



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41948 (13) C2

(51) 7 C07D205/08, A61K31/397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ГІДРОКСИЛОМ АЗЕТИДИНОНИ, ПРИДАТНІ ЯК ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНИЙ ЗАСІБ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ

(21) 96031081

(22) 14 09 1994

(24) 15 10 2001

(31) 08/102 440, 08/257 593

(32) 21 09 1993, 09 08 1994

(33) US, US

(86) PCT/US94/10099, 14 09 1994

(46) 15 10 2001, Бюл № 9, 2001 р

(72) Розенблум Стюарт Б, US, Дугар Сандип, US,
Бьорнетт Дуане А, US, Кладер Джон В, US,
Мекптрік Брайєн А, US

(73) ШЕРІНГ КОРПОРЕЙШН, US

(56) US 4 983 597

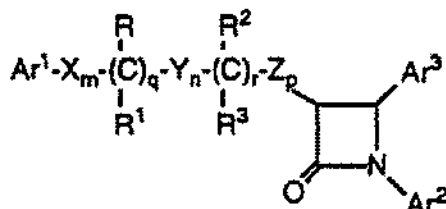
EP 264 231

EP 337 549

EP 199 630

WO 93/2048, 1993

(57) 1 Замещенные гидроксилом азетидиноны
общей формулы



или их фармацевтически приемлемые соли, где
Ar¹ и Ar² независимо друг от друга выбраны из
группы, включающей арил и замещенный остаток
R⁴ арил,

Ar³ - арил или замещенный остатком R⁵ арил,

X, Y и Z независимо друг от друга выбраны из
группы, включающей -CH₂-, -CH(низший алкил)-,
-C(ди-низший алкил)-,

R и R² независимо друг от друга выбраны из груп-
пы, включающей -OR⁶-, -O(CO)R⁶-, -O(CO)OR⁹ и
-O(CO)NR⁶R⁷-,

R¹ и R³ независимо друг от друга выбраны из группы,
включающей водород, низший алкил и арил,

q - 0 или 1,

г - 0 или 1,

m, n и p независимо друг от друга означают число
0 ÷ 4,

при этом по меньшей мере один из индексов q и г
означает число 1, и сумма индексов m, n, p, q и г
равна 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и

если p - 0, и г - 1, то сумма индексов m, q и n равна
1, 2, 3, 4 или 5,

R⁴ - 1-5 заместителей, независимо выбранных из
группы, включающей низший алкил, -OR⁶-, -O(CO)R⁶-,
-O(CO)OR⁹-, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶-, -O(CO)NR⁶R⁷-, -NR⁶R⁷-,
-NR⁶(CO)R⁷-, -NR⁶(CO)OR⁹-, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷-,
-NR⁶SO₂R⁹-, -COOR⁶-, -CONR⁶R⁷-, -COR⁶-, -SO₂NR⁶R⁷-,
S(O)₀₋₂R⁹-, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶-, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷-,
-(низший алкилен)COOR⁶-, -CH=CH-COOR⁶-, -CF₃-,
-CN-, -NO₂ и гапоид,

R⁵ - 1-5 заместителей, независимо выбранных из
группы, включающей -OR⁶-, -O(CO)R⁶-, -O(CO)OR⁹-,
-O(CH₂)₁₋₅OR⁶-, -O(CO)NR⁶R⁷-, -NR⁶R⁷-, -NR⁶(CO)R⁷-,
-NR⁶(CO)OR⁹-, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷-, -NR⁶SO₂R⁹-,
-COOR⁶-, -CONR⁶R⁷-, -COR⁶-, -SO₂NR⁶R⁷-, S(O)₀₋₂R⁹-,
-O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶-, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷-, -(низший
алкилен)COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶-,

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо друг от друга выбраны из
группы, включающей водород, низший алкил,
арил, замещенный арилом низший алкил,
R⁹ означает низший алкил, арил или замещенный
арилом низший алкил

2 Соединение по п 1, где

Ar¹ - фенил или замещенный остатком R⁴ фенил,

Ar² - фенил или замещенный остатком R⁴ фенил,

Ar³ - замещенный остатком R⁵ фенил

3 Соединение по п 2, где

Ar¹ - замещенный остатком R⁴ фенил, где

R⁴ означает гапоид,

Ar² - замещенный остатком R⁴ фенил, где

R⁴ означает гапоид или остаток -OR⁶-, где

R⁶ означает низший алкил или водород,

Ar³ - замещенный остатком R⁵ фенил, где

R⁵ означает остаток -OR⁶-, где

R⁶ означает низший алкил или водород

4 Соединение по одному из пп 1-3, где

X, Y и Z независимо друг от друга означают группу
формулы -CH₂-,

R¹ и R³ - водород,

R и R² независимо друг от друга означают группу
формулы -OR⁶-, где

R⁶ означает водород,

сумма индексов m, n, p, q и г - 2, 3 или 4

5 Соединение по одному или нескольким из пп 1-
4, где m, n и г - 0,

q - 1,

p - 2

6 Соединение по одному или нескольким из пп 1-
4, где p, q и n - 0,

г - 1,

м - 2 или 3

7 Соединение по п 1, выбранное из группы, включающей

3(R)-(2(R)-окси-2-фенилэтил)-4(R)-(4-метокси-фенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(R)-(2(R)-окси-2-фенилэтил)-4(S)-(4-метокси-фенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(S)-(1(S)-окси-3-фенилпропил)-4(S)-(4-метокси-фенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(S)-(1(R)-окси-3-фенилпропил)-4(S)-(4-метокси-фенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(R)-(1(R)-окси-3-фенилпропил)-4(S)-(4-метокси-фенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(R)-[(S)-окси-(2-нафталил)метил]-4(S)-(4-метоксифенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(R)-[(R)-окси-(2-нафталил)метил]-4(S)-(4-метоксифенил)-1-фенил-2-азетидинон,

3(R)-(3(R)-окси-3-фенилпропил)-1,4(S)-бис-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

3(R)-(3(S)-окси-3-фенилпропил)-1,4(S)-бис-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

4(S)-(4-оксифенил)-3(R)-(3(R)-окси-3-фенилпропил)-1-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

4(S)-(4-оксифенил)-3(R)-(3(S)-окси-3-фенилпропил)-1-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(RS)-окси-[4-(метоксиметокси)-фенил]пропил]-1,4(S)-бис-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

1-(4-фторфенил)-3(R)-[3(S)-(4-фторфенил)-3-оксипропил]-4(S)-(4-оксифенил)-2-азетидинон,

1-(4-фторфенил)-3(R)-[3(R)-(4-фторфенил)-3-оксипропил]-4(S)-(4-оксифенил)-2-азетидинон,

4(S)-[4-(ацетилокси)фенил]-3(R)-(3(R)-окси-3-фенилпропил)-1-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

4(S)-[4-(ацетилокси)фенил]-3(R)-(3(S)-окси-3-фенилпропил)-1-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

1-(4-фторфенил)-3(R)-[3(S)-(4-фторфенил)-3-оксипропил]-4(S)-[4-(фенилметокси)фенил]-2-азетидинон,

3(R)-[3(R)-(ацетилокси)-3-фенилпропил]-1,4(S)-бис-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(S)-(ацетилокси)-3-фенилпропил]-1,4(S)-бис-(4-метоксифенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(R)-(ацетилокси)-3-(4-фторфенил)пропил]-4(S)-[4-(ацетилокси)-фенил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(S)-(ацетилокси)-3-(4-фторфенил)пропил]-4(S)-[4-(ацетилокси)-фенил]-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(R)-(ацетилокси)-3-(4-хлорфенил)пропил]-4(S)-[4-(ацетилокси)-фенил]-1-(4-хлорфенил)-2-азетидинон,

3(R)-[3(S)-(ацетилокси)-3-(4-хлорфенил)пропил]-4(S)-[4-(ацетилокси)-фенил]-1-(4-хлорфенил)-2-азетидинон,

1-(4-фторфенил)-4(S)-(4-оксифенил)-3(R)-(1-(R)-окси-3-фенилпропил)-2-азетидинон

8 Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения или профилактики атеросклероза, или для снижения содержания холестерина в сыворотке, содержащая активное вещество и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит, по меньшей мере, одно соединение по одному или нескольким из пп 1 - 7 или его смесь с ингибитором биосинтеза холестерина в эффективном количестве

9 Фармацевтическая композиция по п 8, отличающаяся тем, что в качестве ингибитора биосинтеза холестерина содержит ингибитор, выбранный из группы, включающей ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, CI-981, DMP-565, L-659,699, сквалестатин 1 и NB-589

10 Фармацевтическая композиция по п 9, отличающаяся тем, что в качестве ингибитора биосинтеза холестерина содержит ингибитор, выбранный из группы, включающей ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, CI-981, DMP-565, L-659,699, сквалестатин 1 и NB-589

11 Способ лечения или профилактики атеросклероза, или снижения уровня холестерина в сыворотке путем назначения пациенту активного вещества, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют, по меньшей мере, одно соединение по одному или нескольким из пп 1 - 7 или его смесь с ингибитором биосинтеза холестерина в эффективном количестве

Изобретение относится к замещенным гидроксилом азетидинонам, пригодным в качестве гиполипемического средства в области лечения и профилактики атеросклероза, а также к комбинации предлагаемого замещенного гидроксилом азетидинона и ингибитора биосинтеза холестерина, пригодной для лечения и профилактики атеросклероза. Изобретение дальше относится к способу получения замещенных гидроксилом азетидинов

Атеросклероз венечных сосудов сердца представляет собой основную причину смерти и кардиоваскулярных заболеваний в западном мире. Факторы риска атеросклероза венечных сосудов сердца включают гипертонию, сахарный диабет, влияние наследственности, мужской пол, курение сигарет и содержание холестерина в сыворотке. Общее содержание холестерина более 225 - 250 мг/дл связано с существенным увеличением риска кардиоваскулярного заболевания

Сложные эфиры холестерина представляют собой основной компонент атеросклеротических поражений и основную форму отложения холестерина в клетках стенок артерий. Образование сложных эфиров холестерина также представляет собой ключевую стадию в процессе кишечной абсорбции диетического холестерина. Итак, торможение образования сложных эфиров холестерина и снижение содержания холестерина в сыворотке позволяют задерживать дальнейшее развитие атеросклеротического поражения, снижать скопление сложных эфиров холестерина в стенках артерий и блокировать кишечную абсорбцию диетического холестерина

В литературе есть сведения о том, что некоторые азетидиноны являются агентами снижения содержания холестерина и/или торможения образования холестеринсодержащих поражений в стенках артерий млекопитающих. Патент США

№ 4 983 597 описывает N-сульфонил-2-азетидиноны в качестве антихолестеринемического агента, а Рам и др. предлагают сложный этиловый эфир 4-(2-оксоазетидин-4-ил)-феноксиалканкарбоновых кислот в качестве гиполипидемического агента [см. Indian J. Chem. Sect. B, 29 B, 12 (1990 г.), стр. 1134-1137]. Опубликованный европейский патент № 264 231 раскрывает 1-замещенные 4-фенил-3-(2-оксо-алкилиден)-2-азетидиноны в качестве ингибитора агрегации кровяных пластинок. В европейском патенте № 199 630 и заявке на европейский патент № 337 549 описываются ингибирующие эластазу замещенные азетидиноны, которые считаются пригодными для лечения воспалительных состояний, ведущих к разрушению ткани и связанных с разными заболеваниями, например, с атеросклерозом. В международной заявке № W093/02048, опубликованной 4-го февраля 1993 г., описываются замещенные β-лактамы, пригодные в качестве гипохолестеринемического средства.

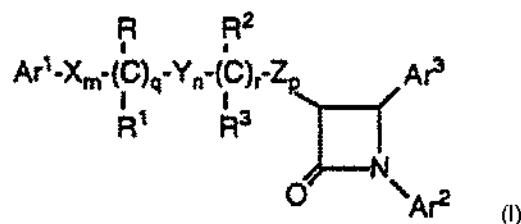
Регулирование гомеостаза холестерина во всем теле человека или млекопитающих включает в себя регулирование диетического холестерина, модуляцию биосинтеза холестерина, биосинтеза желчной кислоты и катаболизма холестеринсодержащих липопротеинов в сыворотке. Печень представляет собой главный орган биосинтеза холестерина и катаболизма, и тем самым решающий фактор, определяющий содержание холестерина в сыворотке. Печень является местом синтеза и секреции липопротеинов очень низкой плотности, которые затем в ходе метаболизма переводятся в липопротеины низкой плотности. Липопротеины низкой плотности представляют собой преобладающие холестеринсодержащие липопротеины в сыворотке, а повышение их концентрации связано с усиленным атеросклерозом.

Снижение абсорбции холестерина в кишках любым путем приводит к уменьшению количества холестерина, поданного к печени. Результатом этого являются снижение производства печеночного липопротеина очень низкой плотности и повышение печеночного очищения от холестерина в сыворотке, имеющих плавным образом в виде липопротеинов низкой плотности. Таким образом, конечным результатом торможения кишечной абсорбции холестерина является снижение уровня холестерина в сыворотке.

Торможение биосинтеза холестерина при помощи редуктазы 3-окси-3-метил-глутарил-коэнзима А (EC1.1.1.34) оказывалось эффективным методом снижения содержания холестерина в сыворотке [см. Witzum, Circulation, 80, 5 (1989), стр. 1101-1114] и уменьшения атеросклероза. Комбинированная терапия редуктазой 3-окси-3-метилглутарил-коэнзима А и веществом, усиливающим экскрецию желчной кислоты, оказывалась более эффективным для гиперлипидемических больных чем любое вещество, используемое в некомбинированной терапии [см. Illingworth, Drugs, 36 (дополнительный том 3) (1988), стр. 63-71].

Сущность изобретения

Новые гипохолестеринемические соединения данного изобретения имеют формулу (I)



или являются фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I), где Ar¹ и Ar² независимо друг от друга выбраны из группы, включающей арил и замещенный остатком R⁴ арил,

Ar³ - арил или замещенный остатком R⁵ арил,

X, Y и Z независимо друг от друга выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH(низший алкил)-, -C(ди-низший алкил)-,

R и R² независимо друг от друга выбраны из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶ и -O(CO)NR⁶R⁷,

R¹ и R³ независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, низший алкил и арил, q - 0 или 1,

r - 0 или 1,

m, n и p независимо друг от друга означают число 0 ÷ 4,

при этом по меньшей мере один из индексов q и r означает число 1, и сумма индексов m, n, p, q и r равна 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и

если p - 0, и r - 1, то сумма m, q и n равна 1, 2, 3, 4 или 5,

R⁴ - 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)-COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ и галоид,

R⁵ - 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)COOR⁶ и -CH=CH-COOR⁶,

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, низший алкил, арил, замещенный арилом низший алкил,

R⁹ означает низший алкил, арил или замещенный арилом низший алкил,

R⁴ предпочтительно означает 1 - 3 независимо выбранных заместителей, и

R⁵ предпочтительно означает 1 - 3 независимо выбранных заместителей.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), где

Ar¹ - фенил или замещенный остатком R⁴ фенил, в частности замещенный остатком (4-R⁴) фенил. Ar² предпочтительно означает фенил или замещенный остатком R⁴ фенил, в частности замещенный остатком (4-R⁴) фенил. Ar³ предпочтительно означает замещенный остатком R⁵ фенил, в частности замещенный остатком (4-R⁵) фенил.

Когда Ar¹ - замещенный остатком (4-R⁴) фенил, R⁴ предпочтительно означает галоид. Когда

Ar^2 и Ar^3 - замещенный остатком R^4 или соответственно R^5 фенил, R^4 предпочтительно означает галлоид или радикал $-OR^6$, а R^5 предпочтительно означает радикал $-OR^6$, при этом R^6 означает низший алкил или водород

В частности предпочитают соединения, где Ar^1 и Ar^2 оба означают 4-фторфенил, а Ar^3 - 4-оксифенил или 4-метоксифенил

X , Y и Z предпочтительно означают $-CH_2-$, R^1 и R^3 предпочтительно означают водород, R и R^2 предпочтительно означают остаток $-OR^6$, где

R^6 означает водород, или группу, которая легко подвергается обмену до гидроксила (например, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, где остатки R^6 , R^7 и R^8 имеют вышеуказанные значения)

Сумма индексов m , n , p , q и r предпочтительно равна 2, 3 или 4, в частности 3. Предпочитаются соединения, у которых каждый из индексов m, n и r - 0, q - 1, а p - 2. Также предпочитают соединения, у которых каждый из индексов p , q и n - 0, r - 1, а m - 2 или 3. Более предпочтительными соединениями являются соединения, у которых каждый из индексов m, n и r - 0, q - 1, p - 2, Z - группа $-CH_2-$, а остаток R - группа формулы $-OR^6$, при этом R^6 в частности означает водород. Другими более предпочтительными соединениями являются соединения, у которых каждый из индексов p, q и n - 0, r - 1, m - 2, X - $-CH_2-$, а остаток R^2 - группа формулы $-OR^6$, при этом R^6 в частности означает водород.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения, у которых Ar^1 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, Ar^2 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, а Ar^3 - замещенный остатком R^5 фенил.

