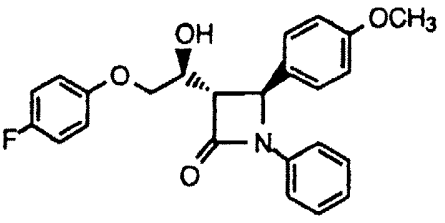
polárosabb epoxid: 0,54 g; olvadáspont: 138–141 °C; EIMS: M^+ 295.

3. lépés

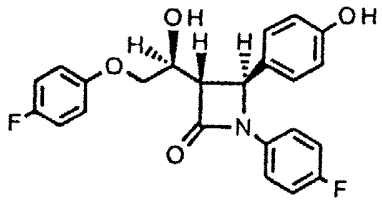
0,53 g (0,013 mol) 60 tömeg%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzió 35 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten hozzáadtunk 2,26 g (0,02 mol) 4-fluor-fenolt, majd a keveréket a tiszta oldat kialakulásáig 30 percen keresztül kevertettük. Az oldathoz hozzáadtunk 2,0 g (0,067 mol) 2. lépés sze-

rinti főterméket (B-1 vegyületet), majd a reakciókeveréket 3 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket etil-acetáttal meghígítottuk, egyszer 30 ml vízzel, majd kétszer 3 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és betöményítettük. A maradékként kapott 3,1 g barna olajat szilikagél-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:2 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Racém keverék formájában és 1,23 g mennyiségben (45%-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet, azaz a *rel*-1-fenil-3S-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-azetidint.

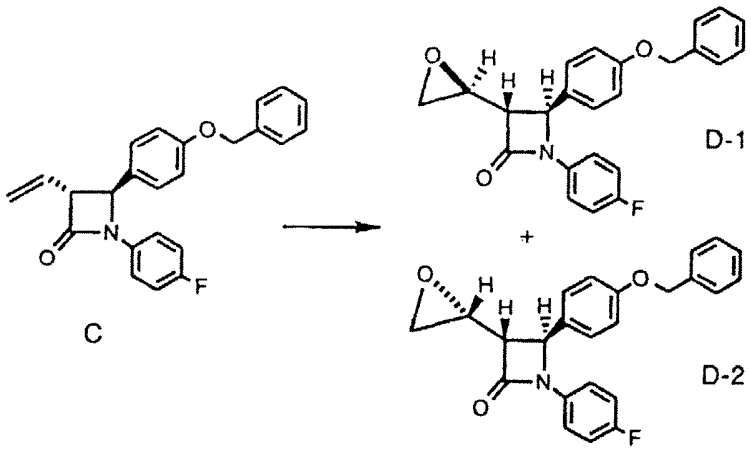
A 3. lépésben nyert racemátot 80:20 térfogatarányú hexán/izopropil-alkohol oldószerelegyet alkalmazva preparatív Chiracel® AS HPLC kolonnán rezolváltuk, és így a következő enantiomereket nyertük:

	A enantiomer: 0,095 g; op.: 168-169 °C; $[\alpha]_D^{22,8}$ = +36,7°; nagy felbontású MS: számított = 407,1533; talált = 407,1539
	B enantiomer: 0,082 g; op.: 171-172 °C; $[\alpha]_D^{22,8}$ = -41,4°; nagy felbontású MS: számított = 407,1533; talált = 407,1547

2. példa



1. lépés

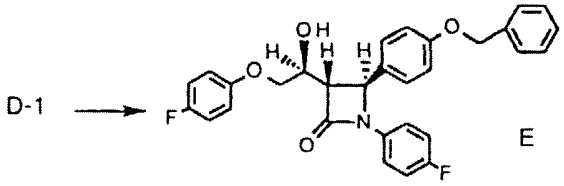


5,0 g (13,4 mmol) C vegyület 70 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 7 g (40 mmol) 3-klór-perbenzoesavat és 3 g nátrium-hidrogén-karbonátot. A reakciókeveréket nitrogénatmoszférában 36 órán keresztül kevertettük (ekkorra a reakció körülbelül 95%-ban játszódott le), ezt követően hozzáadtunk ke-

vés (hozzávegőleg 1ml) dimetil-szulfidot, majd 30 percen át folytattuk a keverést. A savas melléktermékeket vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba extraháltuk át és a vizes fázist elöntöttük. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk. A nyers maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerrendszert alkalmaztunk, és így a következő izomereket nyertük:

1. izomer (D-1 vegyület): 1,7 g; EIMS: M^+=389;
2. izomer (D-2 vegyület): 2,3 g; EIMS: M^+=389.

2. lépés

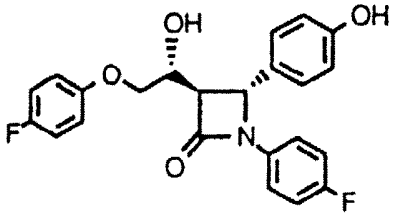
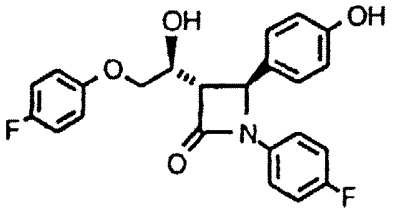


100 mg (3,5 mmol) előzetesen hexánnal mosott nátrium-hidrid tetrahidrofuránnal készített 80%-os szuszpenziót hozzáadtuk 0,715 g (6,38 mmol) 4-fluor-fenol 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. A gázfejlődés befejeződése után ehhez az oldathoz hozzáadtuk 0,45 g (1,15 mmol) 1. lépés szerinti termék (D-1 vegyület) tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakciókeveréket két napon keresztül szobahőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt tartottuk. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk 20 ml vizes nátrium-karbonát-oldatot, a keveréket etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk. Az így nyert maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid → 40:60 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerrendszert alkalmaztunk.

