

(19)



(10) **LT 3595 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3595**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 205/08,
C07D 205/12,
A61K 31/395**

(21) Paraiškos numeris: **IP1764**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(31,32,33) Prioritetas: **006439, 1993 01 21, US**

(72) Išradėjas:

**Sundeep Dugar, US
John W. Clader, US
Duane A. Burnett, US
Margaret E. Browne, US
Harry R. Davis, US**

(73) Patent savininkas:

Schering Corporation, One Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, US

(74) Patentinis patikėtinis:

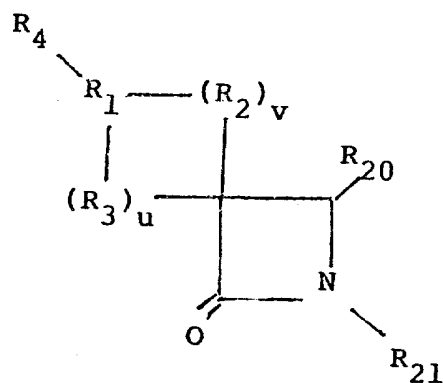
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Cholesterolinio kiekį mažinantys pakeisti azetidinonai

(57) Referatas:

Aprašyti nauji junginiai, kurių formulė



kurioje R_1 yra alkilo liekana, azotas arba $\begin{array}{c} + \\ | \\ - \text{NO}- \end{array}$
 R_2 ir R_3 yra alkilo arba alkenilo liekanos;
 R_4 yra grupė, susidedanti iš arilo arba heteroarilo, prijungto prie R_1 per metileno, alkenileno, alkadienileno tiltelius, tarp kurių gali būti heteroatomai;
 R_{20} ir R_{21} yra arilo arba heterociklilo liekanos; ir
 v ir n yra sveiki skaičiai nuo 0 iki 3, su sąlyga, kad abu negali būti lygūs nuliui,
 bei šių junginių farmakologiškai priimtinos druskos, vaistiniai mišiniai, į kurių sudėtį įeina šie junginiai, junginių panaudojimas cholesterolio kiekiui mažinti, junginių gavimo būdas, junginių panaudojimas kartu su cholesterolio biosintezės inhibitoriais ateriosklerozės gydymui ir profilaktikai.

Šis išradimas aprašo spirocikloalkilais pakeistus azetidionus, naudojamus kaip cholesterolo kiekį mažinančius agentus aterosklerozės gydymui ir profilaktikai, ir šių spirocikloalkilais pakeistų azetidionų derinį su cholesterolo biosintezės inhibitoriais aterosklerozės gydymui ir profilaktikai.

Aterosklerotiniai širdies kraujagyslių susirgimai yra pagrindinė mirties priežastis vakarų pasaulyje. Šių susirgimų rizikos faktoriai yra aukštas kraujospūdis, cukrinis diabetas, paveldimumas, homoseksualizmas, tabako rūkymas ir serumo cholesterolas. Bendras cholesterolo lygis, viršijantis 225 - 250 mg/dl žymiai padidina susirgimų riziką.

Cholesterolo esteriai yra pagrindiniai aterosklerotinių nuosėdų komponentai, o taip pat cholesterolo saugojimo arterijų sienelių ląstelėse forma. Cholesterolo esterių susidarymas taip pat yra pagrindinė maistinio cholesterolo absorbcijos žarnyne stadija. Taigi, cholesterolo esterių susidarymo inhibavimas ir serumo cholesterolo kiekio sumažėjimas sustabdo aterosklerotinių nuosėdų formavimąsi, sumažina cholesterolo esterių susikaupimą kraujagyslių sienelėse ir blokuoja maistinio cholesterolo absorbciją žarnyne.

Keletas azetidionų buvo aprašyta kaip mažinantys cholesterolo kiekį ir/ar inhibuojantys cholesterolo nuosėdų susidarymą žinduolių kraujagyslių sienelėse. JAV patentas Nr. 4 983 597 aprašo N-sulfonil-2-azetidionus kaip anticholesterininius agentus, ir Ram ir kiti žurnale Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7 aprašo etil-4-(2-oksoazetidin-4-il)fenoksi-alkanoatus kaip lipolipideminius agentus.

Europos Patentas Nr. 337 549 aprašo elastazės inhibitoriu pakeistus azetidionus, turinčius spirociklo-

pakaitą 3 pozicijoje; parodyta, kad elastazės inhibitoriai tinka gydyti uždegiminius procesus, sukeliančius audinių destrukciją, kurie susiję su įvairiomis ligos stadijomis, t. y., ateroskleroze.

5

PCT/US92/05972, pateiktas 1992 m. liepos 21 d. ir paskelbtas kaip WO93/02048 1993 m. vasario 4 d., aprašo β -laktamą, t. y., azetidinoną, kaip cholesterino absorbcijos inhibitorių, kuris neturi spiroalkilo grupės

10

3-ioje padėtyje.

15

Bendrojo žmonių ir gyvūnų organizmo cholesterino reguliavimas apima, be maistinio cholesterino reguliavimo, dar ir cholesterino, tulžies rūgšties biosintezės moduliaciją ir cholesterino turinčių plazmos lipoproteinų katabolizmą. Kepenys yra pagrindinis organas, atsakingas už cholesterino biosintezę ir katabolizmą dėl šios priežasties jos pirmiausia apsprendžia plazmos cholesterino lygį. Kepenys yra sintezės ir

20

išskyrimo vieta labai žemo svorio lipoproteinų (VLDL), kurie po to apykaitoje metabolizuoja į žemo svorio lipoproteinus (LDL). LDL yra dominuojantys cholesteriną turintys lipoproteinai plazmoje, ir jų koncentracijos didėjimas koreliuojamas su aterosklerozės išplitimu.

25

Kai cholesterino absorbcija žarnyne yra sumažėjusi, mažiau cholesterino patenka į kepenis. To pasekmė yra sumažėjusi kepenų lipoproteinų gamyba (VLDL) ir plazmos cholesterino, daugiausia LDL pavidale, sumažėjimas.

30

Taigi, galutinis cholesterino absorbcijos žarnyne inhibavimo rezultatas yra plazmos cholesterino lygio sumažėjimas.

35

Cholesterino biosintezės sustabdymas 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazės (EC 1.1.1.34) inhibitoriais yra efektyvus būdas plazmos cholesterino kiekiui sumažinti (Witzum, Circulation, 80, 5 (1989);

5

10



I

20

25

30

35

skirtingas; su sąlyga, kad, kai u yra 2 arba 3, R_3 gali būti toks pat arba skirtingas;

R_4 yra $B-(CH_2)_mC(O)-$, kur m yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5;

5

$B-(CH_2)_q-$, kur q yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

$B(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kur Z yra $-O-$, $-C(O)-$, fenilenas, $-N(R_8)-$ arba $-S(O)_{0-2}-$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, o r yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad e ir r suma yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

10

$B-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-$; $B'-(C_2-C_6 \text{ alkadienilen})-$;

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-$, kur Z yra kaip apibrėžta anksčiau, o t yra 0, 1, 2 arba 3, su sąlyga, kad t ir alkenileno grandinės anglies atomų suma yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

15

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur V yra C_3-C_6 -cikloalkenas, f yra 1, 2, 3, 4 arba 5, g yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad f ir g suma yra 1, 2, 3, 5 arba 6;

20

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-$ arba $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-V-(CH_2)_t$, kur V ir t yra kaip apibrėžta anksčiau, su sąlyga, kad t ir alkenileno grandinės anglies atomų suma yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

25

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kur Z ir V yra kaip apibrėžta anksčiau, o a , b ir d nepriklausomai vienas nuo kito yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, su sąlyga, kad a , b ir d suma yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

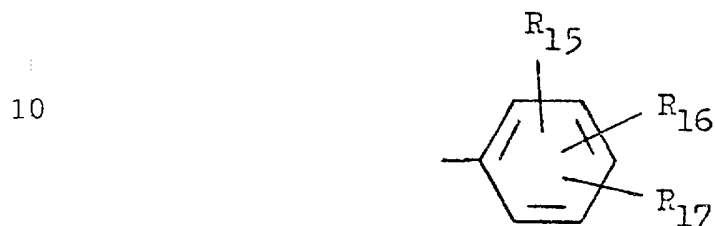
30

$T-(CH_2)_s-$, kur T yra cikloalkilas iš 3-6 anglies atomų, o s yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6; arba