Также предпочитают соединения, где Ar^1 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, Ar^2 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, Ar^3 - замещенный остатком R^5 фенил, а сумма индексов m , n , p , q и r равна 2, 3 или 4, в частности 3.

Более предпочитают соединения, где Ar^1 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, Ar^2 - фенил или замещенный остатком R^4 фенил, Ar^3 - замещенный остатком R^5 фенил,

а каждый из индексов m , n и r - 0, q - 1, а p - 2, или же каждый из индексов p , q и n - 0, r - 1, а m - 2 или 3.

Изобретение также относится к способу снижения содержания холестерина в сыворотке млекопитающих и человека путем дачи соединения формулы (I) в эффективном количестве. Поэтому пункт применения соединения данного изобретения в качестве гиполипидемического средства также включен в формулу изобретения.

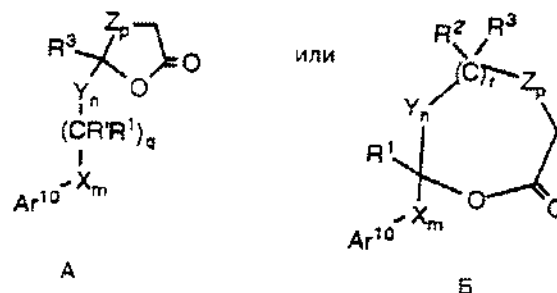
Дальше, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное для снижения содержания холестерина в сыворотке количество соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемом носителе.

Изобретение дальше относится к способу снижения уровня холестерина в сыворотке, а также к способу лечения или профилактики атеросклероза, включающему дачи млекопитающему или человеку эффективного количества комбинации предлагаемого ингибитора абсорбции холестерина на основе замещенного гидроксидом азетидинона формулы (I) и ингибитора биосинтеза холестерина. Итак, изобретение относится к использованию ингибитора абсорбции холестерина на основе замещенного гидроксидом азетидинона в комбинации с ингибитором биосинтеза холестерина (и, соответственно, к использованию ингибитора биосинтеза холестерина в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина на основе замещенного гидроксидом азетидинона формулы (I) с целью лечения или профилактики атеросклероза или снижения содержания холестерина в сыворотке.

Дальше, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество ингибитора абсорбции холестерина на основе замещенного гидроксидом азетидинона формулы (I), ингибитор биосинтеза холестерина, а также фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, изобретение относится к комплексу, содержащему в одной емкости эффективное количество ингибитора абсорбции холестерина на основе замещенного гидроксидом азетидинона формулы (I) в фармацевтически приемлемом носителе, а в другой емкости эффективное количество ингибитора биосинтеза холестерина в фармацевтически приемлемом носителе.

Дальше, изобретение относится к способу получения определенных соединений формулы (I), включающему следующие стадии

а) обработку сильным основанием лактона формулы

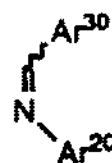


где R^1 и R^2 - остатки R и R^2 , соответственно, или защищенные гидроксильные группы,

Ar^{10} - остаток Ar^1 , защищенный арил, замещенный гидроксидом, или защищенный арил, замещенный аминогруппой,

а остальные остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, при этом в лактоне формулы Б, если каждый из индексов n и r - 0, то p - число 1 - 4,

б) взаимодействие продукта стадии (а) с имином формулы



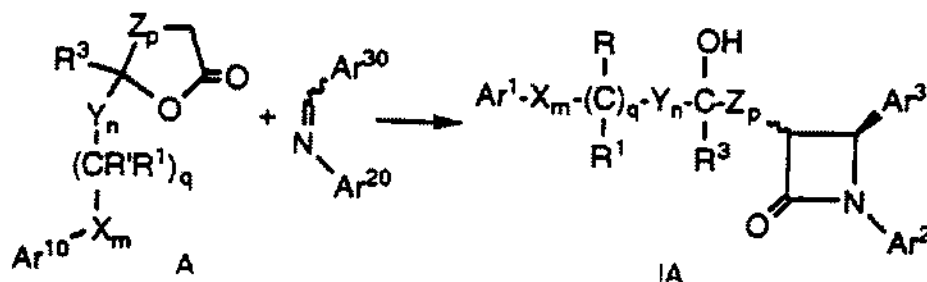
где Ar^{20} - остаток Ar^2 , защищенный арил, замещенный гидроксильной, или защищенный арил, замещенный аминогруппой, Ar^{30} - остаток Ar^3 , защищенный арил, замещенный гидроксильной, или защищенный арил, замещенный аминогруппой,

в) прекращение реакции путем добавки кислоты,

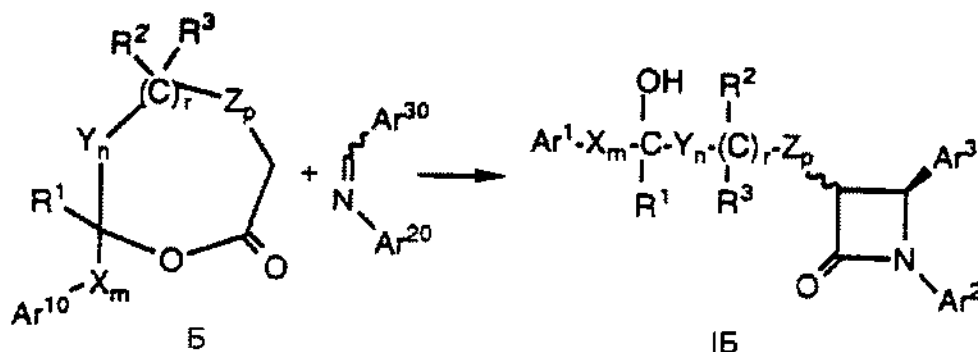
г) удаление, если необходимо, защитных групп остатков R^1 , R^2 , Ar^{10} , Ar^{20} и Ar^{30} , если такие имеются,

д) введение, если необходимо, функциональных групп в служащие в качестве заместителей гидроксильные или аминные группы у остатков R^1 , R^2 , Ar^1 , Ar^2 и Ar^3

Соединения формул (IA) и (IB) с использованием вышеуказанных лактонов получают следующим путем



где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, и



где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения

Подробное описание изобретения

Применяемый в рамках данной заявки термин "низший алкил" означает неразветвленные или разветвленные алкильные цепи с 1 - 6 атомами углерода

Под "арилом" понимаются фенил, нафтил, инденил, тетрагидронафтил или инданил

Под "галогидом" понимаются атомы фтора, хлора, брома или йода

Приведенная выше формулировка „ R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы заместителей" означает не только то, что R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны, но и то, что, если в одной молекуле существуют более одного остатка R^6 , R^7 или R^8 , соответственно, то эти остатки выбраны независимо друг от друга (т.е. если R -группа -OR⁶, где R⁶ означает водород, то R⁴ может представлять собой группу -OR⁶, где R⁶ означает низший алкил)

Соединения вышеприведенной общей формулы (I) имеют по меньшей мере один асимметричный атом углерода и поэтому все изомеры, включая энантиомеры и диастереомеры, входят в объем изобретения. Изобретение включает d- и l-изомеры как в чистом виде, так и в виде смеси, включая рацемические смеси. Изомеры можно получать известными приемами, либо путем реакции

хиральных исходных соединений, либо путем разделения изомеров соединений вышеприведенной общей формулы (I). Изомеры могут также представлять собой геометрические изомеры, например, в том случае, если имеется двойная связь. Все такие геометрические изомеры входят в объем изобретения

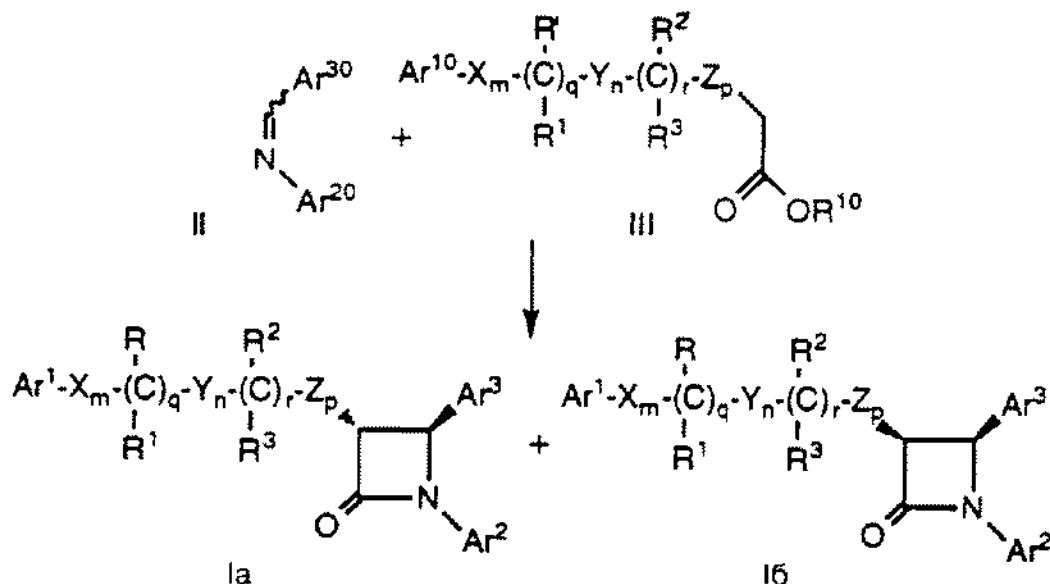
Специалисту известно, что у некоторых соединений вышеприведенной общей формулы (I) один изомер может проявлять более высокую фармакологическую активность чем другой изомер того же соединения

Предлагаемые соединения с аминогруппой могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органической или неорганической кислотой. Подходящими кислотами для солеобразования являются, например, соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, салициловая кислота, maleиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, метансульфокислота, а также другие минеральные и карбоновые кислоты, известные в качестве пригодных для этой цели кислот. Соль получают путем взаимодействия свободного основания с достаточным

количеством жепаемой кислоты. Свободное основание можно регенерировать за счет обработки соли подходящим разбавленным водным основанием, таким, как, например, разбавленный водный бикарбонат натрия. Свободное основание несколько отличается от соответствующей соли по определенным физическим свойствам, таким, как, например, растворимость в полярных растворителях. Но в остальном, соли являются такими же пригодными для цели изобретения веществами, что и соответствующее свободное основание.

Определенные соединения настоящего изобретения имеют кислый характер, например, те соединения, которые имеют карбоксильную группу. Эти соединения образуют фармацевтически приемлемые соли с неорганическим или органическим основанием. В качестве примеров таких солей можно назвать натриевую, калиевую, кальциевую, алюминиевую, золотую и серебряную соли. Изобретением также охватываются соли, образованные фармацевтически приемлемыми аминами, такими, как, например, аммиак, алкиламины, оксиалкиламины, N-метилпиперазин и т.п.

Способ А



Соединения формул (Ia) и (Ib), где Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , X, Y, Z, R, R^1 , R^2 , R^3 , m, n, p, q и г имеют вышеуказанные значения, можно получать путем обработки сложного эфира формулы (III), где R^{10} означает низший алкил, например, этил, или хиральную группу, такую, как, например, ментил или 10-(диизопропилсульфонамидо)изоборнил, а другие остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, сильным основанием, таким, как, например, диизопропиламид лития, в среде подходящего растворителя, такого, как, например, тетрагидрофуран, при температуре -78°C . В качестве совместного растворителя при необходимости можно добавлять способствующее растворению вещество, такое, как, например, гексаметилфосфортриамид. Добавляют имин формулы (II), где Ar^{20} и Ar^{30} имеют вышеуказанные значения, а реакционную смесь либо нагревают до комнатной температуры, либо оставляют на подхо-

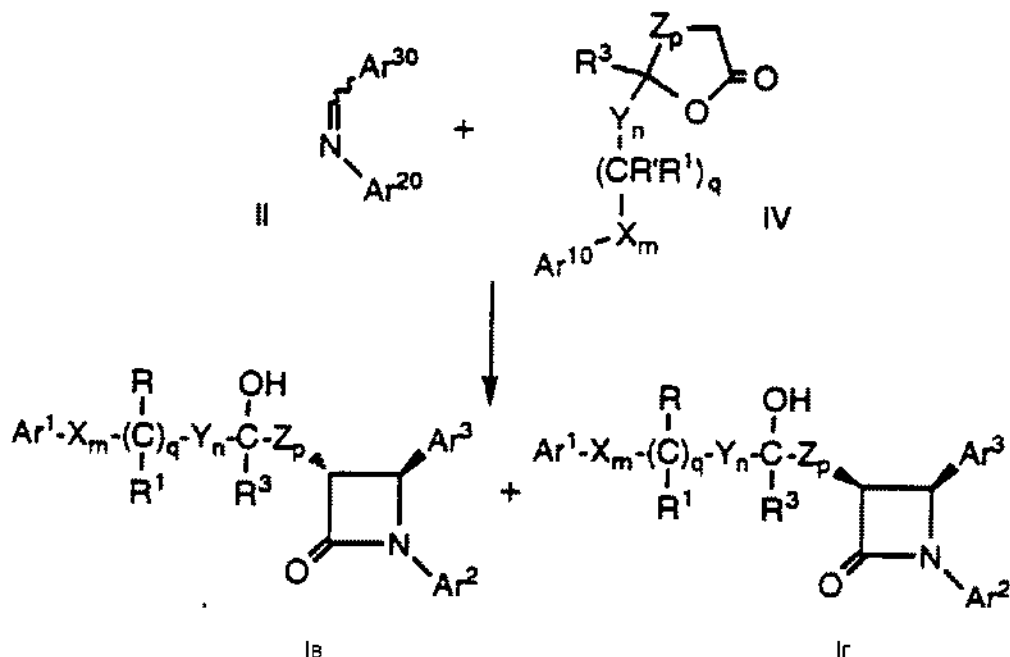
длежащем уровне температуры, например -78°C , в течение соответствующего срока, после чего реакцию прекращают путем добавки пригодной кислоты, такой, как, например, 1-н. соляная кислота. Продукт выделяют известными приемами. В случае наличия указанной в таблице 1 (см. ниже) защитной группы у одного или нескольких остатков, которые могут быть защищены, необходимо проведение дополнительной стадии, включающей удаление защитной группы известным приемом. Однако, в случае соединения формулы (Ia), (Ib) или любого соединения формулы (I), где защищенной гидроксильной группой Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 или R^2 является алкоксил или бензильный-оксигруппа, защитную группу не надо удалять, чтобы получить соединение формулы (I). При использовании хирального сложного эфира формулы (III) получаемое соединение формулы (Ia) или (Ib) не является рацемическим.

Соединения общей формулы (I) можно получать известными приемами, описанными, например, в нижеследующем или в международной заявке № W093/02048.