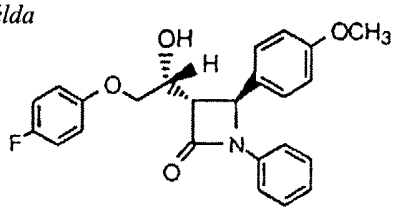
3. lépés

0,185 g (0,37 mmol) 2. lépés szerinti termék (E vegyület) etanollal készített oldatához hozzáadtunk 120 mg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátort. A keveréket vízsugárvákuum alatt kevertettük, majd nitrogéngázt vezettünk a lombikba. Az oxigén teljes eltávolítása érdekében ezt a műveletet többször megismételtük. Hidrogéngázt vezettünk a lombikba, majd 18 órán keresztül 0,1 MPa (1 atm) hidrogénnyomás alatt tartottuk a keveréket. Ezt követően vákuum alatt eltávolítottuk a hidrogént, és ismételten nitrogéngázt vezettünk a lombikba. A reakciókeveréket Celite® rétegen szűrtük keresztül, és a szűrletet betöményítettük. Az üvegszerű maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,102 g mennyiségben nyertük a címvegyületet, azaz a *rel*-1-(4-fluor-fenil)-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1-*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-azetidint. HRMS FAB: $C_{23}H_{20}NO_4F_2$ (M+1) számított: 412,1360; talált: 412,1368.

A racém 1-(4-fluor-fenil)-3-[2-(4-fluor-fenoxi)-1-hidroxi-etil]-4-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-azetidint 70:30 térfogatarányú hexán/izopropil-alkohol oldószerelegyet alkalmazva preparatív Chiracel® AS HPLC kolonnán rezolváltuk, és így a következő enantiomereket nyertük:

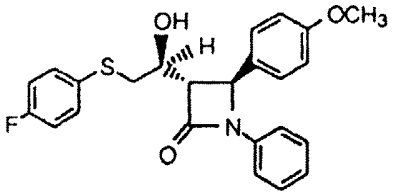
	A enantiomer: $[\alpha]_D^{21}$ = +33,2° ($CHCl_3$)
	B enantiomer: $[\alpha]_D^{21}$ = -39,0° ($CHCl_3$)

3. példa



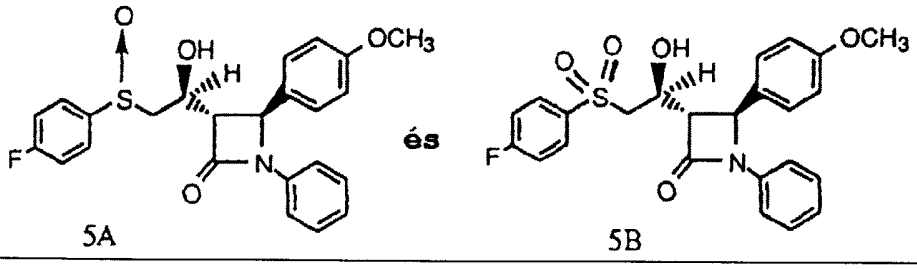
Az 1. példa 2. lépése szerinti kevésbé poláros izomer (B-2 vegyület) alkalmazásával végrehajtottuk az 1. példa 3. lépése szerinti eljárást, és így racemátként nyertük a címvegyületet, azaz a *rel*-1-fenil-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(R)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-azetidint. Olvadáspont: 125-129 °C; HRMS FAB: M+1 számított=408,1611, talált=408,1600.

4. példa



Az 1. példa 3. lépése szerinti eljárást hajtottuk végre, azzal a különbséggel, hogy a 4-fluor-fenol helyett 4-fluor-tiofenolt alkalmaztunk, illetve a hígítást etil-acetát helyett dietil-éterrel végeztük. Az extrakció után nyert szerves fázist betöményítettük, majd a maradékot dietil-éter/hexán oldószerelegyből kristályosítottuk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 0,3 g mennyiségben (70%-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 129–130 °C. MS: HRMS FAB: számított=424,1383, talált=424,1394.

5. példa



5A és 5B

0,27 g (0,637 mmol) 4. példa szerinti termék 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 0 °C hőmérsékleten részletekben hozzáadtunk 0,12 g (0,695 mmol) 3-klór-perbenzoesavat, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a reakciót 0,5 ml dimetil-szulfid hozzáadásával leállítottuk, a keveréket meghígítottuk metilén-dikloriddal, kétszer 20 ml 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, egyszer 20 ml vízzel és egyszer 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 és 2:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk, és így a következő két komponenst nyertük:

polárosabb komponens (5A vegyület): 0,22 g;

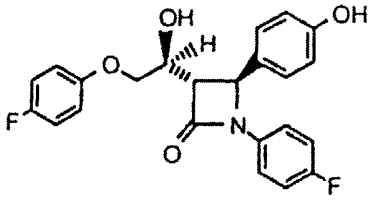
kevésbé poláros komponens (5B vegyület): 0,0529 g; HRMS FAB: számított=456,1281, talált=456,1280.