35

|
 R_1 ir R_4 kartu sudaro grupę $B-CH=C-$;

B yra indanilas, indenilas, naftilas, tetrahidronaftilas, heteroarilas, arba W-pakeistas heteroarilas, kur heteroarilas yra vienas iš šių radikalų: pirolilas, piridinilas, pirimidinilas, pirazinilas, triazinilas, imidazolilas, tiazolilas, pirazolilas, tienilas, oksazolilas ir furanilas, o azotą turinčių heteroarilų atveju dar ir jų N-oksidai, arba



W yra 1-3 pakaitai prie žiedo anglies atomų, nepriklausomai parinkti iš šios grupės: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, hidroksi-žemesnysis alkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksilas, alkoksikarbonilalkoksilas, (žemesnysis alkoksiimino)-žemesnysis alkilas, žemesnysis alkandioilas, (žemesnysis alkil)-žemesnysis alkandioilas, aliloksilas, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzilas, R_7 -benzilas, benziloksilas, R_7 -benziloksilas, fenoksilas, R_7 -fenoksilas, dioksolanilas, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -žemesnysis alkilenas, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -žemesnysis alkilenoksilas, OH, halogenas, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, tretbutildimetilsililoksimetilas, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, -žemesnysis alkilenas- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ (žemesnysis alkilenoksilas, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ (žemesnysis alkilenoksilas ir $-\text{CH}_2-\text{N}$  R_{13} ; o jei hetero-

30

arilo žiede yra pakeistų azoto atomų, tai pakaitai yra iš šios grupės: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, OH, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -žemesnysis alkilenilas, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -žemesnysis alkilenoksilas, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ir 2-(trimetilsilil) etoksimetilas;

35

R_7 yra 1 - 3 grupės, nepriklausomai parinktos iš šių: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, OH , arba halogenas;

5 R_8 ir R_9 nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba žemesnysis alkilas;

R_{10} yra žemesnysis alkilas, fenilas, R_7 -fenilas, benzilas arba R_7 -benzilas;

10

R_{11} yra OH , žemesnysis alkilas, fenilas, benzilas, R_7 -fenilas arba R_7 -benzilas;

R_{12} yra H, OH , alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

15

$-\text{N}$  R_{13} , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, žemesnysis alkilas, arba

R_7 -fenilas; R_{13} yra $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{žemesnysis alkilas})$ arba $-\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$;

20

R_{15} , R_{16} ir R_{17} yra nepriklausomai vienas nuo kito parenkami iš pakaitų, apibrėžtų kaip W; arba R_{15} yra vandenilis, o R_{16} R_{17} kartu su gretimais anglies atomais, prie kurio jie prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

25

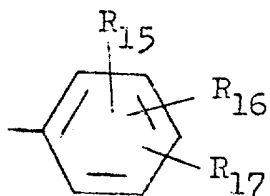
R_{19} yra H, žemesnysis alkilas, fenilas arba fenil-žemesnysis alkilas;

30 R_{20} ir R_{21} nepriklausomai vienas nuo kito, yra vienas iš šių grupių: fenilas, fenilas, pakeistas W-grupe, naftilas, naftilas, pakeistas W-grupe, indanilas, indenilas, tetrahidronaftalinas, benzodioksolilas, heteroarilas, heteroarilas, pakeistas W-grupe, heteroarilas su kondensuotu benzeno žiedu, heteroarilas su kondensuotu benzeno žiedu, pakeistas W-grupe, ciklopropilas, kur heteroarilas reiškia kaip apibrėžta anksčiau.

35

- Iš junginių, turinčių formulę I, vieną pageidautina junginių grupę sudaro tokie, kuriuose R_{21} yra fenilas, W-grupe pakeistas fenilas, indanilas, benzofuranilas, benzodioksolilas, tetrahidronaftilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas, chinolilas arba ciklopropilas, kai W yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, OH, halogenas, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -žemesnysis alkilas, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-OCF_3$, $-CH=C(O)R_{12}$ arba tretbutildimetilsililoksilas, kur R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} ir R_{19} turi reikšmes, kokios apibrėžtos formulei I. Kai W yra 2 ar 3 pakaitai, jie gali būti vienodi ar skirtingi.
- 15 Kita grupė pageidautinų junginių, turinčių formulę I, yra ta, kur R_{20} yra fenilas arba W-pakeistas fenilas, kai W reikšmės yra kaip apibrėžta anksčiau R_{21} radikalui.
- 20 Dar labiau pageidautini yra formulę I turintys junginiai, kuriuose R_{20} yra fenilas arba W-grupe pakeistas fenilas, o R_{21} yra fenilas, W-grupe pakeistas fenilas, indanilas, benzofuranilas, benzodioksolilas, tetrahidronaftilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas, chinolilas arba ciklopropilas; W yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, OH, halogenas, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -žemesnysis alkilas, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-OCF_3$ arba tretbutil-dimetilsililoksilas, kuriuose W yra 2 ar 3 pakaitai, jie gali būti tokie pat arba skirtingi, ir kur R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{19} yra tokie, kaip apibrėžta formulei I.
- 30 Taip pat pageidautini yra formulę I turintys junginiai, kuriuose R_1 yra $\begin{array}{c} | \\ -CH \end{array}$ arba $\begin{array}{c} | \\ -C(OH) \end{array}$. Kitą pageidautinų junginių, turinčių formulę I, grupę sudaro tokie, ku-

riuose R_2 ir R_3 kiekvienas yra $-\text{CH}_2-$, o u ir v suma yra 2, 3 arba 4, geriausia, kai $u=v=2$. R_4 geriausia, kai yra $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ arba $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kur B , Z , g , e ir r yra kaip apibrėžta ankščiau. B , geriausia, kai yra



kur R_{16} ir R_{17} kiekvienas yra vandenilis, o R_{15} - geriausia, kai yra H , OH , žemesnysis alkoksilas, ypač metoksi, arba halogenas, ypač chloras. Z pageidautina reikšmė yra $-\text{O}-$, e - nulis, r - taip pat nulis; q - pageidautina reikšmė yra 0 - 2. R_{20} - geriausia, kai yra žemesnysis alkoksilas, ypač metoksi ir etoksi, OH ir $-\text{C}(\text{O})R_{12}$, kur R_{12} yra, geriausia, žemesnysis alkoksilas. R_{21} pageidautinos reikšmės yra fenilas, žemesniuojų alkoksilu pakeistas fenilas, F-fenilas.

Ypač pageidautini yra tokie formulę I turintys junginiai,

kur R_1 yra $-\text{CH}-$ arba $-\text{C}(\text{OH})-$, R_2 ir R_3 yra kiekvienas $-\text{CH}_2-$, $u=v=2$, R_4 yra $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, kur B yra fenilas arba fenilas, pakeistas žemesniuojų alkoksilu arba chloru, q yra 0 - 2, R_{20} yra fenilas, OH -fenilas, žemesniuojų alkoksilu pakeistas fenilas arba žemesniuojų alkoksikarbonilu pakeistas fenilas, R_{21} yra fenilas, žemesniuojų alkoksilu pakeistas fenilas arba F-fenilas.

Išradimas taip pat aprašo serumo cholesterolino lygio pažeminimo žinduoliuose metodą, kurio esmė yra formulę I turinčio junginio efektyvaus kiekio panaudojimas. Tai yra, šiame išradime junginio panaudojimas kaip cholesterolino kiekį mažinančio agento taip pat yra pateikiamas.

Iš kitos pusės, šis išradimas susijęs su vaistiniais preparatais, į kurių sudėtį įeina cholesterino kiekį mažinantis efektyvus junginio, turinčio formulę I, kiekis kartu su farmakologiškai priimtinu užpildu.

5

Dar vienas išradimo aspektas yra farmacinės kompozicijos, susidedančios iš cholesterino absorbcijos inhibitoriaus spirocikloalkilu pakeisto azetidinono efektyvaus kiekio, cholesterino biosintezės inhibitoriaus ir farmakologiškai priimtino nešiklio. Ir pagaliau, išradimas susijęs su įpakavimu, susidedančiu iš vienos talpos su efektyviu kiekiu cholesterino absorbcijos inhibitoriaus spirocikloalkilu pakeisto azetidinono farmakologiškai priimtina nešiklyje ir atskiros talpos su efektyviu kiekiu cholesterino biosintezės inhibitoriaus farmakologiškai priimtina nešiklyje.