Имины формулы (II) ($\text{Ar}^{30}\text{-CH=N-Ar}^{20}$) можно получать из альдегидов формулы $\text{Ar}^{30}\text{-CHO}$ и аминов формулы $\text{Ar}^{20}\text{-NH}_2$ известными приемами

Альдегиды формулы $\text{Ar}^{30}\text{-CHO}$ и амины формулы $\text{Ar}^{20}\text{-NH}_2$ можно покупать в торговле или получать известными приемами

Способ А'



Соединения формул (1b) и (1r), где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, можно получать способом, включающим следующие стадии

а) Лактон формулы (IV), где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, обрабатывают сильным основанием, таким, как, например алкиллитий (например, н-бутиллитий), гидрид металла (например, гидрид натрия), алкоголят металла (например, метилат натрия), галогидметаллом (например, четыреххлористым титаном), обмен ионов металлов энолата лития с галогидметаллом (например, хлоридом цинка), обмен ионов металлов энолата лития с алкилом металла (например, 9-борабициклононил-трифлатом), или предпочтительно амидом металла (например, диизопропиламидом лития), в среде пригодного неводного органического растворителя, такого, как, например, сухой тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или бензол, в сухой, инертной атмосфере, например, в атмосфере азота. Реакцию осуществляют при температуре примерно $0^\circ\text{C} \div -85^\circ\text{C}$, предпочтительно -78°C , в течение примерно 5 - 60 минут, предпочтительно примерно 30 минут. Можно добавить 1 - 50% совместных растворителей, предпочтительно примерно 10% гексаметилфосфортриамида

(б) В течение 5 - 60 минут, предпочтительно 30 минут, в продукт стадии (а) подают имин формулы (II), где Ar^{20} и Ar^{30} имеют вышеуказанные значения, при этом температуру реакционной смеси в течение 1-12 часов, предпочтительно примерно 3 часов, сохраняют при примерно $0^\circ\text{C} \div -85^\circ\text{C}$, предпочтительно -78°C , или реакционную смесь в течение указанного времени нагревают на примерно $10^\circ\text{C}/\text{час} - 70^\circ\text{C}/\text{час}$,

предпочтительно примерно $30^\circ\text{C}/\text{час}$, до температуры примерно 20°C

(в) Реакцию прекращают добавлением пригодной кислоты, такой, как, например, 1-н соляная кислота

(г) Защитные группы остатков R^1 , R^2 , Ar^{10} , Ar^{20} и Ar^{30} , если имеются, при необходимости удаляют известными приемами, например, сильными защитные группы удаляют путем обработки фторидом

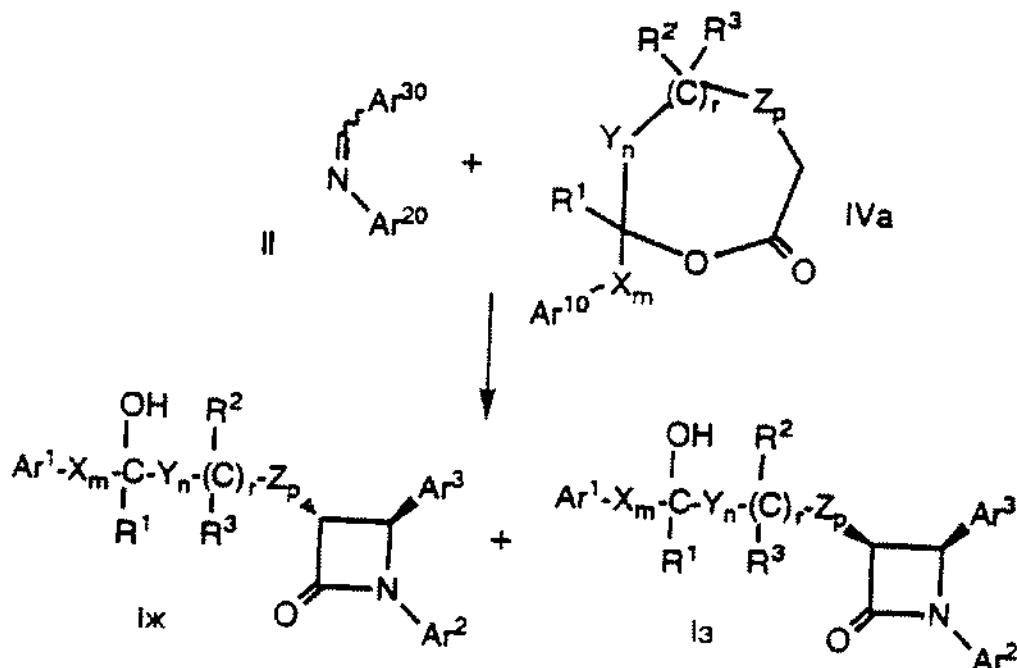
(д) Соединения формулы (I), где R и R^2 , если имеются, означают группы OR^6 , где R^6 - водород, известными приемами можно перевести в другие соединения формулы (I), где R и R^2 содержат функциональные группы, те независимо выбраны из группы, включающей OR^{6a} , $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ и $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, где R^6 , R^7 и R^9 имеют вышеуказанные значения, а R^{6a} означает низший алкил, арил или арил-низший алкил. Например, в результате взаимодействия спирта с галогидным алкилом в присутствии пригодного основания, такого, как, например, гидрид натрия, получают замещенные алкоксидом соединения (т.е. R или R^2 означают OR^6 , где R^6 - низший алкил), в результате взаимодействия спирта с агентом ацилирования, таким, как, например, ацетилхлорид, получают соединения, у которых R или R^2 означают $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, в результате взаимодействия спирта с фосгеном с последующей обработкой спиртом формулы HOR^9 получают замещенные группой $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ соединения, и в результате взаимодействия спирта с фосгеном с последующей обработкой амином формулы HNR^6R^7 получают соединения, у которых R или R^2 означают группу формулы $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$. В соединениях формулы (I), где любой из остатков Ar^1 , Ar^2 или Ar^3 содержит гидроксил или аминогруппу, ана-

логичным приемом можно ввести функциональные группы с получением других соединений формулы (I), т.е. соединений, у которых остатки R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, включающей $-\text{OR}^{6a}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.

Продукты стадий в, г или д выделяют известными приемами, такими, как, например, экстракция, кристаллизация или, предпочтительно,

хроматография на силикагеле марки 60. При применении хирального лактона получаемое соединение формулы (Iв) или (Iг) не является рацемическим соединением.

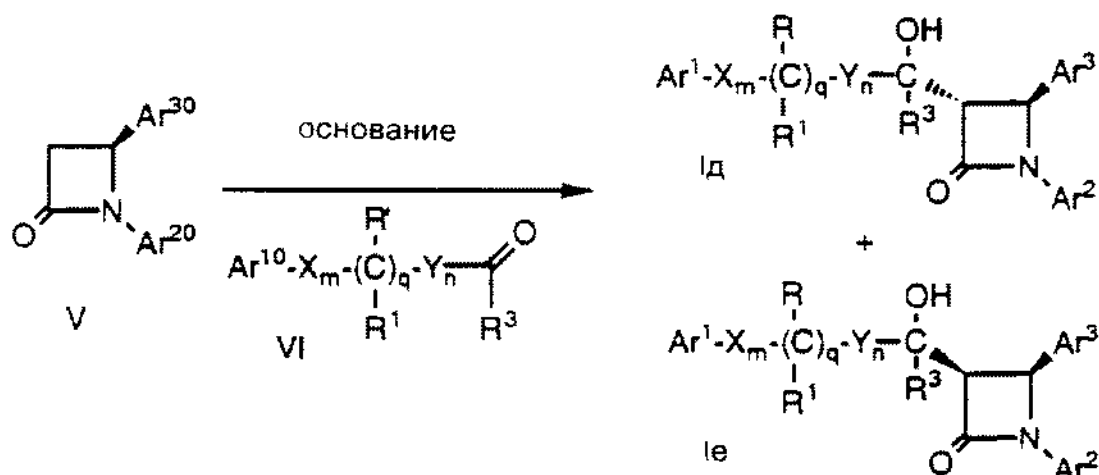
Лактоны формулы IVa можно использовать в качестве исходного вещества в процессе, описанном стадиями (а) - (д), с получением соединений формул (Iж) и (Iз), при этом если каждый из индексов п и г - 0, то р должен означать число 1 - 4.



Лактоны формул IV и IVa известны или их можно получать известными приемами. См., на-

пример, патент США № 4 375 475, и J Agric Food Chem 30 (5), 1982 г., стр. 920-924.

Способ Б



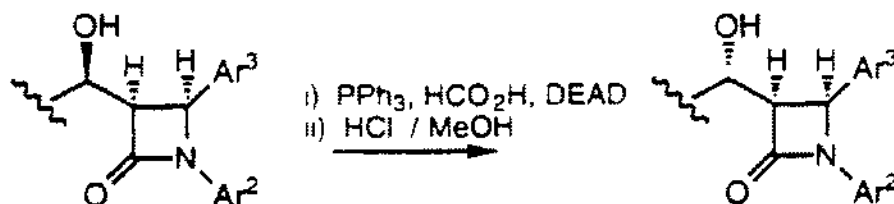
Азетидиноны формулы (V), где Ar^{20} и Ar^{30} имеют вышеуказанные значения, можно подвергать реакции с получением соединений формул (Id) и (Ie) (т.е. соединений формулы (I), где г - 1, R^2 - гидроксил, и р - 0) путем обработки азети-

динона (V) сильным основанием, таким, как, например, изопропилциклогексиламид лития, в среде пригодного растворителя, например, тетрагидрофурана, в присутствии или отсутствии гексаметилфосфортриамида при температуре -78°C , с после-

дующей добавкой альдегида или кетона формулы (VI), где Ar^{10} , X , Y , R^1 , R^3 , m , n и q имеют вышеуказанные значения. Так же, как и в способе А, защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 и R^3 удаляют в случае необходимости.

Данным приемом получают несколько возможных диастереомеров, которые можно отделять при помощи комбинации известных при-

емов, включающих кристаллизацию, хроматографию на силикагеле и высокопроизводительную жидкостную хроматографию. Остальные диастереомеры можно получать путем реакций транслокации, таких, как, например, нижеприведенная последовательность реакций по Митсунобу, где изображены частичные структуры соединения формулы (Ie).

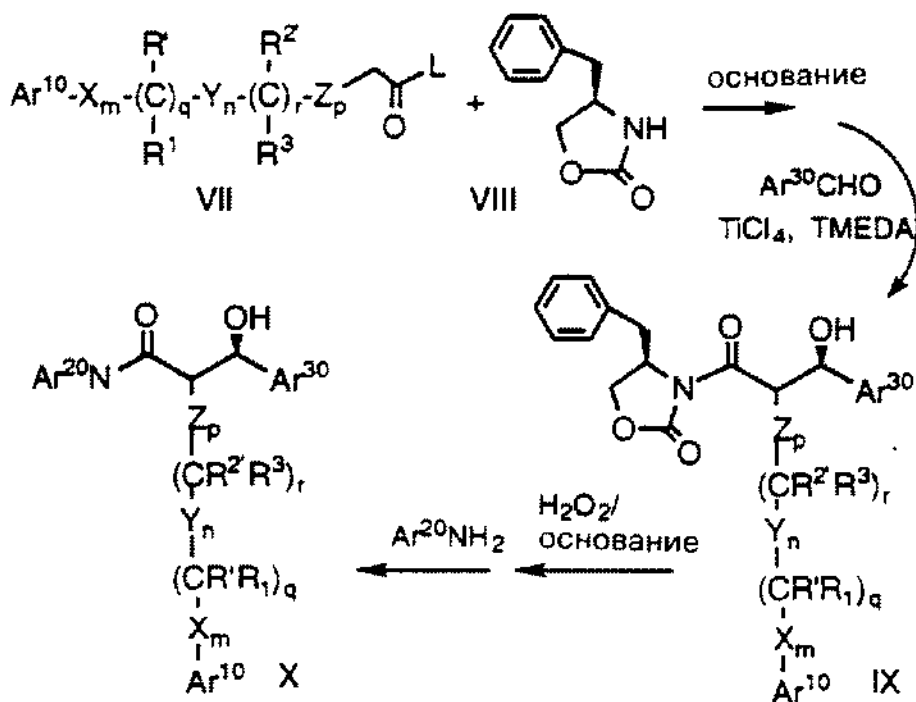


DEAD - диэтилазодикарбоксилат, MeOH - метанол PPh_3 - трифенилфосфин

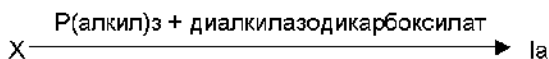
Реагенты перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а получаемый слож-

ный эфир муравьиной кислоты переводят в соответствующее гидроксильное соединение желаемой стереохимии

Способ В



TMEDA - тетраметилэтилендиамин



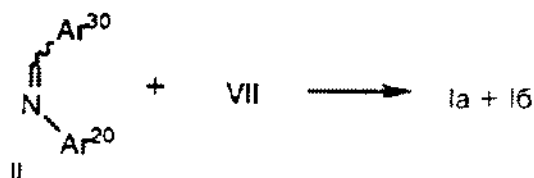
Соединения вышеуказанной формулы (Ia) можно получать путем взаимодействия хирального вспомогательного вещества, такого, как, например, соединение формулы (VIII), с активированным производным карбоновой кислоты формулы (VII), таким, как, например, хлорангидрид кислоты ($L = Cl$), смешанный ангидрид, полученный с использованием сложного феноло-

вого эфира дихлорфосфорной кислоты ($L = OP(O)(Cl)O\text{фенил}$), сложный эфир N-метил-пиридиния, полученный в результате взаимодействия кислоты с йодидом N-метил-2-хлор-пиридиния ($L = \text{йодид 2-окси-N-метилпиридиния}$), и сложный эфир 2-тиопиридила, полученный в результате взаимодействия хлорангидрида кислоты с 2-тиопиридином, где остальные остатки и

индексы имеют вышеуказанные значения. Получаемый продукт подвергают энолизации, например, четыреххлористым титаном или тетраметилэтилендиамин, с последующей конденсацией с альдегидом $Ar^{30}CHO$. Продукт подвергают гидролизу до соответствующей кислоты, с последующим взаимодействием соединения формулы

(IX) с амином $Ar^{20}NH_2$, и циклизацией получаемого соединения формулы (X), например, триалкилфосфином и диалкилазодикарбоксилатом. Так же, как и в способе А, защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 и R^2 удаляют при необходимости. Данный способ подробно описан в международной заявке № W093/02048.

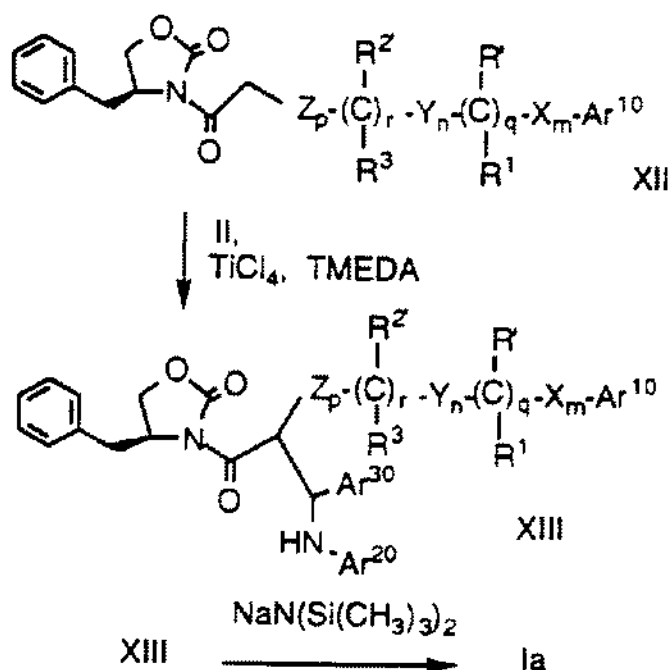
Способ Г



Соединения вышеприведенной формулы (Ia) также можно получать путем обработки имина формулы (II), где Ar^{20} и Ar^{30} имеют вышеуказанные значения, активированным производным карбоновой кислоты вышеуказанной формулы (VII), в присутствии основания - трет амина, такого, как, например, триэтиламин, трибутиламин или диэ-

тилизопропиламин, в среде инертного растворителя, например, дихлорметана. Так же, как и в способе А, защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 и R^2 удаляют при необходимости. Применение других оснований, например, пиридина, способствует образованию соединений формулы (Ib).