Az 5A vegyületet 25:75 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerelegyet alkalmazva HPLC útján tovább tisztítottuk, amelynek eredményeként a következő A és B izomert nyertük:

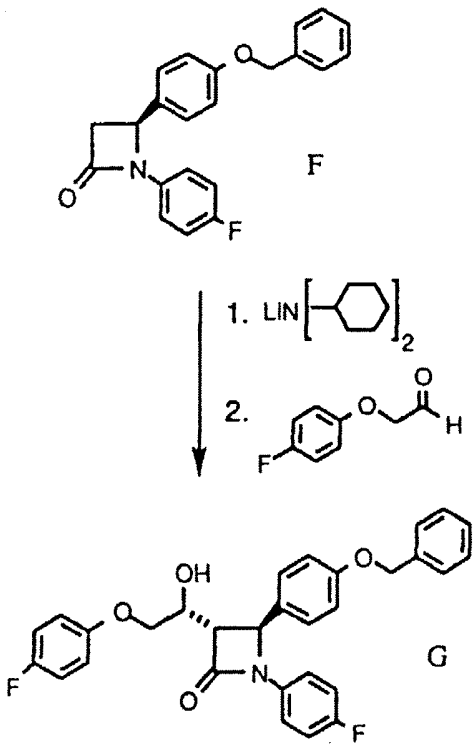
A izomer (kevésbé poláros, 5A-1 vegyület): olvadáspont: 141–143 °C; HRMS FAB: számított=440,1332, talált=440,1348;

B izomer (polárosabb, 5A-2 vegyület): olvadáspont: 176–179 °C; HRMS FAB: számított=440,1332, talált=440,1352.

6. példa

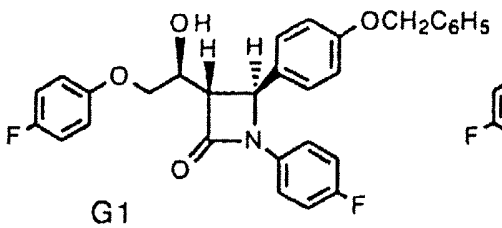


1. lépés

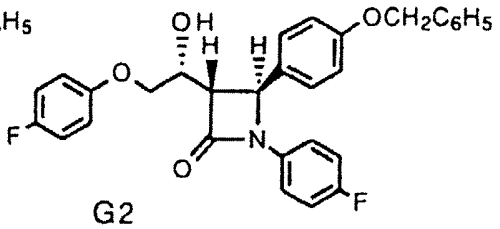


Előállítottuk 5,7 mmol lítium-diciklohexil-amid és 40 ml tetrahidrofurán oldatát, amelynek során diciklohexil-amin tetrahidrofuránnal készített hideg (0 °C-os) oldatát 1 ekvivalens butil-lítiummal, azaz 3,6 ml (5,7 mmol) 1,6 M hexános butil-lítium-oldattal reagáltattuk. Az oldatot –70 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd fecskendővel hozzáadtuk 1,74 g (5 mmol) F vegyület tetrahidrofuránnal készített, előre lehűtött (–70 °C-os) oldatát. A keveréket 15 percen keresztül kevertettük, majd keverés közben lassan hozzáadtuk 1 g (6,5 mmol) (4-fluor-fenoxi)-acetaldehid tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 30 percen keresztül –78 °C hőmérsékleten kevertettük, majd a reak-

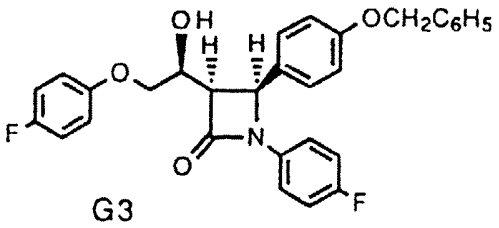
ciót 0,6 ml jégecet hozzáadásával leállítottuk. A keveréket dietil-éterrel extraháltuk, a dietil-éteres fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuum alatt lepároltuk. Az így nyert maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 3:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán → 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerrendszert alkalmaztunk. A kívánt frakciókat betöményítve három terméket, a G1, G2 és G3 vegyületet nyertük:



G1



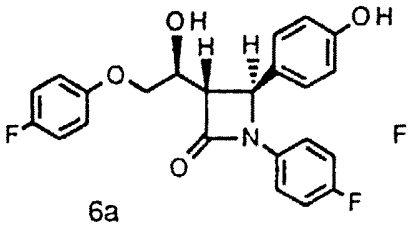
G2



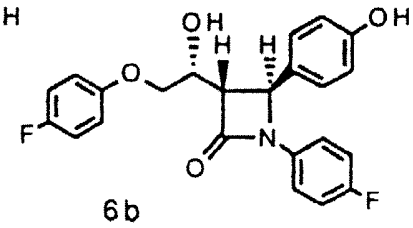
G3

2. lépés

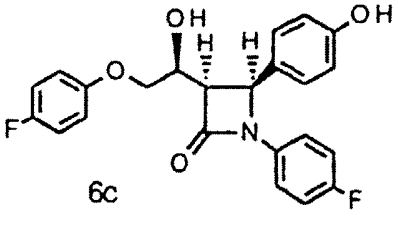
A benzilcsoportnak a G1, G2 és G3 vegyületből történő eltávolításához a 2. példa 3. lépésében ismertetett eljáráshoz hasonlóan jártunk el, és így a 6a, 6b és 6c vegyületet nyertük:



6a



6b



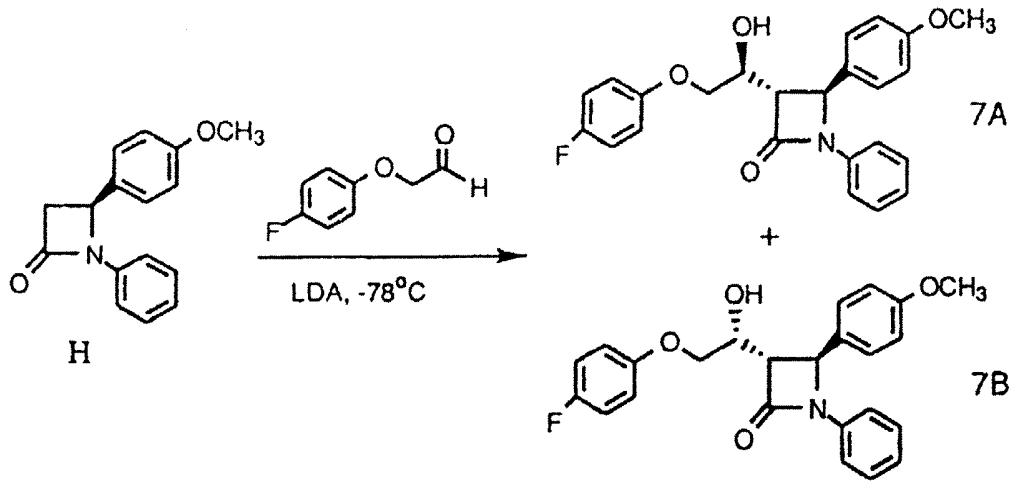
6c

A racém 6a vegyületet 70:30 térfogatarányú hexán/izopropil-alkohol oldószerelegyet alkalmazva preparatív Chiracel® AS HPLC kolonnán választottuk szét enantiomereire. (A 6a vegyület azonos a 2. példa szerinti termékkel).

6b vegyület: olvadáspont: 130–131 °C;

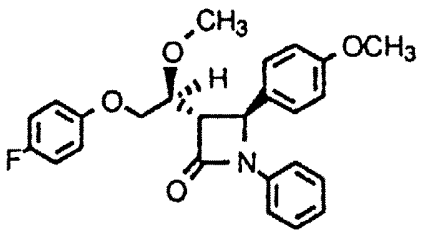
6c vegyület: HRMS FAB: számított=412,1360; talált=412,1364.

7. példa



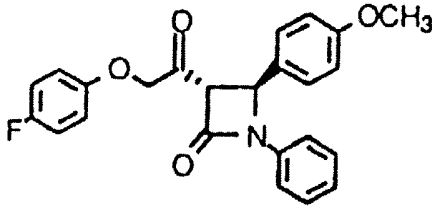
1,7 g (7 mmol) H vegyületet feloldottunk 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot −78 °C hőmérsékletre hűtöttük, hozzáadtuk 1,2 ekvivalens friss lítium-diizopropil-amid (LDA) 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a keveréket 45 percen keresztül −78 °C-on kevertettük. Ezt követően a keverékhez hozzáadtuk 1,3 g (1,2 ekvivalens) (4-fluor-fenoxi)-acetaldehid 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakciókeveréket 4 órán keresztül kevertettük. A reakciókeveréket 0 °C hőmérsékletre melegítettük, és a reakciót 50 ml vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk. A keveréket 200 ml dietil-éterrel extraháltuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és betöményítettük. A kapott maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként hexán → 15:85 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerrendszert alkalmaztunk. Az NMR- és a kromatográfiás analízis azt mutatta, hogy a 7A vegyület azonos az 1. példa termékével, míg a 7B vegyület megegyezik a 3. példa szerinti termékkel.

8. példa



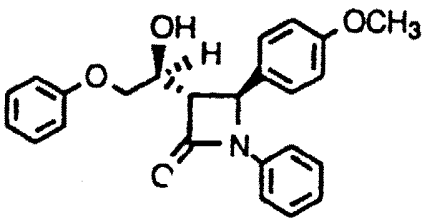
0,15 g (0,37 mmol) 1. példa 3. lépés szerinti termék tetrahidrofuránnal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtuk 0,017 (0,42 mmol) 60 tömeg%-os nátrium-hidrid-diszperzió tetrahidrofuránnal készített szuszpenzióját. A keveréket 15 percen keresztül kevertettük, majd keverés közben hozzáadtunk 0,07 ml (1,12 mmol) metil-jodidot, és a reakciókeveréket 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Ezt követően a reakciókeveréket meghígítottuk etil-acetáttal, a keveréket telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuum alatt lepároltuk. A maradékként kapott olajat szilikagélen végzett preparatív vastagréteg-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk, és így 60 mg címvegyületet nyertünk. HRMS FAB (M+1): számított=422,1768; talált=422,1763.