15

Detalus išradimo aprašymas

20

Čia naudojamas terminas "žemesnysis alkilas" reiškia tiesios arba šakotos grandinės alkilą su 1 - 6 anglies atomais, o "žemesnysis alkoksilas" reiškia alkoksilo grupę su 1 - 6 anglies atomais.

25

"Alkenilas" reiškia tiesią ar šakotą anglies atomų grandinę su viena ar daugiau dvigubų jungčių, konjuguotą arba nekonjuguotą, o "alkadienilas" reiškia grandinę su dviem dvigubom jungtim.

30

Kur alkilo ar alkenilo grandinės jungia dvi kitas grupes ir tokiu būdu, yra bivalentės, naudojami alkileno ir alkenileno terminai.

35

"Cikloalkilas" reiškia sotų anglies ciklą, turintį nuo 3 iki 6 anglies atomų, o "cikloalkilenas" reiškia atitinkamą ciklą su dviem laisvais valentingumais, ku-

riame kitų grupių prijungimo vietos yra tokios, kad galima gauti visus padėties izomerus.

"Halogenas" reiškia fluora, chlorą, bromą arba jodą.

5

"Heteroarilo" terminas apima visus tos heteroarilo grupės padėties izomerus, pavyzdžiui, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas. Su benzeno kondensuoti heteroarilai yra radikalai, susidarę prijungiant fenilo radikalą prie heteroarilo ciklo gretimų anglies atomų, pavyzdys yra indolilo, chinolilo, chinazolinilo, chinoksalinilo, benzotriazolilo, indazolilo, benzoksazolilo, benzotininilo ir benzofuranilo radikalai.

10

15 "Fenilenas" reiškia divalentę fenilo grupę (turinčią dvi laisvas jungtis) kartu su orto, meta ir para pakaitais.

20

"(Žemesnysis alkoksiimino) žemesnysis alikilas" yra grupė $(C_1-C_6 \text{ žemesnysis alkoksilas})-N=CH(C_1-C_5 \text{ žemesnysis alikilas})$. "Žemesnysis alkandioilas" yra radikalas, turintis formulę $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)OH$, o "žemesnysis alkil-žemesnysis alkandioilas" reiškia radikalą $-OC(O)(CH_2)_{1-4}C(O)O-$ (žemesnysis alikilas).

25

R_7 -benzilas ir R_7 -benziloksilas reiškia benzilo ir benziloksilo radikalus su pakaitais benzeno žiede.

30

Išradime aprašyti junginiai turi, mažiausiai, vieną asimetrinę anglies atomą, ir todėl visi izomerai, įskaitant ir diastereomerus ir sukimo izomerus, traktuojami kaip išradimo dalis. Išradimas apima d ir l izomerus tiek grynoje formoje, tiek mišiniuose, įskaitant raceminius mišinius. Izomerai gali būti pagaminti pagal 35 įprastines metodikas arba naudojant pradinis enantiomerus, arba išskiriant formulę I turinčio junginio izomerus. Izomerai taip pat gali būti geometriniai, kai

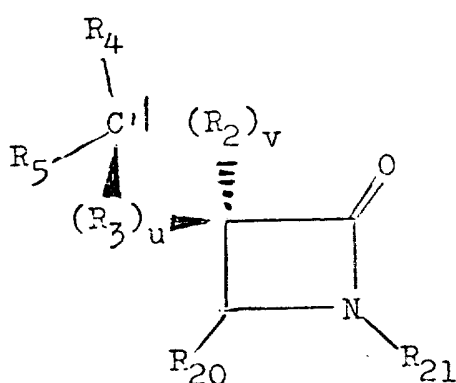
35

molekulėje yra dviguba jungtis. Visi tokie geometriniai izomerai priskiriami šiam išradimui.

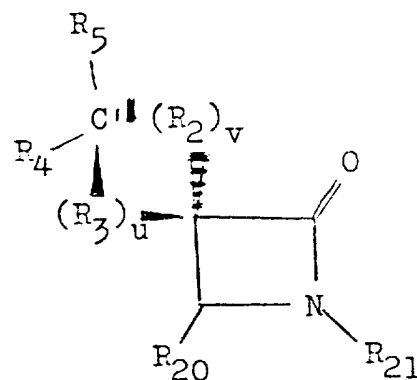
Tu išradime aprašytų junginių atveju, kai R_1 nėra N, yra galimi mažiausiai du diastereomerai. Formulės IA ir IB atspindi struktūras, apibrėžtas kaip "diastereomeras A", kuriame laktamo karbonilo grupė ir R_4 yra syn padėtyje, ir "diastereomeras B", kuriame laktamo karbonilo grupė ir R_4 yra anti, atitinkamai

10

15



IA



IB

20

kuriuose R_5 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, fluoras, hidroksilas, fenilas arba R_{15} - pakeistas fenilas, o R_2 , R_3 , R_4 , $5R_{15}$, R_{20} , R_{21} , u ir v yra kaip apibrėžta anksčiau.

25

Turintys patyrimą šioje srityje sutiks, kad kai kurių formulę I turinčių junginių vienas izomeras rodys didesnę farmakologinę aktyvumą negu kitas.

30

Išradime aprašytieji junginiai su amino grupe gali sudaryti farmakologiškai priimtinas druskas su organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Rūgščių, tinkamų druskų sudarymui, pavyzdžiui yra druskos, sieros, fosforo, acto, azoto, citrinų, oksalo, malono salicilo, obuolių, fumarinės, sukcininės, askorbino, maleino, metansulfo ir kitos gerai žinomos mineralinės ir karboksi

35

rūgštys. Druskos gaunamos supilant laisvą bazę su atitinkamu kiekiu pasirinktos rūgšties, kurios druską norime gauti. Laisva bazė gali būti regeneruota veikiant druską tinkamu praskiestu vandeniniu bazės tirpalu tokiu kaip praskiestas natrio bikarbonato tirpalas. Laisva bazė skiriasi nuo savo druskos kai kuriomis fizikinėmis savybėmis, tokiomis kaip tirpumas poliariuose tirpikliuose, bet, antra vertus, druska ir bazė ekvivalentiškai atitinka išradimo tikslus.

10

Kai kurie išradimo junginiai yra rūgštiniai (t.y., tie junginiai, kurie turi karboksilo grupę). Šie junginiai sudaro farmakologiškai priimtinas druskas su neorganinėmis ir organinėmis bazėmis. Tokių druskų pavyzdžiai yra natrio, kalio, kalcio, aliuminio, aukso ir sidabro druskos. Čia taip pat įeina farmakologiškai priimtinių aminių druskos, tokios kaip amonio, alkilaminių, hidroksilaminių, N-metilglukamino ir pan.

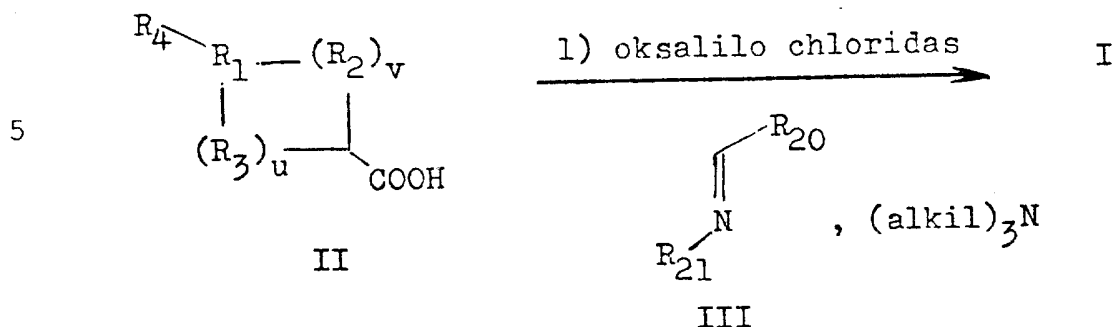
15

20 Šiame išradime siūlomi cholesterolino biosintezės inhibitorių mišiniai turi savyje HMG CoA reduktazės inhibitorius, tokius kaip lovastatiną, pravastatiną, fluvastatiną, simvastatiną ir CI-981; HMG CoA sintetazės inhibitorius, pavyzdžiui, L-659, 699 ((E,E-11-[3'R-(hidroksimetil)-4'-okso-2'R-oksetanil]-3, 5, 7R-trimetil-2,4-undekadienoinė rūgštis); skvaleno sintezės inhibitoriai pavyzdžiui, NB-598 ((E)-N-etil-N-(6,6-dimetil-2-heptan-4-inil)-3-[(3,3'-bitiofen-5-il)metoksi]fenilmetanamino hidrochloridas). Pageidautini HMG CoA
25 reduktazės inhibitoriai yra lovastatinas, pravastatinas ir simvastatinas.
30