Способ Д



TMEDA - тетраметилэтилендиамин

На первой стадии соединение формулы (XII) растворяют в пригодном растворителе, например, неводном дихлорметане, и обрабатывают кислотой Льюиса, например, четыреххлористым титаном, при температуре примерно $-60^\circ C$ - $0^\circ C$, предпочтительно примерно $-25^\circ C$, в сухой, инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона. Добавляют основание - трет амин, такой, как, например, тетраметилэтилендиамин, и смесь перемешивают при температуре примерно $-60^\circ C$ - $0^\circ C$, предпочтительно примерно $-25^\circ C$ - $-15^\circ C$, в течение примерно 1 часа. В течение примерно 5 ми-

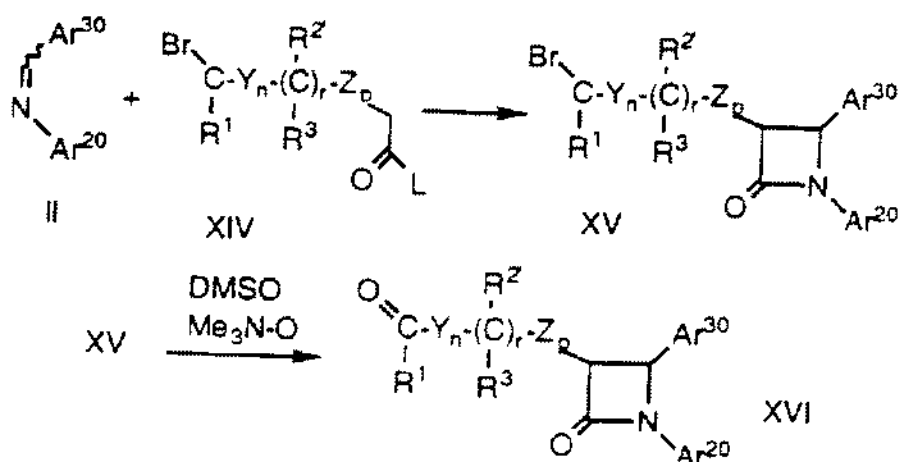
нут подают имин формулы $Ar^{30}CH=NAr^{20}$ либо как таковой, либо в качестве раствора в пригодном растворителе, таком, как, например, неводный дихлорметан, и реакционную смесь интенсивно перемешивают при температуре примерно $-60^\circ C$ - $0^\circ C$, предпочтительно примерно $-25^\circ C$ - $-15^\circ C$, в течение 3-6 часов предпочтительно 4 часов, или до того, как результат тонкослойной хроматографии показывает, что реакция окончена. В реакционную смесь при температуре реакции подают кислоту, например, уксусную кислоту, и при перемешивании в течение 1 - 3 часов, предпочти-

тельно 2 часов, смеси дают медленно нагреваться до комнатной температуры. Соединение формулы (XII) выделяют путем экстракции пригодным растворителем, например, дихлорметаном, после чего очищают путем кристаллизации или хроматографии на силикагеле.

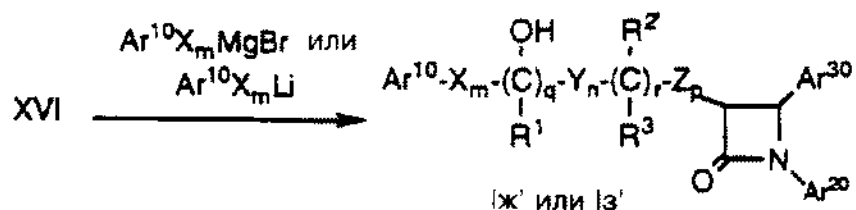
На второй стадии продукт обрабатывают сильным ненуклеофильным основанием, таким, как, например, бистриметилсилиламид натрия или

лития, при температуре примерно $-78^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. После реакции смесь поддают в водный раствор винной кислоты, а продукт выделяют из органического слоя. Так же, как и в способе А, защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} , R^1 и R^2 удаляют при необходимости. Данный способ, включая получение исходных веществ формулы (XII), более подробно описывается в международной заявке W093/02048.

Способ Е



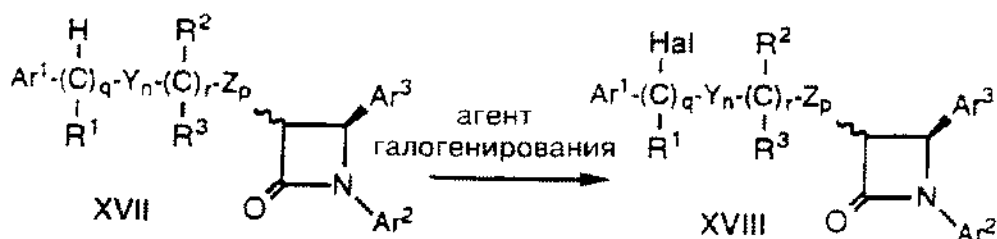
DMSO - диметилсульфоксид



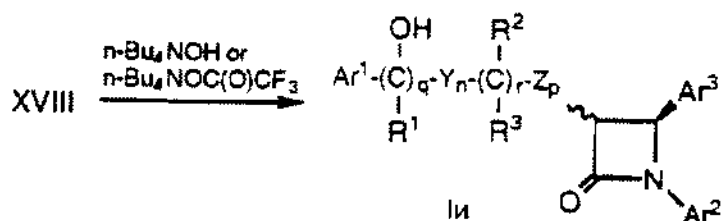
Соединения формулы (Ij') и (I3') (т.е. соединения формулы (I), где R - гидроксил), где R^2 как указано выше означает защищенную гидроксильную группу, а остальные остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, можно получать путем взаимодействия имина формулы (II) и производного карбоновой кислоты формулы (XIV), где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, по способу Г, с последующим окислением получаемого галоидного соединения формулы (XV) путем обработки окислителем, таким, как,

например, окись триметиламина, трехокись хрома или озон, в среде растворителя, например, диметилсульфоксида. Получаемый альдегид или кетон формулы (XVI) подвергают взаимодействию с арил-металлоорганическим реагентом (таким, как, например, $\text{Ar}^{10}\text{X}_m\text{MgBr}$, $\text{Ar}^{10}\text{X}_m\text{MgLi}$, $\text{Ar}^{10}\text{X}_m\text{MgCl}$, $\text{Ar}^{10}\text{X}_m\text{CeCl}_2$), с получением соединения формулы (Ij') или (I3'). Как указано выше, заместители Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} и R^2 можно переводить в желаемые заместители Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 и R^2 известными приемами.

Способ Ж



Hal - галоид

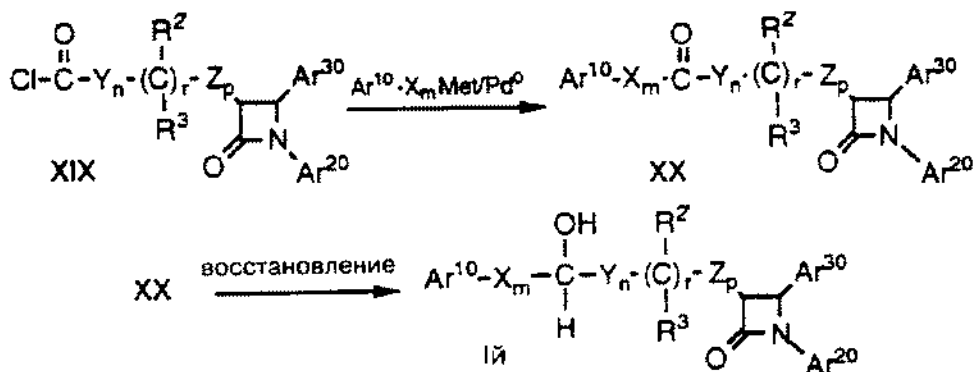


Bu - бутил

Соединения формулы (Ii) с гидроксильным заместителем на боковой цепи, смежной с остатком Ar^1 (т.е. соединения формулы I, где $m = 0$), можно получать путем нагревания соединения формулы (XVII), полученного по способу Г, где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, в течение примерно 1-6 часов до температуры примерно $60^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ вместе с агентом галогенирования, например, N-бромсукцинимидом, в среде пригодного растворителя, такого, как, например, четыреххлористый углерод, в присутствии инициатора, например, перекиси бензоила. Получаемое соединение формулы (XVIII), где Hal означает атом хлора, брома или

йода, а другие остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, нагревают в среде пригодного растворителя, например, дихлорметана, вместе с солью тетраалкиламмония, такой, как, например, гидроокись тетра-н-бутиламмония ($n\text{-Bu}_4\text{NOH}$), с получением соединения формулы (Ii). В качестве альтернативы, соединение формулы (XVIII) нагревают в среде пригодного растворителя, например, дихлорметана, с трифторацетатом тетра-н-бутиламмония ($n\text{-Bu}_4\text{NOC(O)CF}_3$), с последующей обработкой слабым основанием, таким, как, например, насыщенный аммиаком этанол, с получением соединения формулы (Ii).

Способ 3



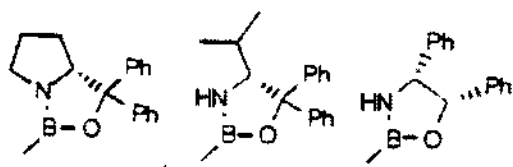
Соединения формулы (Ij) (т.е. соединения формулы I), где R - гидроксил, R' - водород, и $q = 1$) получают из соединений формулы (XIX) через 2 стадии обработки. Первая стадия заключается в том, что соединения формулы (XIX), где остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, растворяют в пригодном неводном растворителе, например, тетрагидрофуране, при температуре примерно $-20^\circ\text{C} \pm 22^\circ\text{C}$, предпочтительно примерно 0°C , в сухой, инертной атмосфере, например в атмосфере аргона, и подают донор переходного металла, например, тетраакис(трифенилфосфин)палладий или смесь ацетата палладия с трифенилфосфином. Металлоорганическое соединение формулы $\text{Ar}^{10}\text{-X}_m\text{-Met}$, где Ar^{10} , X и m имеют вышеуказанные значения, а Met означает, например, монохлорид цинка или -B(OH)_2 , подают в реакционную смесь при температуре примерно $-20^\circ\text{C} \pm 22^\circ\text{C}$, предпочтительно примерно 0°C , реакционную смесь перемешивают в течение примерно 15 минут - 4 часов, предпочтительно примерно 1 часа, после чего ей дают нагреваться до температуры примерно 22°C . В результате добавки разбавленной кислоты, например, 1-н. соляной кислоты, с последую-

щей экстракцией пригодным органическим растворителем, таким, как, например, этилацетат, получают соединение формулы XX.

Кетон формулы (XX) растворяют в пригодном растворителе, например, метаноле. Добавляют катализатор гидрирования, например, палладий на угле, и в течение 1 - 24 часов, предпочтительно примерно 16 часов, смесь подвергают воздействию газообразного водорода под давлением примерно $0,984 - 7,31 \text{ кг/см}^2$, предпочтительно примерно $4,219 \text{ кг/см}^2$. Катализатор гидрирования удаляют путем фильтрации, а растворитель удаляют в вакууме, при этом получают соединение формулы (Ij) в виде смеси спиртовых диастереомеров, которые разделяют известными приемами.

В качестве альтернативы кетон формулы (XX) растворяют в пригодном растворителе, например, тетрагидрофуране, при температуре примерно $-40^\circ\text{C} \pm 22^\circ\text{C}$, предпочтительно примерно 0°C , добавляют подходящий восстановитель, такой, как, например, боран натрия, замещенный бороводород (например, $[\text{cbz-пролин}]_3\text{BHNa}$) или боран, при необходимости в присутствии пригодного хирального промотора, взятого либо в каталитическом, либо в стехиометричес-

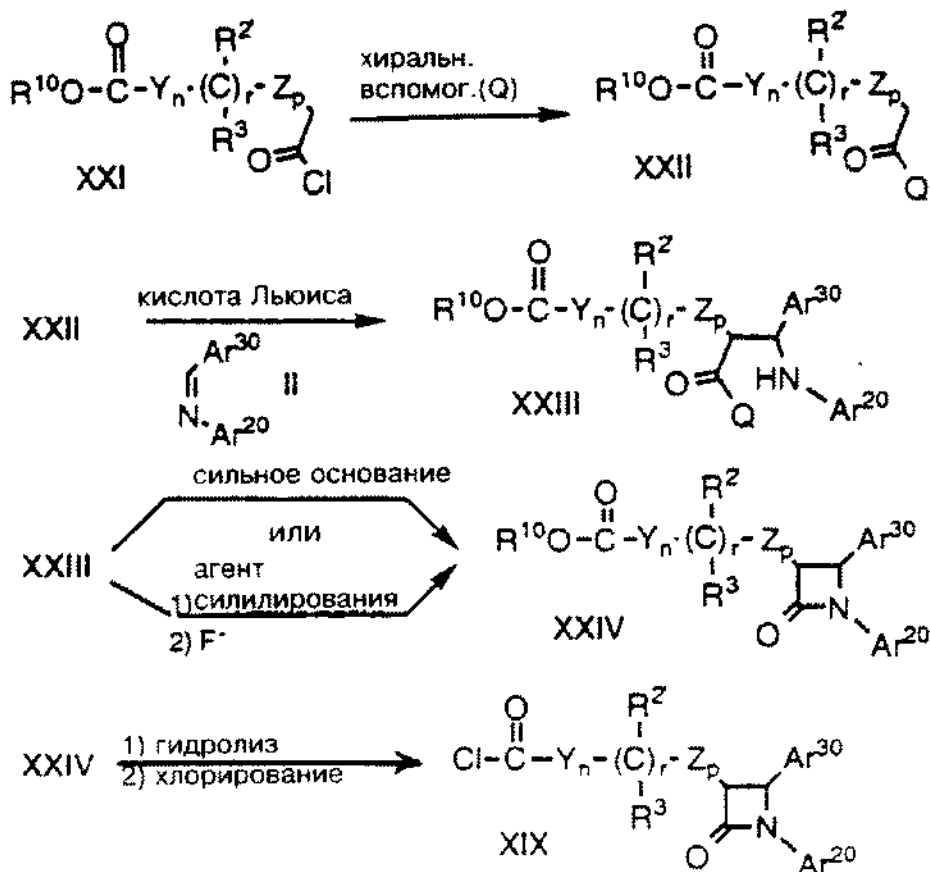
ком количестве, такого, как, например, хиральный боран следующих структур



Ph - фенил

В результате добавки разбавленной кислоты, например, 1-н соляной кислоты, с последующей экстракцией пригодным растворителем получают соединения формулы (II). Как и в вышеуказанных приемах, защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} и R^2 удаляют при необходимости. При применении хирального реагента или хирального промотора получают нестереоизомерный продукт.

Соединения формулы (XIX) можно получать нижеприведенным многостадийным приемом



Соединения формулы (XXI), где R^{10} - низший алкил, а остальные остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, являются торговыми продуктами, или их можно получать путем обработки соответствующей карбоновой кислоты (те соединений, где атом хлора замещен гидроксильной группой) хлорирующим средством, таким, как, например, тионилхлорид или оксалилхлорид, как таковым или в подходящем инертном органическом растворителе, например, толуоле, в сухой атмосфере при температуре примерно 40°C - 110°C , предпочтительно примерно 70°C . В качестве альтернативы добавляют катализатор, например, диметилформамид, реакцию осуществляют при температуре примерно 22°C , а растворитель и избыточные реагенты удаляют в вакууме. Соединение формулы (XXI) подвергают взаимодействию с хиральным вспомогательным веществом, таким, как,

например, (S)-4-фенил-2-оксазолидинон, следующим приемом хиральное вспомогательное вещество обрабатывают сильным основанием, таким, как, например, алкиллитий, гидрид металла или основанием - трет амин, например, триэтиламин, в среде пригодного неводного органического растворителя, например, сухого тетрагидрофурана, в сухой, инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона, при температуре примерно -85°C - 22°C , предпочтительно примерно 0°C , в течение примерно 10-60 минут, предпочтительно примерно 30 минут. Получаемый анион без выделения подвергают взаимодействию с соединением формулы (XXI) в среде подходящего неводного органического растворителя, например, сухого тетрагидрофурана, в сухой, инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона, при температуре примерно -85°C - 22°C , предпочтитель-

но примерно 0°C, в течение примерно 30 - 60 минут, предпочтительно примерно 30 минут. Реакционную смесь нагревают до температуры примерно 22°C и реакцию продолжают в течение 1-12 часов, предпочтительно 6 часов. Добавляют воду, соединение формулы (XXII) выделяют экстракцией и очищают путем кристаллизации.