9. példa



0,3 g (0,7 mmol) 1. példa 3. lépés szerinti termék metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 0,55 g (2,5 mmol) piridinium-klór-kromátot és 0,4 g bázikus alumínium-oxidot. A reakciókeveréket 3 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően celitrétegen szűrtük keresztül, majd a szűrőréteget metilén-dikloriddal mostuk. A szűrletet betöményítettük, a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk, és így 0,23 g mennyiségben nyertük a címvegyületet. HRMS FAB (M+1): számított=406,1455; talált=406,1422.

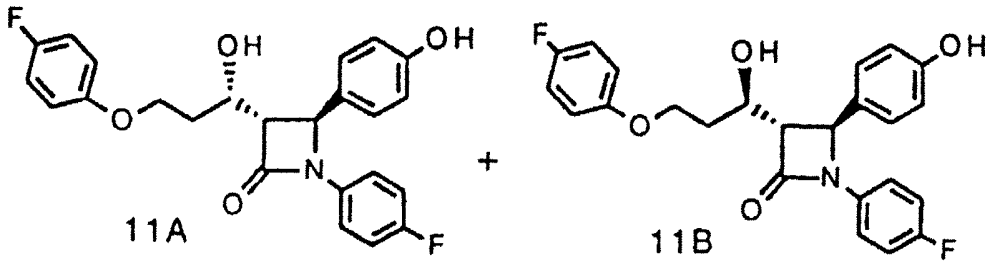
10. példa



A címvegyület előállításához az 1. példa 2. lépése szerinti epoxidot (B-1 vegyületet) az 1. példa 3. lépésé-

ben ismertetett eljáráshoz hasonlóan reagáltattuk, azzal a különbséggel, hogy ebben az esetben a 4-fluor-fenol helyett fenolt alkalmaztunk. Olvadáspont: 132–135 °C. MS FAB (M+1) 390.

11. példa

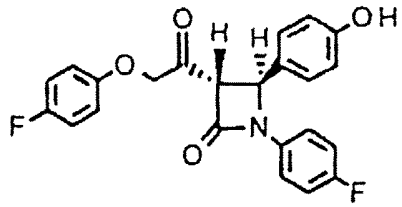


Az 1. intermedier példa szerinti azetidinont a 7. példában ismertetett eljárással kezeltük, majd a 2. példa 3. lépésében ismertetett módon eltávolítottuk a benzil-védőcsoportokat. Ennek eredményeként a címvegyületeket nyertük.

A izomer (11A vegyület): olvadáspont: 147–150 °C; HRMS FAB (M+1): számított=426,1517; talált=426,1520;

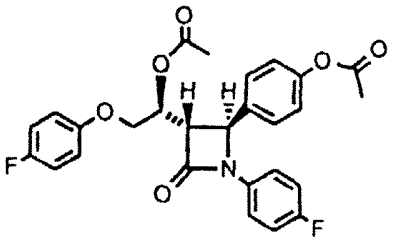
B izomer (11B vegyület): olvadáspont: 146–148 °C; HRMS FAB (M+1): számított=426,1517; talált=426,1508.

12. példa



A 2. példa 2. lépése szerinti terméket a 9. példában ismertetett eljárással kezeltük, majd a 2. példa 3. lépésében ismertetett módon eltávolítottuk a benzil-védőcsoportokat, és így a címvegyületet nyertük. Olvadáspont: 129–130 °C; HRMS FAB (M+1): számított=410,1216; talált=410,1204.

13. példa



0,025 g (0,06 mmol) 2. példa szerinti B enantiomer és 0,024 ml (0,296 mmol) piridin 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 0,01 ml (0,14 mmol) acetil-kloridot, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket metilén-dikloriddal meghígítottuk, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékként kapott olajat preparatív HPLC-vel tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk, és így a címvegyületet nyertük. HRMS: számított=496,1558; talált=496,1572.

Az alábbi formálások során példaszerűen mutatunk be néhány találmány szerinti dózisformát. A „hatóanyag" kifejezés minden esetben egy (I) általános képletű vegyületre vonatkozik.

A) példa
Tabletták

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	500
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	122	113
3.	tisztított vízzel készült 10 %-os paszta formájában lévő élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	30	40

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
4.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	45	40
5.	magnézium-sztearát	3	7
	Összesen:	300	700

Előállítási eljárás

Az 1. és 2. számú összetevőt alkalmas keverőben 10–15 percen keresztül összekeverjük a 3. számú összetevővel. Szükséges esetben a nedves szemcséket egy durva [például 0,63 cm-es (1/4")] szitán átjuttatva felaprítjuk. A nedves szemcséket megszárítjuk. Szükséges esetben a megszárított szemcséket átszitáljuk, majd összekeverjük a 4. számú komponenssel; a keverést 10–15 percen keresztül végezzük. Ezt követően hozzáadjuk az 5. számú összetevőt és a keveréket további 1–3 percen át kevertetjük. A keveréket egy alkalmas tablettázógépen megfelelő méretű és tömegű tablettákká préseljük.