35

Išradime aprašyti junginiai, turintys I formulę, kuriuose R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, gali būti gauti žinomais metodais kaip parodyta schemose A - F:

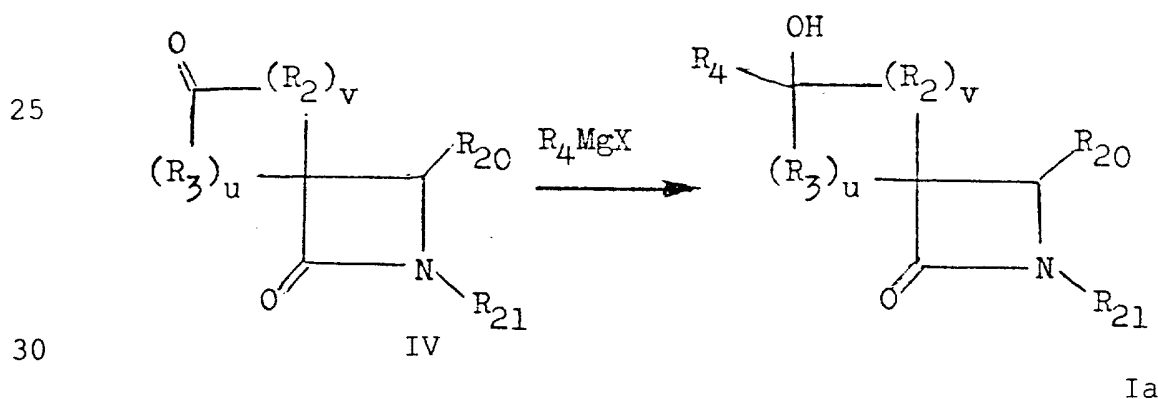
Schema A:



10

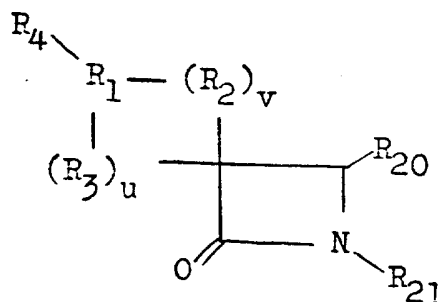
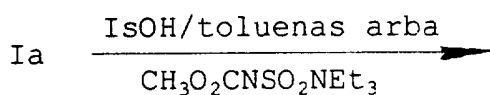
Karboksi rūgštis (II formulė) gali būti paversta į atitinkamą chloranhidridą virinant su grįžtamu šal-dytuvu pridėjus oksalilo chloridą inertiniame tirpik-lyje, tokiam kaip CH_2Cl_2 . Rūgšties chloranhidridas po 15 to virinamas su iminu (III) inertiniame tirpiklyje, to-kiame kaip CH_2Cl_2 , heptanas arba toluenas, esant tria-tilaminui (t.y., $(alkil)_3N$), tokiam kaip trietil-aminas, tributilaminas ar diizopropiletilaminas. Pa-prastai šiame procese gaunami visi I formulę turintys 20 diastereomerai.

Schema B:



IV formulę turintis keto-azetidinas gali būti pa-verstas į Ia formulę turintį karbinolį veikiant 35 Grinjaro reagentu R_4MgX , kur R_4 yra kaip apibrėžta anksčiau, o X yra halogenas, toks kaip bromas, chloras ar jodas.

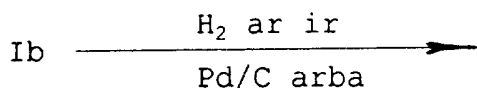
Schema C:



Ib (kur $R_1 - R_2 = -\text{CH}=\text{CH}-$)

I formulę turintis karbinolis paverčiamas į olefiną Ib, kuriame R_1 ir greta esantis R_2 sudaro dvigubą jungtį (kitos R_2 grupės irgi gali būti) dehidratuojant švelnia rūgštimi tokia kaip p-toluensulfurūgštimi (p-TsOH) bevandenėje terpėje, t.y., naudojant tolueną kaip tirpiklį, arba veikiant dehidratuojančiu agentu tokiu kaip (metoksikarbonilsulfamoil)-triethylamonio hidroksido vidinė druska.

Schema D:

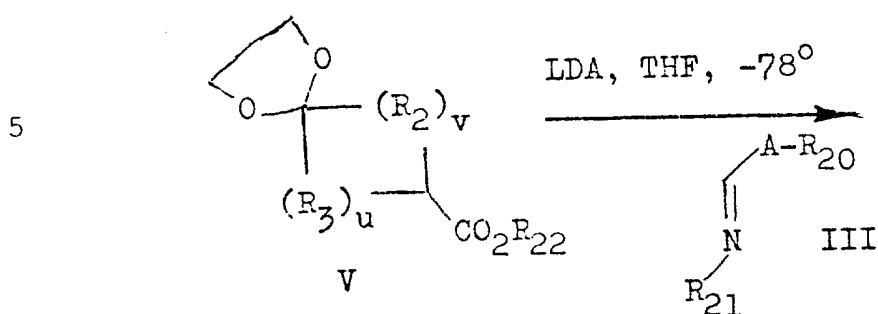


I

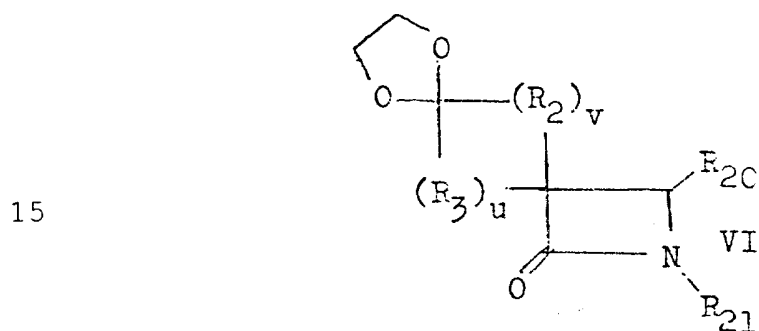
$\text{Ir}[(\text{cikloheks})_3\text{P}] [\text{COD}] [\text{Py}] \text{Pf}_6$

Olefinas Ib redukuojamas vandeniliu, dalyvaujant tinkamam katalizatoriui, tokiam kaip paladžio arba iridžio druska, ir gaunamas norimas azetidinas I. Kai naudojama iridžio druska, produktai pirmiausia turi anti-stereochemiją, IB.

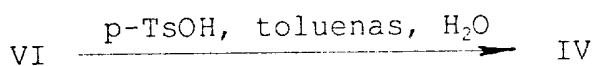
Schema E:



10



20



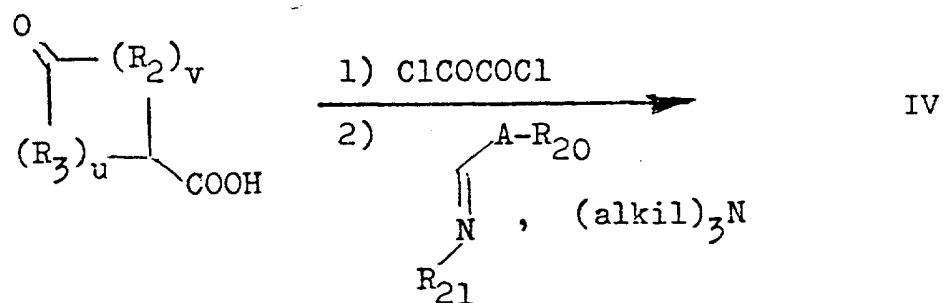
- 25 Karboksirūgšties esteris V, kur R_{22} yra žemesnysis alkilas, toks kaip etilas, arba chiralinė grupė, tokia kaip mentilas arba 10-(diizopropilsulfonamido)-izobornilas, veikiami stipria baze, tokia kaip ličio diizopropilamidas (LDA) tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip
- 30 tetrahidrofuranas (THF) -78°C temperatūroje. Pridedama imino III, ir reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje tam tikrą laiką, t.y., vieną valandą, po to paliekama sušilti iki kambario temperatūros. Produktas VI išskiriamas naudojant įprastinius gryninimo metodus.
- 35 Kai esterinė grupė R_{22} yra chiralinė, produktas ne racematas. Apsauginė ketalio grupė pašalinama veikiant

švelnia rūgštimi, tokia kaip p-TsOH ir gaunamas keto-azetidinonas IV.