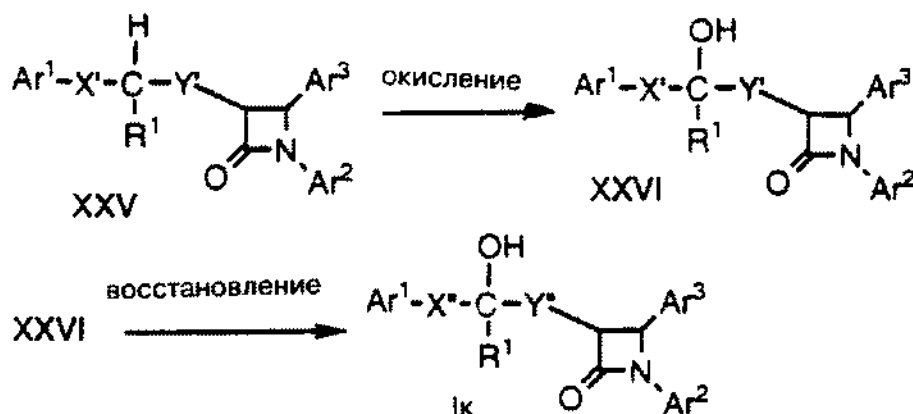
Соединение формулы (XXII) обрабатывают приемом, описанным в качестве стадии 1 способа Д, при этом получают соединение формулы (XXIII).

Циклизацию азетидинона можно осуществлять альтернативными приемами. Первый прием заключается в том, что соединение формулы (XXIII) обрабатывают сильным нуклеофильным основанием, таким, как, например, бистриметилсилиламид натрия или лития, в среде пригодного инертного органического растворителя, таким, как, например, дихлорметан, при температуре примерно -78°C ± 10°C, предпочтительно примерно 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение примерно 1 - 2 часов, при этом постепенно нагревают до температуры 22°C. Соединение формулы (XXIV) выделяют путем стандартной экстракции дихлорметаном. Другой, двухстадийный прием заключается в том, что соединение формулы (XXIII) сперва обрабатывают слабым

агентом силипирования, таким, как, например, N,O-бис(триметилсилил)ацетамид, при температуре примерно 0°C ± 100°C, предпочтительно примерно 40°C, в течение примерно 10-60 минут, предпочтительно 30 минут, после чего обрабатывают донором аниона фторида, таким, как, например, фторид тетрабутиламмония, при температуре примерно 0°C ± 100°C, предпочтительно примерно 40°C, и перемешивают в течение 0,5 - 4 часов, предпочтительно 2 часов. Соединение формулы (XXIV) выделяют стандартными методами экстракции.

Соединение формулы (XXIV) подвергают гидролизу пригодным основанием, например, гидроокисью лития, в среде подходящего растворителя, такого, как, например, 66%-ный водный раствор метанола, при температуре примерно 0°C ± 50°C, предпочтительно примерно 22°C, в течение примерно 1 - 4 часов, предпочтительно 2 часов, после чего экстрагируют пригодным растворителем, например, этилацетатом. Получаемую кислоту переводят в соответствующий хлорангидрид кислоты, как описано выше, путем обработки хлорирующим веществом, таким, как, например, оксапихлорид, с получением соединения формулы (XIX).

Способ И



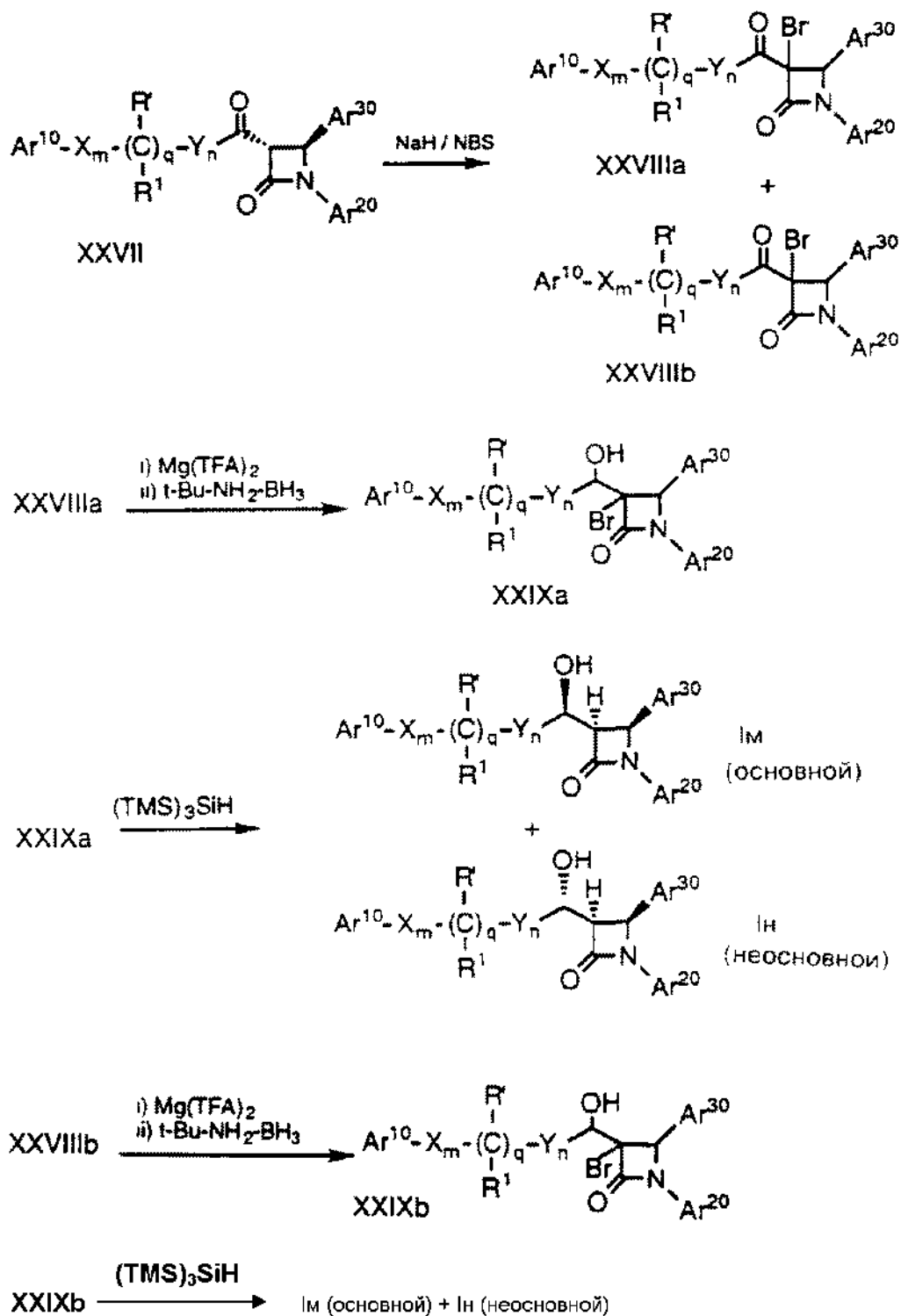
Соединения формулы (Iк), где остатки Ar¹, Ar², Ar³ и R¹ имеют вышеуказанные значения, один из остатков X' и Y' означает группу формулы -CH₂CH₂-, а другой выбран из группы, включающей -CH₂CH₂-, -CH₂-, -CH(нижний алкил)-, -CH(двухнижний алкил)- и связь, получают путем окисления алкена формулы (XXV), где один из остатков X' и Y' означает группу формулы -CH=CH-, а другой выбран из группы, включающей -CH=CH-, CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(нижний алкил)-, -CH(двухнижний алкил)- или связь, а остальные остатки и индексы имеют вышеуказанные значения, следующим двухстадийным приемом.

Первая стадия заключается в том, что соединение формулы (XXV), получаемое вышеописанным приемом Г, обрабатывают окислителем, таким, как, например, двуокись селена, фенилселеновый ангидрид или трехокись хрома, в среде

пригодного растворителя, например, диоксана, при температуре примерно 22°C ± 100°C, в течение примерно 0,5 - 12 часов. Когда тонкослойной хроматографией обнаруживают, что все исходное вещество прореагировано, или же по истечении 12 часов, реакционную смесь охлаждают до температуры примерно 22°C, а продукт формулы (XXVI) выделяют путем экстракции.

Вторая стадия заключается в том, что алиловый спирт формулы (XXVI) растворяют в пригодном растворителе, таком, как, например, этилацетат, добавляют катализатор гидрирования, например, палладий на угле, а смесь в течение примерно 1-12 часов подвергают воздействию газообразного водорода под давлением 0,984 - 4,219 кг/см². Катализатор гидрирования удаляют в вакууме с получением соединения формулы (Iк).

Способ Й



NBS - N-бромсукцинимид

 $\text{Mg}(\text{TFA})_2$ - трифторацетат магния $t\text{-Bu-NH}_2\text{-BH}_3$ - т-бутиламинборан $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ - трис(триметилсилил)силан

Спирты формул (Im) и (In) (те соединения формулы (I), где $g = 1$, R^2 - гидроксил, R^3 - водород, и $p = 0$) можно селективно получать из кетонов формулы (XXVII) через 3 стадии, включающие bromирование, восстановление и деbромирование. Так как основные изомеры спиртов формул

(XXIXa) и (XXIXb) отличаются по стереохимии, можно селективно получать любой из двух диастереомерных спиртов.

В вышеуказанном процессе кетон формулы (XXVII), который можно получать путем окисления соответствующего гидроксильного соединения из-

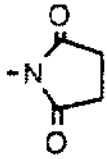
вестными приемами, подвергают галогенированию путем, например, последовательной обработки в инертном растворителе, таким, как, например, тетрагидрофуран, гидридом натрия и N-бромсукцинимидом, с получением смеси соединений 3-бромкетона формулы (XXVIII) (а и б) Соединения формул XXVIIIа и XXVIIIб отдельно восстанавливают до соответствующих спиртов, например путем обработки трифторацетатом магния или т-бутиламинбораном в среде инертного растворителя, такого, как, например, тетрагидрофуран, при температуре примерно -78°C - 0°C Получаемые спирты формулы (XXIX) дегалогенируют путем обработки трис(триметилсилил)силаном в среде растворителя, например, толуола, в присутствии радикального инициатора, такого, как, например, 2,2'-азобисизобутиронитрил, с получением смеси изомеров (Im) и (In),

которые можно разделять на отдельные энантиомеры путем стандартных методов, например, высокопроизводительной жидкостной хроматографии. Защитные группы остатков Ar^{10} , Ar^{20} , Ar^{30} и R^1 удаляют в случае необходимости.

Исходные вещества формул (III), (V), (VII), (VIII), (XIV), (XVII), (XXI) и (XXV) являются либо торговыми продуктами, либо широко известными соединениями, которые можно получать известными приемами.

Реакционноспособные группы, которые не участвуют в осуществлении вышеприведенных реакций, можно защищать стандартными защитными группами, которые после завершения реакции опять удаляют известными приемами. В следующей таблице 1 приведены некоторые типичные защитные группы.

Таблица 1

Подлежащая защите группа	Подлежащая защите группа вместе с защитной группой
$-\text{COOH}$	$-\text{COOалкил}$, $-\text{COOбензил}$, $-\text{COOфенил}$
$>\text{NH}$	$>\text{NCOалкил}$, $>\text{NCOбензил}$, $>\text{NCOфенил}$, $>\text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, N-бензил , $\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{фенил}$

Было установлено, что соединения согласно изобретению позволяют снижение уровня липидов в сыворотке, в частности уровня холестерина в сыворотке. Соединения согласно изобретению тормозят абсорбцию холестерина в кишке и значительно уменьшают образование сложных эфиров холестерина в печени, что было установлено в результате опытов на животных. Следовательно, соединения согласно изобретению представляют собой гиполипидемические средства благодаря своей способности к торможению абсорбции и/или этерификации в кишке холестерина. Поэтому они могут применяться для профилактики и лечения атеросклероза у млекопитающих, в частности у людей.

Активность *in vivo* соединений формулы (I) можно определять следующим методом.

Исследование *in vivo* (на гиперлипидемических хомяках)

Хомяки распределяются на группы по 6 и в течение 7 дней им дают пищу Пурина Чау № 5501, содержащую 0,5% холестерина. Расход пищи регистрируют с тем, чтобы определять общее количество подаваемого вместе с пищей холестерина. Начиная с началом дачи пищи раз в день животным орально дают исследуемое соединение в виде раствора или суспензии в кукурузном масле (0,2 мл). Контрольным животным дают только 0,2 мл кукурузного масла. Всех животных, умирающих или находящихся в плохом состоянии, умерщвляют. Через 7 дней животных анестезируют внутримышечным впрыскиванием кетамина и умерщвляют путем обезглавливания. Кровь собирают в пробирках, содержащих этилендиаминотетрауксусную кислоту, для осуществления анализа липидов в плазме. Кроме того, иссекают печень для осуществления анализа липидов в ткани. Анализ липидов проводят по опубликованным

приемам (Schnitzer-Polokoff, R, и др, Comp Biochem Physiol, 99A, 4, 1991г, стр 665 - 670), а активность исследуемых соединений определяют как %-ное уменьшение липидов по сравнению с контрольным опытом

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Соединения формулы (I) можно дать в любом виде препарата, предпочтительно в виде препарата для оральной дачи, такого, как, например, капсула, таблетка, порошок, облатка, суспензия или раствор. Препараты и фармацевтические композиции можно получать обычными методами с применением обычных фармацевтически приемлемых носителей и добавок. Такие фармацевтически приемлемые носители и добавки представляют собой нетоксичные, совместимые наполнители, связующие, дезинтеграторы, буферы, консерванты, антиокислители, смазки, вкусовые вещества, спускители, красители, эмульгаторы и т.п.

Суточная гипохолестеринемическая доза соединения формулы (I) составляет примерно 0,1 - 30 мг/кг веса тела в день, предпочтительно примерно 0,1 - 15 мг/кг веса тела в день. Таким образом, для среднего веса тела 70 кг, дозировка составляет примерно 5 - 1000 мг медикамента в день, причем это количество дается либо одной дозой, либо 2-4 частичными дозами. Однако, точная доза определяется лечащим врачом в зависимости от эффективности данного соединения, возраста, веса, состояния и реакции пациента.

Для комбинаций по данному изобретению, где замещенный гидроксильом азетидинон апплицируют вместе с ингибитором биосинтеза холестерина, типичная доза ингибитора биосинтеза холестерина составляет 0,1 - 80 мг/кг веса тела в день, при этом указанное количество дают либо одной дозой, либо частичными дозами, обычно 1 - 2 раза в день. Например, ингибиторы редуктазы 3-окси-3-метилглутарил-сознзима А 1 - 2 раза в день дают в дозе, равной примерно 10 - 40 мг, что составляет общую дневную дозу, равную примерно 10 - 80 мг, а другие ингибиторы биосинтеза холестерина 1 - 2 раза в день дают в дозе, равной при-

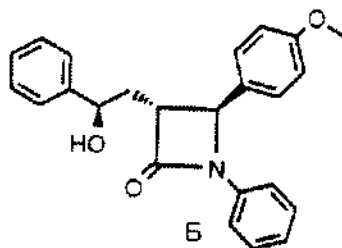
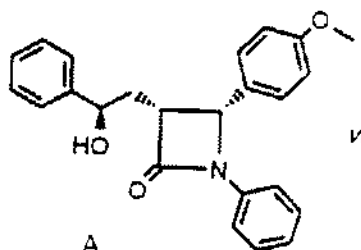
мерно 1 - 1000 мг, что составляет общую дневную дозу, равную примерно 1 - 2000 мг. Точная доза каждого компонента, содержащегося в комбинации, определяется лечащим врачом в зависимости от эффективности данного соединения, возраста, веса, состояния и реакции пациента.

В случае дачи отдельных компонентов комбинации, количества доз отдельных компонентов в день могут различаться, так как, например, срок активности одного компонента может быть дольше чем срок активности другого компонента, и поэтому первый компонент можно апплицировать в более широких интервалах по сравнению со вторым компонентом.

Так как изобретение относится к снижению уровня холестерина в сыворотке путем дачи комбинации активных начал, которые можно апплицировать отдельно, изобретение также относится к комбинации отдельных фармацевтических композиций в одном упаковочном комплекте, содержащем две отдельные емкости. В одной емкости содержится фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор биосинтеза холестерина, а в другой - фармацевтическая композиция, содержащая замещенный гидроксильом азетидинон, предназначенный в качестве ингибитора абсорбции холестерина. Упаковка предпочтительно содержит инструкции по аппликации отдельных компонентов. Содержащий отдельные компоненты комплект является особенно предпочтительным в том случае, когда отдельные компоненты надо апплицировать различным путем (например, орально и парентерально) или же в различных интервалах.

В следующих примерах описаны методы получения соединений формулы (I). Приведенная стереохимия является относительной стереохимией, если не указано по-другому. Термины "цис" и "транс", если не указано по-другому, относятся к относительной ориентации в положениях 3 и 4 азетидинона. Термин "J" относится к константе взаимодействия протонной ЯМР, указанной в гц, между замещенными в положении 3 и замещенными в положении 4 протонами азетидинона. Все данные по ЯМР получены с использованием раствора $CDCl_3$, если не указано по-другому.