B) példa
Kapszulák

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	100
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	106	123
3.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	40	70
4.	magnézium-sztearát	4	7
	Összesen:	250	700

Előállítási eljárás

Az 1., 2. és 3. számú összetevőket alkalmas keverőben 10–15 percen keresztül összekevertük. A keverékhez hozzáadtuk a 4. számú komponenst, majd a kevertetést további 1–3 percen át folytattuk. Az így nyert keveréket egy megfelelő kapszulázógépben alkalmas kétrészes keményzselatin-kapszulákba töltöttük.

A koleszterin-bioszintézis inhibitort tartalmazó készítményformák jól ismertek a szakterületen. Amennyiben két hatóanyagot alkalmazunk egyetlen készítményben, az ezen a területen jártas szakember számára nem jelent gondot a szubsztituált azetidinonvegyületekre a fentiekben ismertetett dózisformák megfelelő módosítása.

A fentiekben ismertetett teszteljárások alkalmazásával a példákban előállított vegyületek esetén a következő *in vivo* eredményeket nyertük.

Hipolipidémiás szerek in vivo vizsgálata hiperlipidémiás hörcsög alkalmazásával

A hörcsögöket hattagú csoportokba osztottuk, majd kontrollált koleszterintartalmú táplálékkal (0,5% koleszterint tartalmazó Purina Chow #5001) etettük az állatokat hét napon keresztül. A tesztvegyületekkel szembeni étrendi koleszterin mennyiségének meghatározásához folyamatosan figyeltük a táplálékfogyasztást. Az állatoknak a fenti táplálás megkezdésétől kezdve naponta egy alkalommal beadtuk a tesztvegyületet. Az orális gyomorszondával történő beadás során úgy jártunk el, hogy a kontrollcsoport egy-egy alkalommal 0,2 ml kukoricaolajat kapott magában, míg a kezelt állatok a tesztvegyület kukoricaolajjal készített oldatát (vagy szuszpenzióját) kapták ugyanilyen térfogatban. A haldokló vagy igen gyenge fizikai állapotban lévő állato-

kat fájdalommentesen leöltük. Az állatokat hét nap elteltével intramuszkuláris ketamininjekcióval anesztetizáltuk, majd dekapitáció útján leöltük. A plazmalipid-analízis érdekében a vért EDTA-t tartalmazó csövekbe gyűjtöttük, míg a szöveti lipid meghatározásához kimetszettük a májat. Az adatokat a kontrollhoz viszonyított százalékos lipidcsökkenés formájában adjuk meg.

A hörcsög alkalmazásával végzett *in vivo* teszteljárásban néhány reprezentatív (I) általános képletű vegyület esetén az alábbi eredményeket nyertük. A táblázatban feltüntetett adatok a kontrollal szembeni százalékos változásra (azaz a koleszterin-észterek mennyiségének százalékos csökkenésére) vonatkoznak; a negatív számértékek pozitív lipidcsökkentő hatást jeleznek.

A vegyület száma	Százalékos csökkenés		Dózis mg/kg
	Szérum-koleszterin	Koleszterin-észterek	
5A1	-12	-71	10
12	-9	-27	1
6b	0	-39	10

A racém (I) általános képletű vegyületek, illetve az (I) általános képletű vegyületek aktív diasztereomereinek vagy enantiomereinek 1–10 mg/kg dózisban történő beadása a koleszterin-észterek 15–95%-os csökkenését, valamint a szérumkoleszterin 0–51%-os csökkenését eredményezte. Az aktivitás mérése szempontjából a koleszterin-észterek csökkenése a lényegesebb; a találmány szerinti hatóanyagok előnyösen 30–96%-kal, még előnyösebben 50–96%-kal csökkentik a koleszterin-észterek mennyiségét.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek – amely képletben

Ar^1 jelentése R^3 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^2 jelentése R^4 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^3 jelentése R^5 csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Y jelentése $-CH_2$-csoport;
A jelentése oxigén-, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport;
R^1 jelentése $-OR^6$, $-O(CO)R^6$ általános képletű csoport; és
R^2 jelentése hidrogénatom, vagy
R^1 és R^2 együtt oxocsoportot jelent;
q értéke 1 vagy 2;
R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport –,

ezek enantiomerei, diasztereomerei, rotációs izomerei valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében
R^1 jelentése $-OR^6$ általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése hidrogénatom;
R^2 jelentése hidrogénatom; vagy
R^1 és R^2 együtt oxocsoportot képez.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület a következők közül:

a) *rel*-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
b) 3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
c) *rel*-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-2-oxo-azetidin;
d) 3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-2-oxo-azetidin;
e) *rel*-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(R)*-hidroxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
f) *rel*-3-*(S)*-{2-[(4-fluor-fenil)-tio]-1*(S)*-hidroxi-etil}-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
g) *rel*-3-*(S)*-{2-[(4-fluor-fenil)-szulfinil]-1*(S)*-hidroxi-etil}-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
h) *rel*-3-*(S)*-{2-[(4-fluor-fenil)-szulfonil]-1*(S)*-hidroxi-etil}-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
i) *rel*-3*(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-metoxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;