Schema F:

5

10



VII

15

III

20

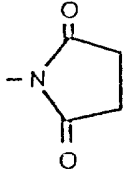
Iš ketorūgšties VII, veikiant ją ClCOCOC1 ir po to reaguojant su iminu III, kaip aprašyta scheme A, gaunamas keto-azetidinonas IV.

25

Ankščiau aprašytose schemose naudojami pradiniai junginiai - karboksirūgštys ir iminai II, III, V ir VII yra gerai žinomi ir gali būti pagaminti pagal žinomas metodikas. Tipiškos įvairių karboksirūgščių gavimo schemos yra aprašytos žemiau metodikose 1 - 6.

30

Funkcinės grupės, kurios nedalyvauja ankščiau aprašytuose virtimuose, gali būti apsaugotos įprastinėmis apsauginėmis grupėmis, kurios po reakcijos gali būti pašalintos įprastiniu būdu. Lentelėje 3 išvardintos kai kurios tipiškos apsauginės grupės:

Blokuojama grupė	Blokuojama ir blokuojanti grupė
-COOH	-COOalkyl, -COObenzyl, -COOphenyl
>NH	$\text{>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOphenyl}$ $\text{>NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$ $\text{>NC(O)OC(CH}_3)_3$
	$\text{>N-benzyl, >NSi(CH}_3)_3, \text{NSi(CH}_3)_2\text{-C(CH}_3)_3$
-NH ₂	
-OH	$\text{-OCH}_3, \text{-OSi(CH}_3)_3, \text{-OSi(CH}_3)_2\text{-C(CH}_3)_3, \text{-OC(O)alkyl}$

Mes nustatėme, kad šiame išradime aprašyti junginiai mažina serumo lipidų, tame tarpe serumo cholesterino, kiekį. Nustatyta, kad šio išradimo junginiai inhibuoja cholesterino absorbciją žarnyne ir žymiai sumažina kepenų cholesterino esterių susidarymą gyvuliukuose. Taigi, šio išradimo junginiai savo sugebėjimo inhibuoti esterinimą ir/arba cholesterino absorbciją žarnyne dėka yra cholesterino kiekį mažinantys agentai, tokiu būdu, juos galima naudoti žinduolių, ypač žmonių, aterosklerozės profilaktikai ir gydymui.

Formulę I turinčių junginių aktyvumas in vivo nustatomas tokiu būdu:

Hipolipideminio agento in vivo nustatymo metodas naudojant hiperlipideminį žiurkėną

Žiurkėnai paskirstomi į grupes po šešis ir gauna kontroliuojamą cholesterolino kiekį turintį maistą. Maisto sunaudojimas sekamas siekiant nustatyti cholesterolino suvestinę priklausomai nuo tiriamų junginių. Tiriamas junginys duodamas gyvuliukams vieną kartą per dieną pradedant maitinti. Oraline dozė yra 0,2 ml kukurūzų aliejaus (kontrolinei grupei) arba tiriamo junginio tirpalas (ar suspensija) kukurūzų aliejuje. Blogos fizinės būklės ar besigaluojuojantys gyvuliukai numarinami. Po septynių dienų gyvuliukai dekapituojami, prieš tai anestazavus ketamino injekcija. Kraujas surenkamas į mėgintuvėlius su EDTA plazmos lipidų analizei, o kepenys išpjaunamos audinių lipidų analizei. Duomenys pateikiami kaip lipidų kiekio sumažėjimo procentai lyginant su kontrole.

Šis išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, susidedančiais iš I formulę turinčio junginio ir farmakologiškai priimtino nešiklio. I formulę turintys junginiai gali būti skiriami bet kokia įprastine dozavimo forma, geriausia oraliniu būdu, tokia kaip kapsulės, tabletės, milteliai, dražė, suspensija ar tirpalas. Farmacinės kompozicijos gali būti pagamintos naudojant įprastinius farmakologiškai priimtinus priedus ir įprastines metodikas. Tokie farmakologiškai priimtini priedai apima netoksiškus užpildus, surišiklius, dezintegratorius, buferius, prezervantus, antioksidantus, tepalines medžiagas, kvapiąsias medžiagas, sutirštintojus, dažančias medžiagas, emulsiklius ir panašiai.

Formulę I turinčio junginio kasdieninė dozė yra nuo maždaug 7 iki maždaug 30 mg/kg kūno svorio per dieną. Vidutiniško kūno svorio - 70 kg atveju, dozė yra apie 500 - 2000 mg per parą, duodama iš karto ar padalinus ją į 2 - 4 dalis. Tačiau tiksli dozė nustatoma stebint gydytojui ir priklauso nuo paskirto junginio veiklumo, paciento amžiaus, svorio, būklės ir reakcijos.

Toliau seka pradinių karboksirūgščių ir naujų formulę I turinčių junginių sintezės pavyzdžiai. Išvardinta stereochemija yra santykinė, jei nepažymėta kitaip.

1 Sintezė. 4-fenil-cikloheksankarboksirūgštis

1 stadija: 30 g 4-fenil-cikloheksanono ir 36,9 g tozilmetilizocianato mišinys 800 ml dimetoksietano atšaldomas ledo-acetono vonioje. Pridedama 38,7 g kalio tret-butoksido tirpalas 300 ml dimetoksietano ir 300 ml tret-butanolio. Reakcijos mišinys maišomas 4 val, išpilamas į vandenį ir produktas ekstrahuojamas etilo acetatu (EtOAc). Organinis sluoksnis atskiriamas, sukoncentruojamas ir naudojamas 2 stadijoje negrynintas.

2 stadija. 1 stadijos produktas (32,8 g) ištirpinamas 240 ml CH_3OH , pridedama 800 ml vandens, 95 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ir 7,8 g NaOH . Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Didžioji dalis CH_3OH nudistiliuojama vakuumu, ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas eteriu (Et_2O). Vandeninis sluoksnis atskiriamas, parūgštinamas su konc. HCl , ir produktas išekstrahuojamas Et_2O . Sukoncentravus eterinį tirpalą, gaunama 17,6 g norimo produkto.

Panašiai 4-fenil-4-metilcikloheksankarboksirūgštis gaunama iš 4-fenil-4-metil-cikloheksanono.

2 Sintezė. 4-(4-chlorfenil)-cikloheksankarboksirūgštis

1 stadija. 5,9 ml 4-chlorfenilmagnio chlorido 1 M tirpalas lėtai sulašinamas į 1,0 g 4-okso-cikloheksankarboksilato tirpalą Et₂O 0°C temperatūroje. Po 1 val. reakcijos mišinys išpilamas į 1 N HCl ir ekstrahuojamas Et₂O. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas vandeniu, išsūdomas ir, sukonzentravus, gaunama 1,75 g etil-4-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-cikloheksankarboksilato, kuris naudojamas toliau negrynintas.

2 stadija. 1 stadijos produktas (1,75 g) 100 ml THF veikiamas 25 ml 40 % H₂SO₄, reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5,5 val. Didžioji dalis tirpiklio nugarinama vakuume, reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojama Et₂O. Organinis sluoksnis atskiriamas ir, sukonzentravus, gaunama 1,36 g 4-(4-chlorfenil)-cikloheks-3-enkarboksirūgšties.

3 stadija. 2 stadijos produktas (1,36 g) redukuojamas EtOAc tirpale virš 10 % Pd/C vandeniliu (50 psi) 14 val. Nufiltravus katalizatorių ir sukonzentravus tirpalą, gaunama 1,36 g norimo junginio.

Panašiai gaunama 4-(4-metoksifenil)-cikloheksankarboksirūgštis.

3 Sintezė. 4-cikloheksil-cikloheksankarboksirūgštis

4-bifenilkarboksirūgšties 10 g tirpalas 75 ml EtOH ir 30 ml EtOAc redukuojamas virš 5 % rodžio/aluminio katalizatoriaus (7 g) vandeniliu (60 psi) 8 dienas. Nufiltravus katalizatorių ir sukonzentravus tirpalą, gaunama 9,92 g norimo produkto.