Пример 1



Раствор диизопропиламида лития получают путем растворения 1,19 г (11,8 ммоль) диизопропиламина в 20 мл неводного тетрагидрофурана при температуре -78°C в атмосфере аргона. Добавляют 4,9 мл 2,4-м раствора н-бутиллития (11,8 ммоль) в гексане и перемешивают в течение 0,5

часов при температуре -78°C . В холодный раствор в течение 0,25 часов подают 1,75 г (10,8 ммоль) 4-фенил-бутиролактона в 4 мл тетрагидрофурана, при этом температуру реакции сохраняют ниже -65°C . Перемешивают при температуре -78°C в течение 0,25 часов, после чего в течение 1 часа при

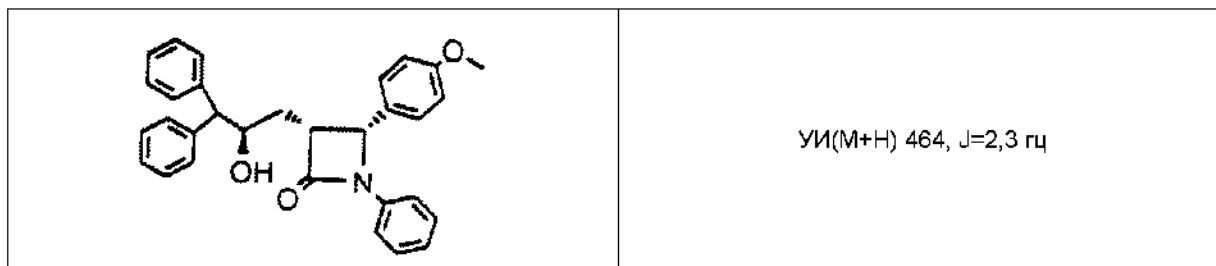
температуре -78°C добавляют 2,33 г (11,0 ммоль) 4-метоксибензилидин-анизида в 8 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь медленно в течение 1 часа нагревают до температуры -50°C . Реакцию при низкой температуре прекращают добавкой 12 мл 1-н. соляной кислоты. Реакционную смесь распределяют между диэтиловым эфиром и 1-н. соляной кислотой, эфирный слой промывают водой, эфирные экстракты объединяют, сушат над сульфатом магния и сгущают в вакууме. 3,0 г сырого остатка кристаллизуют из смеси этилацетата с диэтиловым эфиром, при этом получают 1,54 г соединения А. Фильтрат сгущают, очищают путем хроматографии на силикагеле марки 60 с при-

менением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 4/1, и выделяют дополнительное количество соединения А, равное 0,385 г, а также 0,420 г соединения Б.

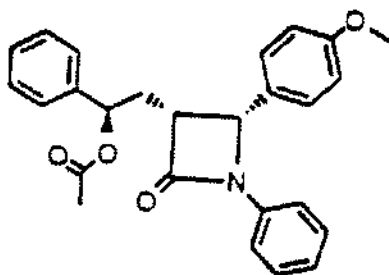
Соединение А: точка плавления $218 - 220^{\circ}\text{C}$, инфракрасная спектроскопия (далее ИК) 1730 см^{-1} , ударная ионизация (далее УИ) (M+H) 374, J = 5,9 гц.

Соединение Б: точка плавления $74 - 76^{\circ}\text{C}$, ИК 1730 см^{-1} , УИ (M+H) 374, J = 2,3 гц.

Аналогичным методом с применением соответствующих исходных веществ получают соединение 1Б.



Пример 2

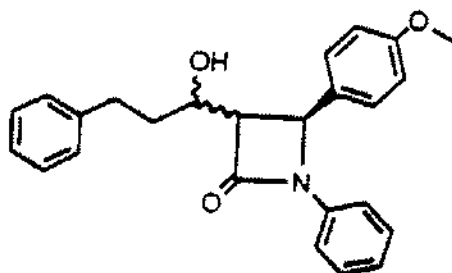


В раствор 0,5 г (1,3 ммоль) соединения А примера 1 в 2,7 мл неводного пиридина подают 0,63 мл (6,7 ммоль) ангидрида уксусной кислоты. Перемешивают в течение 16 часов, разбавляют дихлорметаном и три раза промывают 1-н. соляной кислотой, раз промывают насыщенным раст-

вором хлорида натрия и раз водой. Органический слой сгущают досуха, а остаток выкристаллизуют из этилацетата. При этом получают 0,46 г целевого соединения.

Точка плавл. $167 - 169^{\circ}\text{C}$, ИК 1745 см^{-1} , электр. ионизация (M+) 415, J = 5,9 гц.

Пример 3

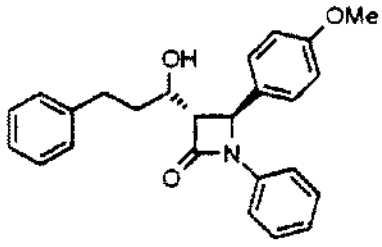
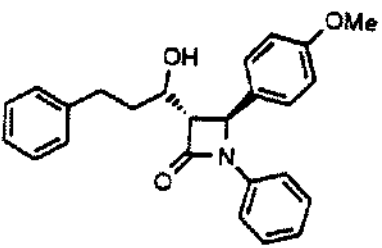
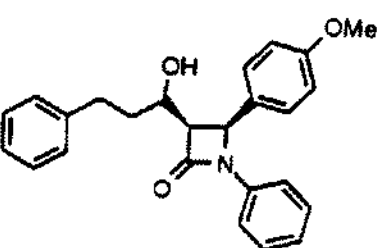


Раствор изопропилциклогексиламида лития получают путем добавки 2,84 мл 1,6-м раствора н-бутиллития в раствор 0,75 мл изопропилциклогексиламина в 100 мл тетрагидрофурана при температуре -78°C . 1,0 г N-фенил-4-(4-метоксифенил)-2-азетидинона растворяют в 8 мл тетрагидрофурана и при температуре -78°C медленно подают в раствор изопропилциклогексиламида лития. После перемешивания в течение 20 минут добавляют

0,54 г гидрокоричного альдегида, и реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов при температуре -78°C . Реакцию прекращают добавкой 10%-ного раствора гидросульфата калия. Продукт экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором натрия. Экстракт сгущают, а получаемый остаток очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле марки 60 с применением в качестве

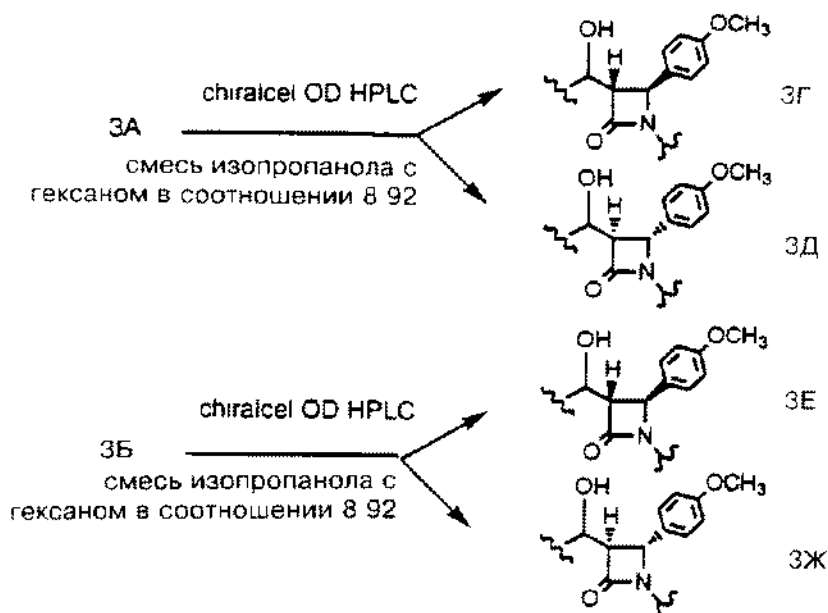
элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 15:85. При этом получают 1,15 г целевого продукта в виде смеси диастереомеров. Диасте-

реомеры разделяют путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии на силикагеле с получением трех диастереомеров 3А, 3Б и 3В.

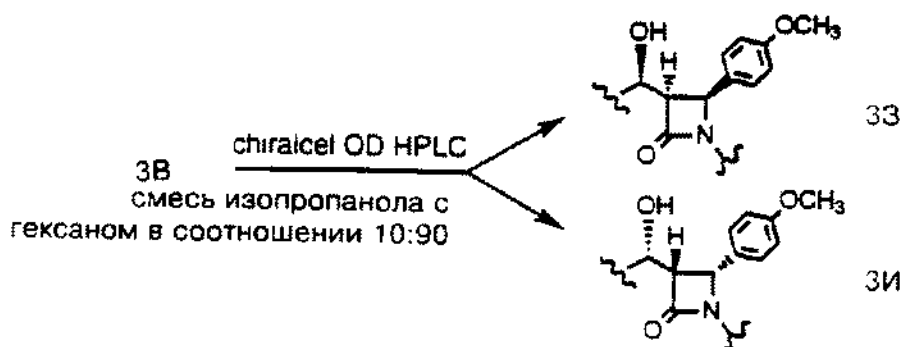
 <p>3А</p>	<p>¹H в CDCl₃: 7,32-7,18 (м, 11H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,89 (д, J = 9 гц, 2H), 4,80 (д, J = 2,4 гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,90-2,67 (м, 2H), 2,15-1,85 (м, 3H)</p>
 <p>3Б</p>	<p>¹H в CDCl₃: 7,35-7,10 (м, 11H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,89 (д, J = 9 гц, 2H), 5,09 (д, J = 2,4 гц, 1H), 4,26-4,14 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,89-2,57 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 3H)</p>
 <p>3В</p>	<p>¹H в CDCl₃: 7,30-7,00 (м, 10H), 6,99 (д, J = 8 гц, 2H), 6,83 (д, J = 9 гц, 2H), 5,12 (д, J = 5,5 гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,75-3,63 (м, 1H), 3,52 (дд, J = 9,5 гц, 1H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,49-2,33 (м, 1H), 1,68-1,50 (м, 1H), 1,47-1,31 (м, 1H)</p>

Me - метил

Диастереомеры 3А, 3Б и 3В далее разделяют по следующей схеме реакций, в которой изображены частичные структуры



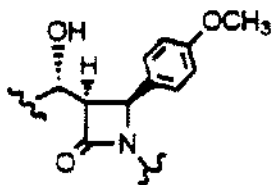
chiralcel OD HPLC - высокопроизводительная жидкостная хроматография с использованием колонки типа chiralcel OD



chiralcel OD HPLC - высокопроизводительная жидкостная хроматография с использованием колонки типа chiralcel OD

(Следующие данные по спектру CD $[\theta]$ получены с использованием метанола)

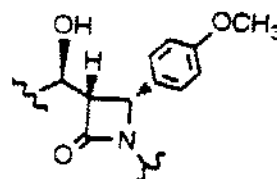
nM-наномоль дМ - децимоль
 3Г) $[\theta]_{227\text{нМ}} = +2,0 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{241\text{нМ}} = -4,6 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$,
 элементарный анализ
 рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ С 76,6, Н 6,56, N 3,57
 найдено С 76,66, Н 6,49, N 3,64
 3Д) $[\theta]_{227\text{нМ}} = -1,95 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{241\text{нМ}} = +4,45 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$,
 элементарный анализ
 рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ С 75,73, Н 6,61, N 3,53
 найдено С 75,66, Н 6,41, N 3,60
 3Е) $[\theta]_{226\text{нМ}} = +1,97 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{240\text{нМ}} = -5,22 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$,
 элементарный анализ
 рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ С 77,48, Н 6,51, N 3,62
 найдено С 77,44, Н 6,53, N 3,70
 3Ж) $[\theta]_{226\text{нМ}} = -1,78 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{241\text{нМ}} = -4,78 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, (УИМС 388 М+Н)
 3З) $[\theta]_{226\text{нМ}} = +2,24 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{241\text{нМ}} = -5,4 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54,4^\circ$ (2,5 мг/мл метанола)
 Элементарный анализ
 рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ С 77,48, Н 6,51, N 3,62
 найдено С 77,11, Н 6,50, N 3,72
 3И) $[\theta]_{226\text{нМ}} = -2,05 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{241\text{нМ}} = +5,2 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, (УИМС 388 М+Н)
 3Й)



0,11 мл диэтилазодикарбоксилата подают в раствор 132 мг соединения 3З, 0,18 г трифенилфосфина и 39 мл муравьиной кислоты в 5 мл тетрагидрофурана. Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего реакционную смесь распределяют между диэтиловым эфиром и водой. Органическую фазу промывают соевым раствором, сушат над сульфатом магния и сгущают досуха. Остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении

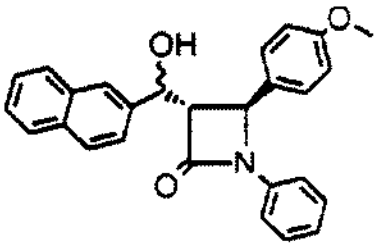
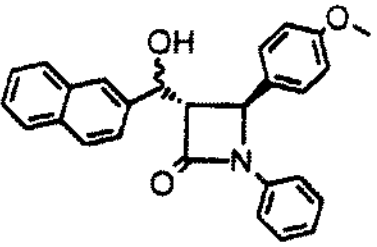
1:4, при этом получают сложный эфир муравьиной кислоты, который растворяют в метаноле, а в раствор подают 4 капли концентрированной соляной кислоты. По истечении 4 часов раствор сгущают в вакууме, и остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1:3. Получают соединение 3Й $[\theta]_{224\text{нМ}} = +2,54 \times 10^3 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\theta]_{239\text{нМ}} = +5,70 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -157,6^\circ$ (2,5 мг/мл метанола)

3К)

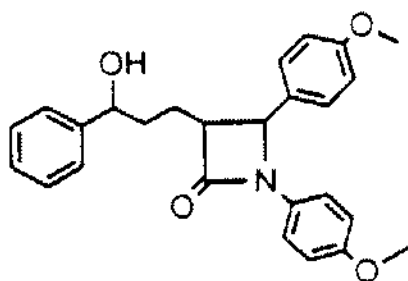


Соединение 3И обрабатывают способом, описанным для получения соединения 3И, при этом получают соединение 3К $[\alpha]_{220\text{nm}}^{\text{M}} = -3,4 \times 10^3 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\alpha]_{240\text{nm}}^{\text{M}} = -5,6 \times 10^4 \text{ см}^2/\text{дМ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +167,2^\circ$ (2,5 мг/мл метанола)

Способом, описанным выше для получения соединений 3А и 3Б, N-фенил-4-(4-метоксифенил)-2-азетидинон последовательно обрабатывают изопропилциклогексиламидом лития и 2-нафталальдегидом, при этом получают диастереомеры 3Л и 3М

 <p>3Л</p>	<p>точка плавления 137 - 138°C</p>
 <p>3М</p>	<p>точка плавления 150 - 151°C</p>

Пример 4



Способ 1:

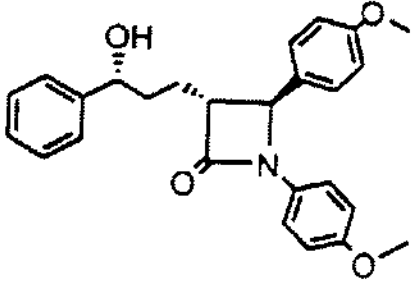
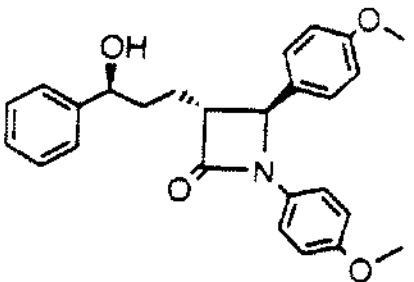
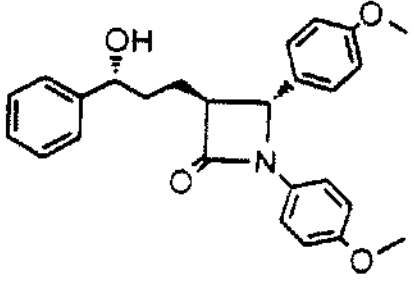
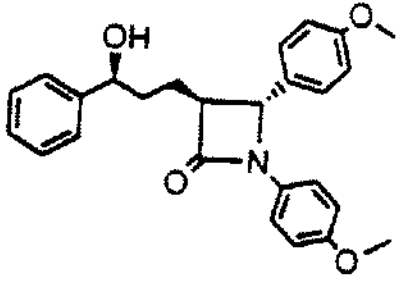
Стадия 1) В раствор 10,0 г (41,5 ммоль) 4-метоксифенилиден-азидина и 20,8 мл (87 ммоль) трибутиламина в 100 мл толуола при кипячении каплями в течение 2 часов подают 8,5 г (43 ммоль) 5-бромвалероилхлорида в 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение 12 часов, охлаждают до комнатной температуры, три раза промывают 1-н соляной кислотой и раз промывают водой, после чего органическую фазу сушат над сульфатом магния. Очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 4:1, при этом получают 5,1 г (3R,4S)-1,4-бис-(4-метоксифенил)-3-(3-бромпропил)-2-азетидинон (относительная стереохимия). Точка плавления 70 - 73°C. Электронная ионизация (M^+) 404, $J = 2,3$ гц.