j) *rel-3(S)*-{[(4-fluor-fenoxi)-metil]-karbonil}-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
k) *rel-3(S)*-[1-*(S)*-hidroxi-2-fenoxi-etil]-4*(S)*-(4-metoxi-fenil)-1-fenil-2-oxo-azetidin;
l) *rel-3(S)*-[3-(4-fluor-fenoxi)-1*(R)*-hidroxi-propil]-1-(4-fluor-fenil)-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-azetidin;
m) *rel-3(S)*-[3-(4-fluor-fenoxi)-1*(S)*-hidroxi-propil]-1-(4-fluor-fenil)-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-azetidin;
n) (3*S*,4*S*)-3-{[(4-fluor-fenoxi)-metil]-karbonil}-4-(4-hidroxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-2-oxo-azetidin;
o) *rel-3(S)*-[2-(4-fluor-fenoxi)-1*(R)*-hidroxi-etil]-1-(4-fluor-fenil)-4*(S)*-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-azetidin; és
p) 3*(S)*-[1*(S)*-acetoxi-2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-4*(S)*-(4-acetoxi-fenil)-1-(4-fluor-fenil)-2-oxo-azetidin.

4. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban, önmagában vagy szinergizmust nem okozó koleszterin-bioszintézis inhibitorral kombinációban, egy 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza.

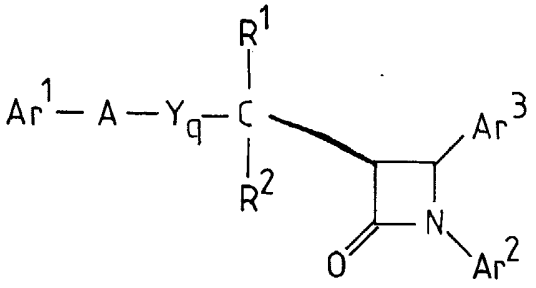
5. Egy 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület felhasználása ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére vagy plazmakoleszterin-szint csökkentésére szolgáló, egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban, önmagában vagy szinergizmust nem okozó koleszterin-bioszintézis inhibitorral kombinációban, egy 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására.

6. Ateroszklerózis kezelésére vagy megelőzésére, vagy plazmakoleszterin-szintek csökkentésére szolgáló kombinált gyógyszerkészítmények külön tárolóedényekben egyedi adagokban tartalmazó készlet (kit), *azzal jellemezve,* hogy egy tárolóedényben szinergizmust nem okozó koleszterin-bioszintézis inhibitor hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban, egy másik tárolóedényben pedig egy 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban.

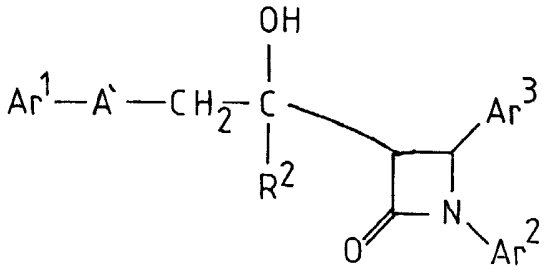
7. Eljárás (II) általános képletű királis β-amino-észterek –
amelyek képletében
Ar^{20} jelentése R^4 csoporttal szubsztituált vagy védett hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^{30} jelentése R^5 csoporttal szubsztituált vagy védett, hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
R^4 jelentése hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport;
R^{10} jelentése *transz*-2-fenil-ciklohexil-csoport –
előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy $R^{10}OH$ általános képletű, optikailag tiszta királis alkohol $R^{10}OC(O)CH_2Br$ általános képletű bróm-acetát-származékát egy $Ar^{20}-N=CH-Ar^{30}$ általános képletű iminnel – – amelynek képletében Ar^{20} és Ar^{30} jelentése a fentiekben meghatározott – és cinkkel reagáltatjuk egy (II) általános képletű β-amino-észterré.

8. A (II) általános képletű királis β-amino-észterek – amelyek képletében
Ar^{20} jelentése R^4 csoporttal szubsztituált vagy védett hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
Ar^{30} jelentése R^5 csoporttal szubsztituált vagy védett hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
R^4 jelentése hidrogénatom vagy *p*-halogénatom;
R^5 jelentése $-OR^6$ vagy $-O(CO)$ (1–5 szénatomos alkil)-csoport;
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport; és
R^{10} jelentése *transz*-2-fenil-ciklohexil-csoport.