4 Sintezė. **4-benzil-cikloheksankarboksirūgštis**

1 **stadija.** Tereftalio rūgšties monometilo esterio 12,6 g
tirpalas redukuojamas taip, kaip aprašyta 3 sintezėje,
5 ir gaunamas 1,4-cikloheksandikarboksirūgšties monometi-
lo esteris (12,64 g). Nevalytas produktas naudojamas
kitoje stadijoje.

2 **stadija.** Į 1 stadijos produkto 3,0 g tirpalą 15 ml
10 CH_2Cl_2 pridedama 4,1 g ClCOCOCl , ir mišinys virinamas su
grižtamu šaldytuvu 1,5 val. ClCOCOCl perteklius nu-
distiliuojamas vakuume, o produktas ištirpinamas benze-
ne. Reakcijos mišinys šaldomas ledo vonioje ir lėtai
pridedama 4,74 g AlCl_3 . Reakcijos mišinys maišomas per
15 naktį kol sušyla iki kambario temperatūros, ir išpila-
mas į konc. HCl -ledo mišinį. Produktas ekstrahuojamas
eteriu, organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas
vandeniu, išsūdomas, sukonzentravus, gaunama 3,9 g
4-(4-benzoil)-cikloheksan-metil-karboksilato.

20
3 **stadija.** 2 stadijos produkto 2,5 g tirpalas 15 ml
 EtOAc ir 50 ml acto rūgšties redukuojamas virš 10 %
 Pd/C katalizatoriaus (0,3 g) vandeniliu (60 psi) 22 val.
Katalizatorių nufiltravus, reakcijos mišinys praskie-
25 džiamas vandeniu, ir produktas ekstrahuojamas Et_2O . Orga-
ninis sluoksnis atskiriamas ir, sukonzentravus, gaunama
2,46 g 4-(α -hidroksibenzil)-cikloheksan-metilkarboksi-
lato mišinio.

30
4 **stadija.** 3 stadijos produkto 2,46 g ištirpinama 100 ml
 THF ir veikiama 25 ml 40 % H_2SO_4 , reakcijos mišinys
virinamas su grižtamu šaldytuvu 5 val, po to išpilamas
į didesnę vandens kiekį ir ekstrahuojamas EtOAc . Orga-
ninis sluoksnis atskiriamas, sukonzentruojamas, nevaly-
35 tas mišinys redukuojamas virš 10 % Pd/C (0,25 g) vande-
niliu (60 psi) per naktį. Nufiltravus katalizatorių ir
sukonzentravus tirpalą, gaunama 2,42 g norimo produkto.

5 sintezė. 4-(2-feniletil)-cikloheksankarboksirūgštis

1 stadija. Į 0,37 g Mg ir 50 ml THF mišinį lėtai pridedama 2,6 g 2-feniletilbromido ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir supilamas į 2,4 g 4-okso-cikloheksanetilkarboksilato tirpalą 50 ml THF. Po 2 val reakcijos mišinys išpilamas į pusiau prisotintą NH_4Cl tirpalą ir ekstrahuojama EtOAc. Produktas dalinai išvalomas silikagelio kolonėlėje, eliuojant EtOAc. Produktas ištirpinamas 100 ml toluolo, paveikiamas p-TsOH ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu, aceotropiškai nugarinant vandenį. Reakcijos mišinys atšaldomas, praplaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu ir sukonzentruojamas. Produktas valomas silikagelio kolonėlėje, eliuojant CH_2Cl_2 ir gaunama 0,45 g 4-(2-fenil-etil)-cikloheks-3-en-etilkarboksilato ir 0,71 g 1-(2-fenil-etil)-2-oksabiciklo [2.2.2] oktan-3-ono. Pastarasis ištirpinamas EtOH, paveikiamas katalitiniu kiekiu konc. HCl ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojama EtOAc. Organinį sluoksnį sukonzentravus, dar gaunama 0,88 g 4-(2-fenil-etil)-cikloheks-3-en-etilkarboksilato.

2 stadija. Į 1 stadijos produkto 1,33 g tirpalą 40 ml EtOAc pridedama 10 % Pd/C (0,2 g) ir hidrinama per naktį esant psi spaudimui. Katalizatorių nufiltravus ir sukonzentravus reakcijos mišinį, gaunama 1,26 g 4-(2-fenil-etil)-cikloheksan-etilkarboksilato.

3 stadija. Į 2-os stadijos produkto 1,26 g tirpalą 20 ml MeOH pridedama 5 ml vandens, 0,61 g LiOH ir maišoma per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas Et_2O . Vandeninis sluoksnis parūgštinamas konc. HCl ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas

vandeniui, išsūdomas ir, sukonzentravus, gaunama 1,06 g norimo junginio.

6 sintezė. **3-benzil-ciklobutankarboksi rūgštis**

5

1 stadija. Dietil-2-benzilmalonato 20 g tirpalas 300 ml Et_2O lėtai sulašinamas į LiAlH_4 (6 g) 300 ml Et_2O , po to reakcijos mišinys virinamas 14 val. ir atsargiai pašarminamas 4 N NaOH, kad neiškristų nuosėdos, tada ekstrahuojama EtOAc . Organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir produktas gryninamas silikagelio kolonėlėje, eliuojant EtOAc . Gaunama 8,45 g 2-benzil-1,3-propandiolo.

15 **2 stadija.** Į 1 stadijos produkto 5 g tirpalą 200 ml CH_2Cl_2 su 21 g CBr_4 0°C temperatūroje lėtai pridedama 17,4 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$. Reakcijos mišinys maišomas per naktį ir paliekamas sušilti iki kambario temperatūros. Tirpiklis nugarinamas vakuumu, nevalytas produktas ištrinamas pentane, nufiltruojamas, filtratas sukonzentruojamas ir likusi dalis gryninama silikagelio kolonėlėje, eliuojant heksanu; gaunama 5,47 g 2-benzil-1,3-propandibromido.

25 **3 stadija.** Į 0,514 g NaH 75 ml dimetilformamido (DMF) kambario temperatūroje pridedama 3 g dietilmalonato. Po 1 val reakcijos mišinys dar 1 val kaitinamas 100°C temperatūroje, po to atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama 5 g 2-os stadijos produkto 25 ml DMF ir maišoma 2,5 val kambario temperatūroje, o po to dar 2 val 150°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama 0,514 g NaH, palaikomas 0,5 val ir po to kaitinamas 150°C temperatūroje per naktį. Atšaldžius, reakcijos mišinys išpilamas į didesnę vandens kiekį ir ekstrahuojama EtOAc . Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas vandeniu ir sukonzentruojamas. Produktas gryninamas silikagelio kolonėlėje.

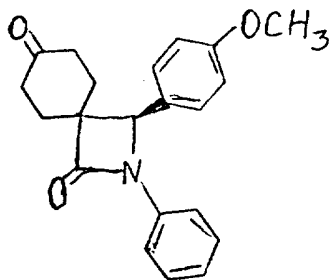
lėje, eliuojant EtOAc: heksano (1:9) mišiniu. Gaunama 3 g (3-benzil)-ciklobutil-1,1-dikarboksilato.

4 stadija. Į 3 stadijos produkto 3 g tirpalą 20 ml EtOH pridedama 5 ml vandens, 2,9 g KOH ir virinama su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas Et₂O. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas konc. HCl ir ekstrahuojama CH₂Cl₂. Atskirtas organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir gaunama 2,31 g 3-benzil-ciklobutil-1,1-dikarboksirūgšties.

5 stadija. 4 stadijos produkto 2,31 g kaitinama 170-180°C temperatūroje vakuumė (60-70 mm) 1,5 val ir gaunama 1,85 g norimo junginio.

Panašiai 2-(2-feniletil) malonatas paverčiamas į 2-(2-feniletil) ciklobutankarboksirūgštį.

20 7 sintezė



(R) arba (S)

1 stadija. 0,028 mol (4,4 g) 4-karbometoksikloheksano, 0,056 mol (3,2 ml) HOCH₂CH₂OH ir katalitinis kiekis p-TsOH virinama toluene su grįžtamu šaldytuvu 4 val. pastoviai pašalinant vandenį. Atšaldoma iki kambario temperatūros, organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, džiovinamas virš MgSO₄; išgarinus, gaunamas ketalis. Ketalis ištirpinamas 80 ml MeOH su 5,6 g KOH ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis sausai nugarinamas, liekana ištirpinama 100 ml Et₂O.