Стадия 2) В раствор 5,1 г (12,6 ммоль) продукта стадии 1 в 20 мл диметилсульфоксида подают 2,39 г (31,9 ммоль) триметил-N-оксида

Смесь в течение 3 часов нагревают до температуры 60°C, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом и три раза промывают водой. Водные фракции объединяют и экстрагируют этилацетатом. Органические фракции объединяют и сгущают. Сырой продукт очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1:1. При этом получают 1,4 г (3R,4S)-1,4-бис-(4-метоксифенил)-2-оксо-3-азетидин-пропаналя (относительная стереохимия) в виде масла. Электронная ионизация (M^+) 339, $J = 2,3$ гц.

Стадия 3) В раствор 0,734 г (2,2 ммоль) продукта стадии 2 в 4 мл тетрагидрофурана при температуре 0°C в течение 0,25 часов подают 2,4 мл (2,4 ммоль 1,0-м раствора в тетрагидрофуране) фенилмагния в виде бромида. По истечении 1 часа при температуре 0°C добавляют 5 мл воды, фазы разделяют, органическую фазу раз промывают 1-н соляной кислотой, сушат над сульфатом магния и сгущают с получением масла, которое очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 2:1. Получают 0,372 г цепевого соединения (в виде смеси диастереомеров) в качестве масла. УИ (M^+H) 418.

Разделение диастереомеров. Смесь диастереомеров продукта стадии 3 обрабатывают колоночной хроматографией с использованием колонки типа "Chiralcel OD" (изготовитель Chiral Technologies Corp, PA). В качестве элюента применяют смесь гексана с этанолом в соотношении 9:1. При этом получают следующие энантиомерно чистые (> 98%) диастереомеры.

 <p>4A</p>	<p>масло, $[\alpha]_D^{22} = +8,3^\circ$, концентрация = 3 мг/мл в метаноле, УИ (M⁺H) 418 J = 2,1 гц</p>
 <p>4Б</p>	<p>масло, $[\alpha]_D^{22} = +33,1^\circ$, концентрация = 3 мг/мл в метаноле, УИ (M⁺H) 418 J = 2,1 гц</p>
 <p>4B</p>	<p>масло, $[\alpha]_D^{22} = -8,0^\circ$, концентрация = 3 мг/мл в метаноле, УИ (M⁺H) 418 J = 2,1 гц</p>
 <p>4Г</p>	<p>масло, $[\alpha]_D^{22} = -29,5^\circ$, концентрация = 3 мг/мл в метаноле, УИ (M⁺H) 418 J = 2,1 гц</p>

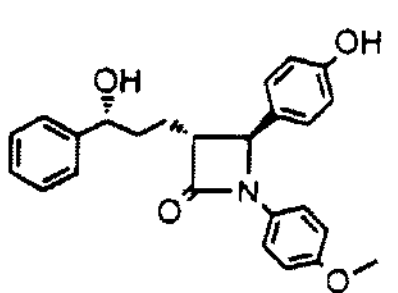
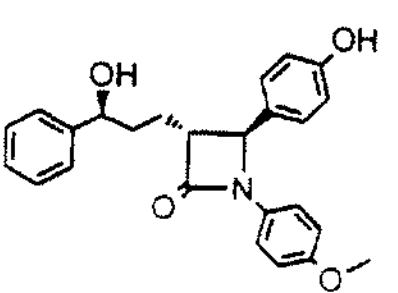
Способ 2

Стадия 1) В раствор 5,04 г (0,013 моль) 1,4-(S)-бис(4-метоксифенил)-3-(3(R)фенилпропил)-2-азетидинона в 20 мл четыреххлористого углерода при температуре 80°C в течение 1 часа 3 равными порциями подают всего 2,76 г (0,0155 моль) N-бромсукцинимид и 0,24 г (1,0 ммоль) перекиси бензоила. Ход реакции контролируют при помощи тонкослойной хроматографии с применением в качестве элюента смеси гексана с этилацетатом в соотношении 4:1. Реакционную смесь охлаждают до температуры 22°C, добавляют бикарбонат натрия, слои разделяют, органический слой три раза промывают водой и сгущают с получением сырого продукта УИ (M⁺H) 480, ¹H в CDCl₃ δPhCH(OH) = 5,05 ч/млн (далее Ph - фенил)

Стадия 2) Сырой продукт стадии 1 растворяют в 30 мл дихлорметана, и добавляют 30 мл 40%-ного водного раствора н-бутил NOC(O)CF₃. Двухфазную реакционную смесь кипятят в течение 24 часов, охлаждают, слои разделяют, и органический слой 6 раз промывают водой. Органический слой сгущают досуха, а получаемый остаток сразу растворяют в 10 мл насыщенного аммиака этанола. По истечении 1 часа реакционную смесь сгущают и частично очищают путем хроматографии на силикагеле. Дальше очищают путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии с получением смеси соединений 4А и 4Б в соотношении 1:1. Возможна дальнейшая очистка смеси при помощи колонки типа Chiracel OD, при этом получают вышеуказанные соединения 4А и 4Б в отдельном виде.

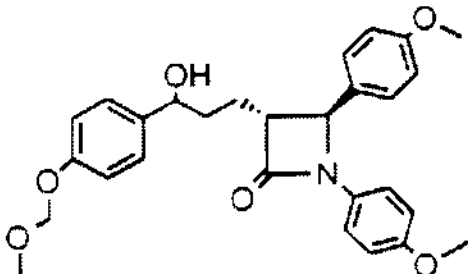
Описанным в способе 2 примера 4 приемом с применением в качестве исходного соединения 4(S)-(4-ацетоксифенил)-3(R)-(3-фенилпропил)-1-

(4-метоксифенил)-2-азетидинона получают следующие соединения

 <p>4D</p>	<p>точка плавления, 87 - 90°, ВРМС рассчитано для $C_{25}H_{25}NO_4$ = 403,1797, найдено 403,1785, 1H в $CDCl_3$ $\delta_{PhCH(OH)}$ = 4,82 ч/млн</p>
 <p>4E</p>	<p>ВРМС рассчитано для $C_{25}H_{25}NO_4$ = 403,1797, найдено 403,1787, 1H в $CDCl_3$ $\delta_{PhCH(OH)}$ = 4,78 ч/млн</p>

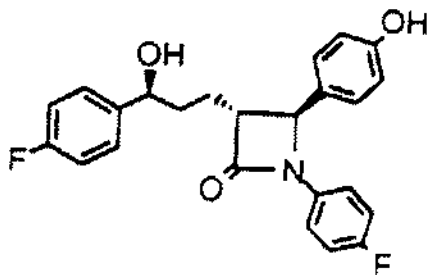
ВРМС - высокоразрешающий масс-спектр

Пример 5



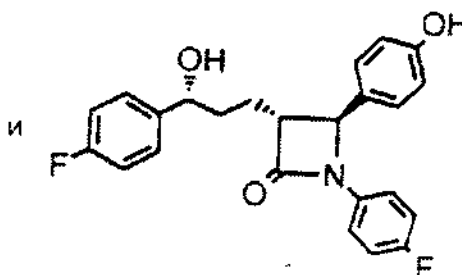
В раствор 0,230 г (0,68 ммоль) продукта стадии 2 примера 4 в 2 мл тетрагидрофурана подают реагент, полученный путем последовательной обработки 0,159 г (0,736 ммоль) 4-метоксиметоксифенилбромидом в 4 мл тетрагидрофурана при температуре -78°C 0,6 мл 1,3-м раствора втор-бутиллития (0,78 моль) в гексане и 0,186 г (0,75 ммоль) трихлористым церием. По истечении 4 часов продукт экстрагируют и очищают путем хроматографии аналогичным описанному в стадии 3 примера 4 приемом, при этом получают 0,05 г смеси диастереомеров целевого соединения в качестве масла УИ (M^+H) 478

Пример 6



6A

Стадия 1) В раствор 41 г (0,25 моль) (S)-4-фенил-2-оксазолидинона в 200 мл дихлорметана



6Б

подают 2,5 г (0,02 моль) 4-диметиламинопиридина и 84,7 мл (0,61 моль) триэтиламина. Реак-

ционную смесь охлаждают до температуры 0°C. В течение 1 часа по каплям добавляют 50 г (0,3 моль) метил-4-(хлорформил)-бутирата в виде раствора в 375 мл дихлорметана, а реакционной смеси дают нагреваться до температуры 22°C. По истечении 17 часов добавляют 100 мл 2-н водного раствора серной кислоты, слои разделяют, а органический слой последовательно промывают 10%-ной гидроокисью натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и сгущают с получением полукристаллического продукта.

Стадия 2) В раствор 18,2 мл (0,165 моль) четыреххлористого титана в 600 мл дихлорметана при температуре 0°C подают 16,5 мл (0,055 моль) изопропоксида титана. По истечении 15 минут добавляют 49,0 г (0,17 моль) продукта стадии 1 в виде раствора в 100 мл дихлорметана. После 5 минут подают 65,2 мл (0,37 моль) диизопропилэтиламина и перемешивают при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до температуры -20°C, и подают 114,3 г (0,37 моль) 4-бензилоксибензилидин(4-фтор)анилина в виде твердого вещества. Реакционную смесь при температуре -20°C интенсивно перемешивают в течение 4 часов, после чего в течение 15 минут каплями добавляют раствор уксусной кислоты в дихлорметане. Реакционной смеси дают нагреваться до температуры 0°C и добавляют 2-н серную кислоту. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 1 часа, слои разделяют и промывают водой. Органическую фазу отделяют и сушат. Сырой продукт кристаллизуют из смеси этанола с водой, при этом получают чистый промежуточный продукт.

Стадия 3) В раствор 8,9 г (14,9 ммоль) продукта стадии 2 в 100 мл толуола при температуре 50°C подают 7,50 мл (30,3 ммоль) N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида. По истечении 0,5 часов подают 0,39 г (1,5 ммоль) фторида тетрабутиламмония, и реакционную смесь перемешивают при температуре 50°C в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до температуры 22°C, добавляют 10 мл метанола, смесь промывают 1-н соляной кислотой, 1-н бикарбонатом натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния.

Стадия 4) В раствор 0,94 г (2,2 ммоль) продукта стадии 3 в 3 мл метанола подают 1 мл воды и 102 мг (2,4 ммоль) гидроокиси лития в виде моногидрата.

Реакционную смесь перемешивают при температуре 22°C в течение 1 часа, после чего добавляют дополнительное количество 54 мг (1,3 ммоль) гидроокиси лития в виде моногидрата. По истечении всего 2 часов добавляют 1-н соляную кислоту и этилацетат, слои разделяют, и органический слой сушат и сгущают в вакууме. В раствор 0,91 г (2,2 ммоль) получаемого при этом продукта в дихлорметане при температуре 22°C подают 0,29 мл (3,3 ммоль) оксалилхлорида и перемешивают в течение 16 часов. Растворитель удаляют в вакууме.

Стадия 5) В хорошо перемешанную суспензию 4,4 ммоль хлорида 4-фторфенилцинка, по-

лучаемого из 4,4 мл 1-м раствора (4,4 ммоль) 4-фторфенилмагния в виде бромида в тетрагидрофуране и 0,6 г (4,4 ммоль) хлорида цинка, при температуре 4°C подают 0,25 г (0,21 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)-палладия и раствор 0,94 г (2,2 ммоль) продукта стадии 4 в 2 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 1 часа, а затем при температуре 22°C в течение 0,5 часов. Добавляют 5 мл 1-н соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сгущают до масла и очищают путем хроматографии на силикагеле с получением 1-(4-фторфенил)-4(S)-(4-оксифенил)-3(R)-(3-оксо-3-фенилпропил)-2-азетидинона.

ВРМС рассчитано для $C_{24}H_{19}F_2NO_3$ = 408,1429, найдено 408,1411.

Стадия 6) В 0,95 г (1,91 ммоль) продукта стадии 5 в 3 мл тетрагидрофурана подают 120 мг (0,43 ммоль) (R)-тетрагидро-1-метил-3,3-дифенил-1H,3H-пиррол-[1,2-c][1,3,2]оксазаборол, и смесь охлаждают до температуры -20°C. По истечении 5 минут по каплям в течение 0,5 часов добавляют 0,85 мл 2-м раствора (1,7 ммоль) комплекса боргидрида и диметилсульфида. По истечении всего 1,5 часов последовательно добавляют метанол и 1-н соляную кислоту, а реакционную смесь экстрагируют этилацетатом с получением 1-(4-фторфенил)-3(R)-[3(S)-(4-фторфенил)-(3-оксипропил)]-4(S)-[4-(фенилметокси)фенил]-2-азетидинона (соединение 6A-1) в виде масла. 1H в $CDCl_3$ δ H3 = 4,68 J = 2,3 гц УИ (M^+H) 500.

С использованием в качестве исходного соединения (S)-тетрагидро-1-метил-3,3-дифенил-1H,3H-пиррол-[1,2-c][1,3,2]оксазаборол получают соответствующее соединение 3(R)-оксипропил-азетидинон (соединение 6B-1). 1H в $CDCl_3$ δ H3 = 4,69 J = 2,3 гц УИ (M^+H) 500.

В раствор 0,4 г (0,8 ммоль) соединения 6A-1 в 2 мл этанола подают 0,03 г 10%-ного палладия на угле, и реакционную смесь перемешивают под давлением водорода, равным 4,219 кг/см², в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют, и растворитель сгущают с получением соединения 6A.

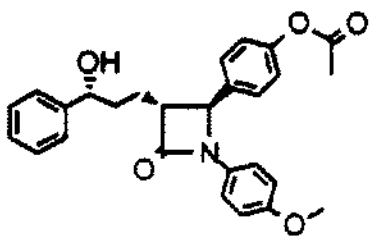
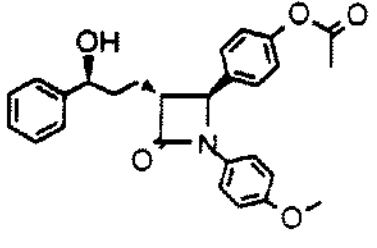
Точка плавления 164 - 166°C, УИ (M^+H) 410 $[\alpha]_D^{25}$ = -28,1° (с3, метанол). Элементарный анализ рассчитано для $C_{24}H_{21}F_2NO_3$: C 70,41, H 5,17, N 3,42, найдено C 70,25, H 5,19, N 3,54.

Аналогичной обработкой соединения 6B-1 получают соединение 6B. Точка плавления 129,5 - 132,5°C, УИ (M^+H) 410. Элементарный анализ рассчитано для $C_{24}H_{21}F_2NO_3$: C 70,41, H 5,17, N 3,42, найдено C 70,30, H 5,14, N 3,52.