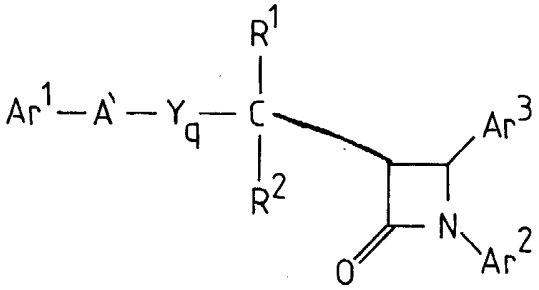
9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve,* hogy
a) olyan (I) általános képletű vegyületek –
amelyek képletében
Ar^1, Ar^2, Ar^3, R^2 és Y jelentése az 1. igénypontban meghatározott és q értéke 1;
A jelentése oxigén- vagy kénatom; és
R^1 jelentése hidroxicsoport –
[azaz (Ia) általános képletű vegyületek] előállítása esetén egy (1) általános képletű, epoxicsoporttal szubsztituált azetidinont –
amely képletben
Ar^2, Ar^3, R^2 az 1. igénypontban meghatározott –
inert oldószerben, szobahőmérsékleten, inert atmoszférában egy $Ar^1-A'-M$ általános képletű vegyülettel –
amelynek képletében
Ar^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott;
A' jelentése oxigén- vagy kénatom; és
M egy fématomot, például kálium-, lítium- vagy magnéziumatomot jelent –
reagáltatunk; vagy
b) olyan (I) általános képletű vegyületek –
amelyek képletében
Ar^1, Ar^2, Ar^3 és Y jelentése, valamint q értéke az 1. igénypontban meghatározott;
R^1 jelentése hidroxicsoport;
R^2 jelentése hidrogénatom; és
A jelentése oxigén- vagy kénatom –
[azaz (Id) általános képletű vegyületek] előállítása esetén egy (7) általános képletű, a 3-as helyzetben szubsztituálatlan azetidinont – amelynek képletében Ar^2 és Ar^3 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – inert oldószerben, alacsony hőmérsékleten előbb egy erős bázissal, majd ezt követően egy (8) általános képletű aldehiddel –
amelynek képletében Ar^1 és Y jelentése, valamint q értéke az 1. igénypontban meghatározott; és
A' jelentése oxigén- vagy kénatom –
reagáltatunk.



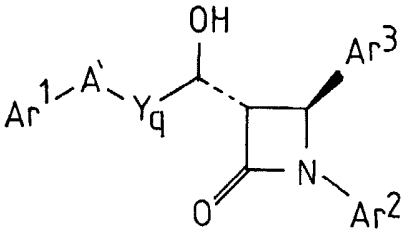
(I)



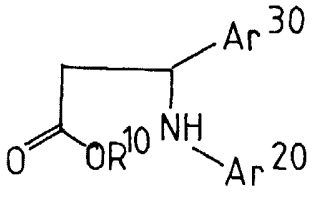
(Ia)



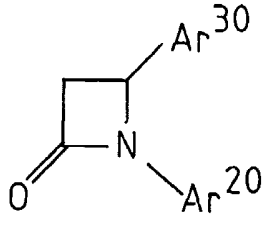
(Ic)



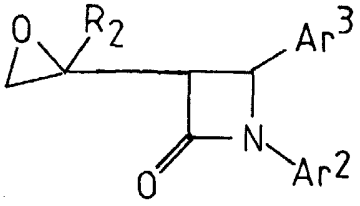
(Id)


Ar30
O
OR10
NH
Ar20

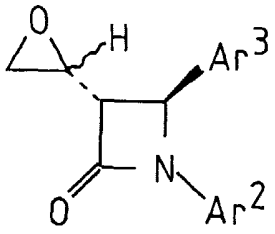
(II)


Ar30
N
O
Ar20

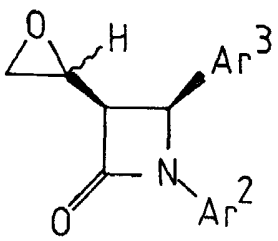
(III)


O
R2
Ar3
N
O
Ar2

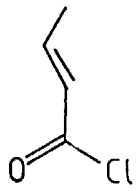
(1)


O
H
Ar3
N
O
Ar2

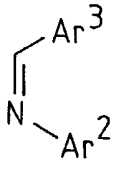
(1a)


O
H
Ar3
N
O
Ar2

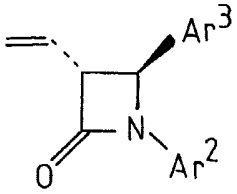
(1b)



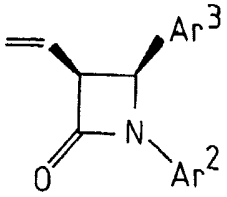
(2)



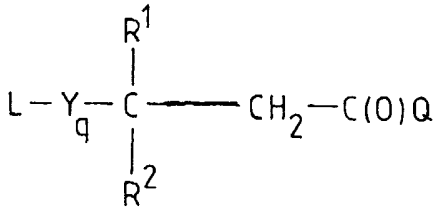
(3)



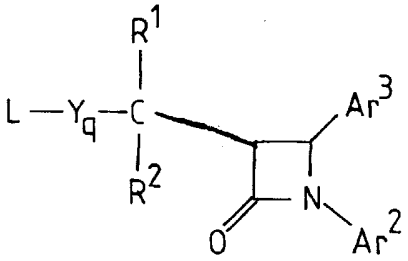
(4)



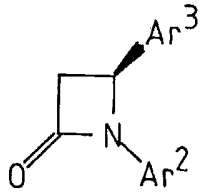
(4a)



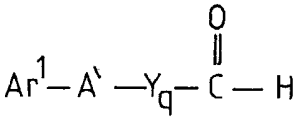
(5)



(6)



(7)



(8)

$R^{10}OC(O)CH_2Br$ (9)