Parūgštinama 1 N HCl iki pH 2. Ekstrahuojama Et₂O (3x100 ml), išdžiovinama virš MgSO₄ ir, nugarinus tirpiklį, gaunama 4,0 g 4-cikloheksanonkarboksirūgšties etilen ketalio.

5

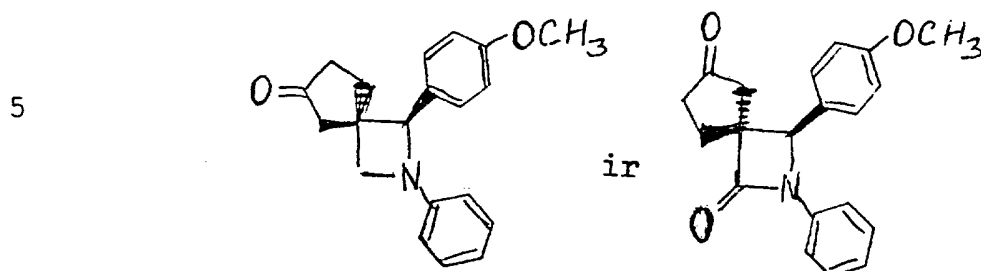
2 stadija. 1,8 mmol (0,344 g) 1-os stadijos produkto ir 1,8 mmol (0,570) 10-(diizopropilsulfonamido)-izoborneolio pridedama į 2,7 mmol (0,556 g) DCC, 2,7 mmol (0,330 g) dimetilaminopiridino (DMAP) ir 0,003 g DMAP HCl tirpalą 10 5 ml CH₂Cl₂. Maišoma kambario temperatūroje per naktį, praskiedžiama 150 ml Et₂O ir filtruojama. Filtratas sukoncentruojamas vakuume, esteris gryninamas chromatografuojant silikagelyje (eliuentas - 30 % EtOAc heksane) ir gaunama 0,508 g gryno esterio.

15

3 stadija. Iš 0,23 ml (CH₃)₂CH₂ NH ir 1,6 M (1,03 ml) CH₃(CH₂)₃Li heksane pagaminamas LDA tirpalas 5 ml THF, atšaldomas iki -78°C ir į jį pridedamas 2 stadijos produkto tirpalas 5 ml THF. Maišoma -78°C temperatūroje 20 1,5 val, po to pridedama 1,32 mmol (0,278 g) N-(4-metoksi-benzilidin)anilino tirpalas 5 ml THF. Šis mišinys maišomas 1 val -78°C temperatūroje ir dar 1 val kambario temperatūroje. Reakcija sustabdoma įpylus 20 ml 10 % vandeninio KHSO₄ tirpalo, ekstrahuojama EtOAc 25 (3x20 ml), organinis sluoksnis džiovinamas virš MgSO₄ ir tirpiklis nugarinamas. Gryninama chromatografuojant silikagelyje (eliuentas - 40 % EtOAc heksane) ir gaunama 0,266 g produkto.

30 **4 stadija.** 3 stadijos produktą maišant acetono - 3 N HCl mišinyje (5:1) pernakt, gaunama 0,21 g norimo junginio. Jei 2 stadijoje buvo naudotas 10-(diizopropilsulfonamido)izoborneolis, gautas iš (-) -10-kampano-sulfochlorido, tai galutinis produktas turės (S)-konfi-
35 gūraciją.

8 sintezė



10

1 stadija. Į 0,0169 mol (2,63 g) 3-oksociklopentan-etilkarboksilato tirpalą 50 ml benzolo pridedama 0,0338 mol (2,10 g) HOCH₂CH₂OH ir 0,0034 mol (0,85 g) piridino tozilato. Virinama su grįžtamu šaldytuvu, šalinant vandenį, 2,5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o likutis supilama į 100 ml Et₂O. Praplaunama sočiu Na₂CO₃ tirpalu ir sukonzentruojama iki geltonos alyvos. Gryninama chromatografuojant silikagelyje (eliuentas 40 % EtOAc heksane) ir gaunama 2,92 g ketalio esterio.

20

2 stadija. Reaguojant 1 stadijos produkto 0,0015 mol (0,30 g) 1,2 ekvivalento LDA tetrahidrofurane ir N-(4-metoksibenzilidin)-anilinu kaip aprašyta 7 sintezės 3 stadijoje, gaunama 0,52 g azetidinonų diastereomerų mišinio. Šiuos diastereomerus atskiria chromatografuojant silikagelyje, eliuentas - 20 % EtOAc heksane, ir gaunama 0,16 g komponento A ir 0,22 g komponento B.

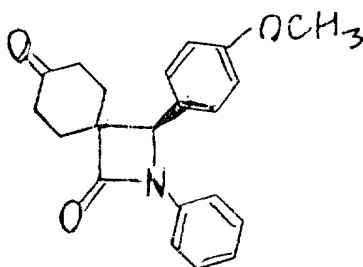
25

3 stadija. 2-os stadijos komponentas A (1,38 g) veikiamas vandeniniu HCl, kaip aprašyta 7 sintezės 4 stadijoje, ir gaunama 1,1 g rel (3R, 4R')-3-(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro 3,4 oktan-1,6-diono. Panašiai iš komponento B gaunama rel (3R, 4S)-3(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro 3,4-oktan-1,6-dionas.

35

9 sintezė

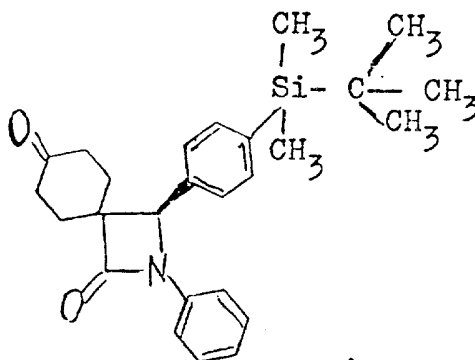
5



10 0,0323 mol (4,6 g) 4-cikloheksanonkarboksirūgšties tirpalas 50 ml CH_2Cl_2 veikiamas 0,0648 mol (5,7 ml) ClCOCOCl kaip aprašyta toliau 1 pavyzdyje. Susidaręs rūgšties chloranhidridas, reaguoja su N-(4-metoksibenziliden)anilinu pagal metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje,
15 ir gaunama 10,03 g norimo junginio.

Panašiai, naudojant N-(4-metoksibenzilidin)-4(t-butil-dimetilsililoksi)aniliną, gaunamas:

20



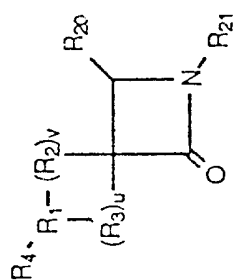
25

1 ir 1A pavyzdžiai

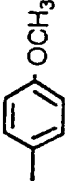
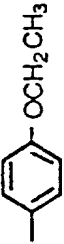
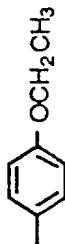
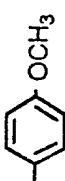
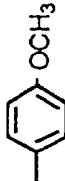
30 **2,3-bis-(4-metoksifenil)-7-(4-chlorfenil)-2-azaspiro
3.5 nonan-1-onas**

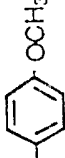
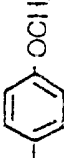
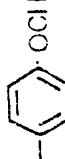
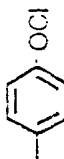
1,43 g ClCOCOCl pridedama į 2 sintezės produkto 1,34 g tirpalą 15 ml CH_2Cl_2 ir virinama su grįžtamu šaldytuvu
35 2 val. Tirpiklis ir ClCOCOCl perteklius nugarinamas vakuume, Susidaręs rūgšties chloranhidridas ištirpinamas 5 ml CH_2Cl_2 ir šis tirpalas pridedamas 1 1,35 g N-(4-