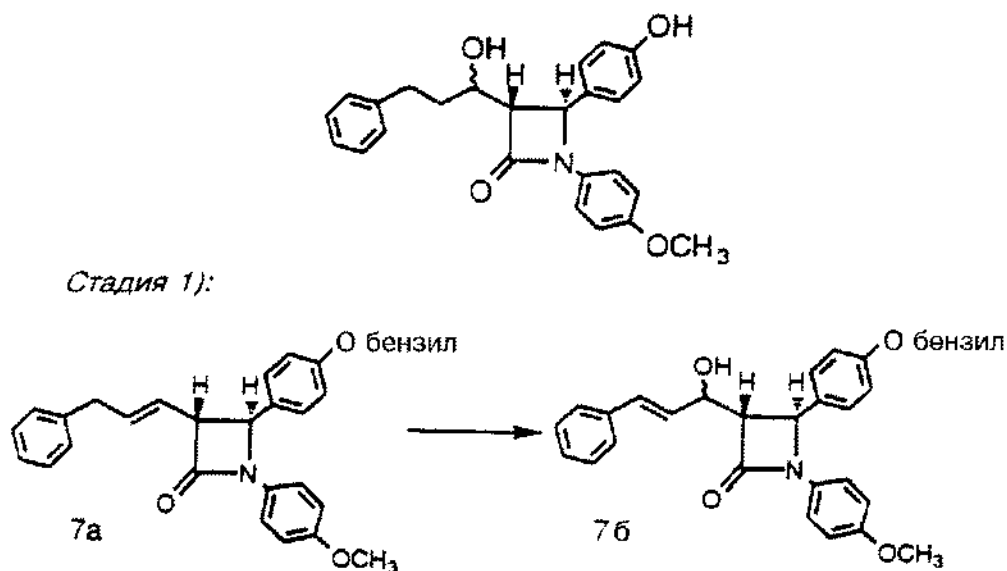
Стадия 6') (альтернатива) В раствор 0,14 г (0,3 ммоль) продукта стадии 5 в 2 мл этанола подают 0,03 г 10%-ного палладия на угле, и реакционную смесь перемешивают под давлением водорода, равным 4,219 кг/см², в течение 16 часов.

Реакционную смесь фильтруют, и растворитель сгущают с получением смеси соединений 6A и 6B в соотношении 1:1.

Приемом, включающим стадии 1 - 6, с использованием соответствующих исходных веществ получают следующие соединения.

	<p>УИ (M^+H) 446, ВРМС, рассчитано для $C_{27}H_{27}NO_5$ = 445, 1904, найдено 445, 1890</p>
	<p>УИ (M^+H) 446, ВРМС, рассчитано для $C_{25}H_{25}NO_4$ = 445, 1904, найдено 445, 1911</p>

Пример 7



В раствор 1,0 г (2,1 ммоль) соединения 7a в 10 мл диоксана подают 1,33 г (11,98 ммоль) двуокиси селена и 0,25 мл (14 ммоль) воды. Реакционную смесь нагревают до температуры 100°C. По истечении 1 часа реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и путем экстракции выделяют сырой продукт в виде диастереомерной смеси (в соотношении 1:2) спиртов 7б-А и 7б-Б. Очищают путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии на силикагельной колонке типа „Дунамах“ с получением диастереомеров 7б-А и 7б-Б в отдельном виде.

Диастереомер 7б-А (R) масло, J_{34} = 2,3 гц, $\delta_{CH(OH)}$ = 4,86 (т), ВРМС $C_{32}H_{29}NO_4$, рассчитано 491,2097, найдено 491,2074.

Диастереомер 7б-Б (S) масло, J_{34} = 2,3 гц, $\delta_{CH(OH)}$ = 5,06 (т), ВРМС $C_{32}H_{29}NO_4$, рассчитано 491,2097, найдено 491,2117.

Стадия 2) В раствор 58 мг (0,12 ммоль) диастереомера А стадии 1 в 2 мл этилацетата подают 20 мг 10%-ного паппадия на угле и перемешивают при

температуре 22°C в атмосфере водорода под давлением 0,984 кг/см² в течение 12 часов. Фильтруют и сгущают с получением целевого соединения в качестве полутвердого вещества. Точка плавления 90 - 92°C J_{34} = 2,3 гц, $\delta_{CH(OH)}$ = 4,1 (м), ВРМС $C_{25}H_{25}NO_4$, рассчитано 403,1783, найдено 403,1792.

Пример 8

В раствор 90 мг (0,2 ммоль) продукта примера 4А в дихлорметане подают 80 мг (1,0 ммоль) ацетилхлорида и 8 мг (0,1 ммоль) пиридина. Перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляют воду, разделяют слои и выделяют соответствующее ацетоксильное соединение 8А. Аналогичным приемом обрабатывают продукты примеров 4Б, 6Б и 6А с получением следующих соединений 8Б, 8В и 8Г, соответственно.

8А 1,4(S)-бис(4-метоксифенил)-3(R)-(3(R)-ацетокси-3-фенил-пропил)-2-азетидинон УИ (M^+H) 460, ВРМС $C_{28}H_{29}NO_5$, рассчитано 459,2044, найдено 459,2045.

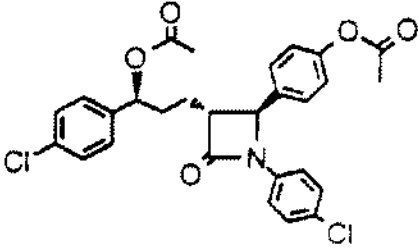
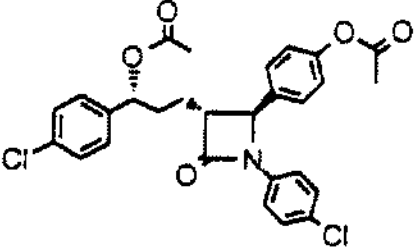
8Б 1,4(S)-бис(4-метоксифенил)-3(R)-(3(S)-ацетокси-3-фенил-пропил)-2-азетидинон УИ (M^+H) 460, ВРМС $C_{28}H_{29}NO_5$, рассчитано 459,2044, найдено 459,2048

8В 4(S)-(4-ацетилоксифенил)-3(R)-(3(R)-ацетилокси-3-(4-фторфенил)пропил)-1-(4-фторфенил)-2-азетидинон МС (бомбардировка быстрыми атомами) 493,4, ВРМС $C_{28}H_{25}F_2NO_5$, рассчитано 493,1695, найдено 493,1701

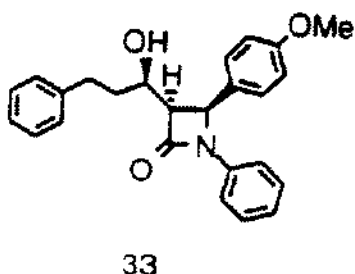
8Г 4(S)-(4-ацетилоксифенил)-3(R)-(3(S)-ацетилокси-3-(4-фторфенил)пропил)-1-(4-фторфе-

нил)-2-азетидинон МС (бомбардировка быстрыми атомами) 493,4, ВРМС $C_{28}H_{25}F_2NO_5$, рассчитано 493,1695, найдено 493,1694

С использованием соответствующих исходных соединений по способу, описанному в примере 6, получают 1-(4-хлорфенил)-3(R)-(окси-3-(4-хлорфенил)пропил)-4(S)-(4-оксифенил)-2-азетидинон. Описанным в примере 8 приемом получают следующие диацетаты 8Д и 8Е

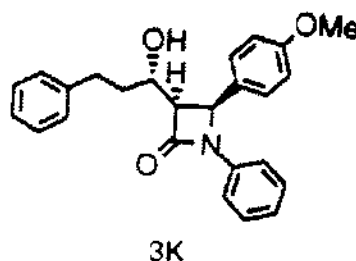
 <p>8Д</p>	<p>УИ (M^+H) 527, 1HCDCl_3 $\delta H^3 = 4,65$</p>
 <p>8Е</p>	<p>УИ (M^+H) 527, 1HCDCl_3 $\delta H^3 = 4,67$</p>

Пример 9



Me - метил

и



Стадия 1) В раствор 2,35 г (6,1 ммоль) 1-фенил-3-(3-фенил-1-оксипропил)-4-(4-метоксифенил)-2-азетидинона в дихлорметане подают 2,4 г (11 ммоль) хлорхромата пиридиния и примерно 20 мг ацетата натрия. Перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего добавляют 40 г силикагеля и сгущают досуха. Остаток подвергают флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении (1/4), при этом получают 1,98 г масла (выход 85%) 1H ЯМР 2,85 - 2,95 (м, 3H), 3,15 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,10 (д, 1H, J 2,6), 5,42 (1H, д, J 2,6), 6,85 (дд, 2H, J 2,8), 7,05 (м, 1H), 7,2 - 7,35 (м, 1H)

Стадия 2) В раствор 1,78 г (4,62 ммоль) продукта стадии 1 в тетрагидрофуране при температуре $-10^\circ C$ подают 115 мг (4,8 ммоль) гидроксида натрия. По истечении 15 минут добавляют 865 мг (4,85

ммоль) N-бромсукцинимид и перемешивают в течение 20 минут, после чего добавляют 1-н соляную кислоту и распределяют между этилацетатом и соевым раствором. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния и сгущают с получением масла. Масло подвергают флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1/10, при этом получают сперва 830 мг соединения 9а в качестве пенистого твердого вещества (выход 39%, МС (бомбардировка быстрыми атомами) 468/464, M^+H), а затем 1,1 г соединения 9б в качестве бесцветного твердого вещества (выход 51%, МС (бомбардировка быстрыми атомами) 466/464, M^+H)

Стадия 3а) В раствор 0,68 г (1,46 ммоль) соединения 9а в 5 мл тетрагидрофурана при температуре $-50^\circ C$ подают 7,3 мл 1-м раствора комплекса трифторуксусной кислоты в виде магниевой

соли и трифторуксусной кислоты в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут, после чего добавляют 254 мг (2,92 ммоль) *t*-бутил-аминборана. По истечении 15 минут реакционной смеси дают нагреваться в течение 20 минут до температуры 0°C, добавляют 1-н соляную кислоту и сгущают в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом и соевым раствором. Органические слои сгущают, а получаемое масло растворяют в смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 1:1. Добавляют примерно 2 ммоль этаноламина. По истечении 15 минут реакционную смесь сгущают, а остаток распределяют между этилацетатом и 1-н соляной кислотой. Органическую фазу промывают соевым раствором и сушат над сульфатом магния с получением масла. Масло очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1:4, при этом получают 0,52 г соединения 9a-1 в виде бесцветного твердого вещества. Продукт получают в качестве смеси диастереомеров в соотношении 4:1. Выход 76%. Спектроскопия вторичными ионами 468/466 (M+H).

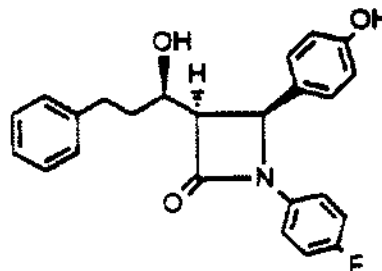
Стадия 3б) С использованием в качестве исходного вещества соединения 9б способом, аналогичным стадии 3а, с применением дихлорметана в качестве растворителя получают соединение 9б-1 в качестве смеси диастереомеров в соотношении 13:1. Выход 80%. Спектроскопия вторичными ионами 468/466 M+H.

Стадия 4а) В раствор 1,0 мл трис(триметилсилил)силана в толуоле при температуре 80°C по каплям в течение 40 минут подают раствор 0,27 г (0,58 ммоль) соединения 9a-1 и 18 мг (0,12 ммоль) 2,2'-азобисизобутиронитрила в 40 мл толуола. По истечении 1 часа подают еще 5 мг 2,2'-азобисизобутиронитрила, а температуру в течение дополнительных 1,5 часов сохраняют при 80°C. Реакционную смесь охлаждают и сгущают, остаток растворяют в ацетонитриле и три раза промывают гексаном. Слой ацетонитрила сгущают с получением 0,25 г целевого соединения в качестве рацемической смеси. Получаемое масло очищают путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии с использованием колонки типа „Chiralcel OD“, при этом получают 33 (основной) и 3И (неосновной).

Стадия 4б) С использованием в качестве исходного вещества соединения 9б-1 по способу

стадии 4а получают масло, которое очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1:3. Получают рацемическое целевое соединение (выход 70%). Получаемое масло очищают высокопроизводительной жидкостной хроматографией с использованием колонки типа „Chiralcel OD“, при этом получают соединения 3И (основной) и 33 (неосновной).

Пример 10



Стадия 1) По способу примера 3 с применением 1-(4-фторфенил)-4-(4-*t*-бутил-диметилсилил-оксифенил)-2-азетидинона получают 1-(4-фторфенил)-3-(3-фенил-1-оксипропил)-4-(4-*t*-бутилдиметилсилил-оксифенил)-2-азетидинон.

Стадия 2) Раствор 0,25 г *cis*-азетидинона стадии 1 в 21 мл ацетонитрила обрабатывают 2,5 мл 48%-ного водного раствора фтористого водорода. По истечении 18 часов реакционную смесь разбавляют холодной водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Дважды промывают водой, разбавляют бикарбонатом натрия и соевым раствором, сушат над сульфатом магния, и сгущают слой диэтилового эфира. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гексаном в соотношении 1:2, при этом получают 123 мг целевого соединения в качестве бесцветного игольчатого вещества. Выход 64%. Точка плавления 168 - 171°C. Элементарный анализ C₂₄H₂₂O₃FN, рассчитано C 73,64, H 5,66, N 3,58, найдено C 73,32, H 5,65, N 3,68.

В следующем представлены примеры препаратов предлагаемой фармацевтической композиции, причем под термином "активное вещество" понимается соединение вышеприведенной общей формулы (I).

ПРИМЕР I

Таблетки

№ вещество	мг/таблетку	мг/таблетку
1 активное вещество	100	500
2 лактоза	122	113
3 кукурузный крахмал в виде 10%-ной пасты в очищенной воде	30	40
4 кукурузный крахмал	45	40
5 стеарат магния	3	7
ВСЕГО	300	700
Метод приготовления		
Вещества № 1 и 2 перемешивают в пригодном смесителе в течение 10-15 минут. Получае-		
мую смесь смешивают с веществом № 3 до получения гранул, которые при необходимости про-		
пускают через сито размером отверстий примерно		

0,63 см Гранулы сушат, при необходимости просеивают, смешивают с веществом № 4 и перемешивают в течение 10-15 минут, после чего добав-

ляют вещество № 5 и перемешивают в течение 1 - 3 минут Получаемую смесь прессуют в таблетки желаемого размера и веса

ПРИМЕР II

Капсулы

№ вещества	мг/капсулу	мг/капсулу
1 активное вещество	100	500
2 лактоза	106	123
3 кукурузный крахмал	40	70
4 стеарат магния	4	7
ВСЕГО	250	700

Метод приготовления

Вещества № 1, 2 и 3 перемешивают в пригодном смесителе в течение 10-15 минут, после чего добавляют вещество № 4 и перемешивают в течение 1 - 3 минут Получаемую смесь включают в состоящие из двух частей капсулы из твердой желатины подходящего размера

Типичные препараты, содержащие ингибитор биосинтеза холестерина, известны В случае применения двух активных веществ в одной композиции, можно модифицировать вышепри-

веденные препараты, содержащие замещенные азетидиноны

Для приведенных в качестве примеров соединений вышеописанными испытательными методами получили следующие результаты испытания in vivo Данные указывают процентное изменение (т.е. процентное уменьшение холестеринных эфиров) по сравнению с контрольной группой, по этой причине отрицательные числа указывают положительное действие насчет уменьшения уровня липидов

Пример, №	Уменьшение в %		Доза, мг/кг	Пример, №	Уменьшение в %		Доза, мг/кг
	холестерин в сы- воротке	сложн. эфиры хо- лест.			холестерин в сы- воротке	сложн. эфиры хо- лест.	
1А	-23	0	50	4В	-12,5	0	3
1Б	-15	-39	50	4Г	9	0	7
1В	14	0	50	4Д	0	-46	3
2	0	0	50	4Е	-29	-95	3
3А	-31	-69	50	5	0	-64	10
3В	-60	-92	50	6А	-59	-95	1
3Г	-17	-61	10	6А-1	-43	-93	1
3Д	0	0	10	6Б	-40	-92	3
3Е	-29	-77	10	6В	0	-48	3
3Ж	-16	-38	10	6Г	-46	-95	10
3З	-41	-86	10	8А	0	-44	3
3И	0	-22	10	8Б	-50	-95	3
3Й	0	0	3	8В	-14	-37	1
3К	0	0	10	8Г	-49	-98	1
3Л	-15	-21	10	8Д	-22	-66	3
3М	0	-22	10	8Е	-43	-94	1
4А	0	-54	5	10	-26	-77	3
4Б	-37	-89	8				

Тираж 50 экз

Відкриті акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03