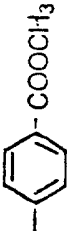
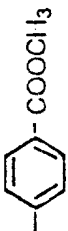
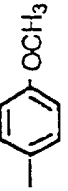
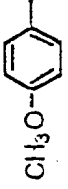
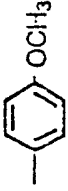
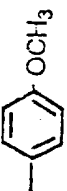
- metoksibenziliden)anizidino ir 1,25 g trietilamino (Et_3N) tirpalą 25 ml CH_2Cl_2 ; virinama su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys išpilamas į 1 N HCl, ir produktas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 . Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas sočiu NaHCO_3 ir sukoncentruojamas. Susidariusi medžiaga gryninama silikagelio kolonėlėje, eliuojant CH_2Cl_2 : heksano (95:5) mišiniu, ir gaunama:
- 10 1) Norimo junginio diastereomeras A : 0,52g:, lyd. t. 166-167; mas-spektras: apskaičiuota 461, gauta 462; elementinė analizė: apskaičiuota: C=72,8; H=6,11; N=3,03. Rasta: C=72,72; H=6,11; N=3,15.
- 15 1A) Norimo junginio diastereomeras B: 0,475 g:, lyd. t. 87-89; mas-spektras: apskaičiuota 461; gauta 462; elementinė analizė apskaičiuota: C=72,8; H=6,11; N=3,03; rasta: C=72,79; H=6,17; N=3,12.
- 20 Kiti panašiai gauti 2-azaspiro 3.5 nonan-1-onai ir 2-azaspiro 3.3 heptan-1-onai išvardinti lentelėse:

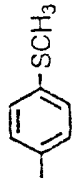
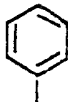
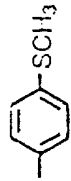
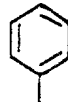
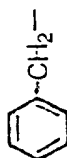
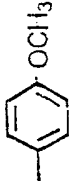
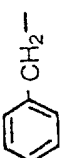
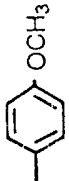
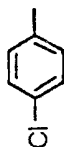
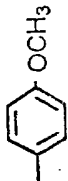


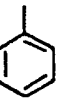
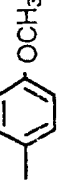
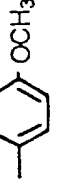
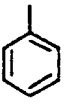
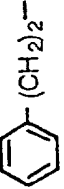
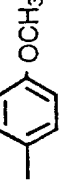
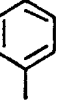
Pvz.	Dia-ster.	R_1	$-(R_2)_v^-$	$-(R_3)_v^-$	R_4	R_{20}	R_{21}	L.t. °C	MS	Elem. analizé
2	A	CH	$-(CH_2)_2^-$	$-(CH_2)_2^-$				68-71	Apsk. 427 R.: 427	
3	B	CH	$-(CH_2)_2^-$	$-(CH_2)_2^-$				75-77	Apsk. 427 R.: 427	Apsk. C: 78,66; H: 6,84 N: 3,28; Rasta C: 78,26; H: 6,77; N: 3,36
4	A	CH	$-(CH_2)_2^-$	$-(CH_2)_2^-$				-	Apsk. 397 R.: 398	Apsk. C: 81,58; H: 6,85 N: 3,52; Rasta C: 81,06 H: 6,76; N: 3,65

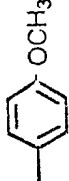
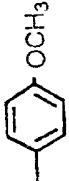
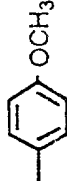
Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _u ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
5	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 397 R.: 398	Apsk. C: 81,58; H: 6,85; N: 3,52; Rasta C: 80,87 H: 2,75; N: 3;68
6	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 411 R.: 412	Apsk. C: 81,72; H: 7,10 N: 3,40; Rasta C: 81,59; H: 7,05; N: 3,60
7	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 411 R.: 411	
8	-	N	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 428 R.: 429	Apsk. C: 75,68; H: 6,59 N: 6,54; Rasta C: 75,40; H: 6,66; N: 6,52

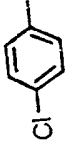
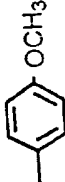
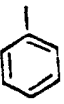
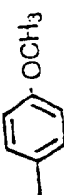
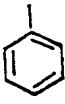
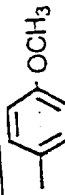
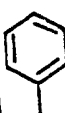
Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) ₂ ⁻	-(R ₃) ₃ ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
9	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				191- 193	Apsk.396 R.:397	Apsk. C: 81,58; H: 6,85 N: 3,52; Rasta C:81,57 H: 6,84; N:3,55
10	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				178- 180	Apsk.396 R.:397	Apsk.: C:81.58, H:6.85, N: 3.52 Rasta: C: 81.56, H: 6.82, N: 3.56
11	A	(CH ₃)	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk.411 R.: 412	Apsk.:
12	B	C(CH ₃)	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk.411 R.: 412	

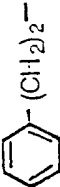
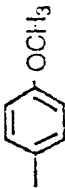
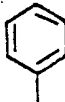
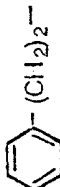
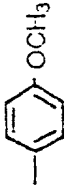
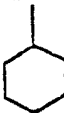
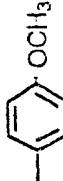
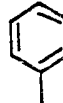
Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _u ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
13	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				184- 185	Apsk. 455 R.: 455	Apsk.: C: 76.46, H: 6.42, N: 3.07 Rasta: C: 76.20, H: 6.38, N: 3.07
14	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				125- 127	Apsk. 455 R.: 455	Apsk.: C: 76.46, H: 6.42, N: 3.07 Rasta: C: 76.36, H: 6.72, N: 3.19
15	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				149- 150	Apsk. 427 R.: 428	Apsk.: C: 78.66, H: 6.84, N: 3.28 Rasta: C: 78.74, H: 6.89, N: 3.48
16	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				161- 162	Apsk. 427 R.: 428	Apsk.: C: 78.66, H: 6.84, N: 3.28 Rasta: C: 78.53, H: 6.80, N: 3.47

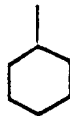
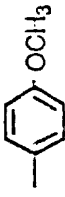
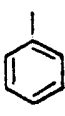
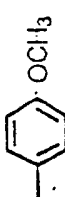
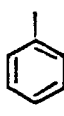
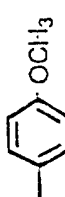
Pvz.	Dia- ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _v ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
17A	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 413 R.: 414	-
17B	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 413 R.: 413	-
18	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				65- 69	Apsk. 411 R.: 412	HRMS Apsk. 412.2277 R.: 412.2272
19	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				126- 130	Apsk. 411 Rasta 412	HRMS Apsk. 412.2277 Rasta 412.2269
20	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				167- 168	Apsk. 431 R.: 432	Apsk. C: 75,08; H: 6,07; N: 3,24 R.: C: 75,07; H: 6,07; N: 3,31

Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _v ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
21	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				76- 78	Apsk. 431 R.: 432	Apsk. C: 75,08; H: 6,07; N: 3,24; Rasta C: 75,28; H: 6,04; N: 3,33
22*	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				76- 77	Apsk. 427 R.: 428	
23*	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				76- 77	Apsk. 427 R.: 428	Apsk. C: 78,85; H: 6,62; N: 3,28; Rasta C: 78,84; H: 6,65 N: 3,30
24	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				57- 59	Apsk. 425 R.: 426	Apsk. C: 81,85; H: 7,34; N: 3,29; Rasta C: 81,97; H: 7,34 N: 3,21

Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _v ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
25	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				53- 55	Apsk. 425 R.: 426	Apsk. C: 81,85; H: 7,34; N: 3,29; Rasta C: 81,77; H: 7,24 N: 3,29
26*	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				174- 175	Apsk. 414 R.: 415	Apsk. C: 78,16; H: 6,07; N: 3,38; Rasta C: 78,20; H: 6,10 N: 3,39
27*	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				174- 175	Apsk. 414 R. 415	Apsk. C: 78,16; H: 6,07; N: 3,38 Rasta: C: 78,17; H: 6,09; N: 3,38

Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) ^v -	-(R ₃) ^u -	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
28	-		$\begin{array}{c} \\ -C=CH- \end{array}$	-(CH ₂) ₂ -				163- 164	Apsk. 429 R.: 430	Apsk. C: 75,43; H: 5,63; N: 3,26; Rasta C: 75,35; H: 5,67; N: 3,35
29A	A	CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -				56- 58	Apsk. 383 R.: 384	Apsk.: C: 81.43, H: 6.57, N: 3.65 Rasta: C: 81.54, H: 6.49, N: 3.56
29B	B	CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -				97- 98	Apsk. 383 R.: 384	Apsk.: C: 81.43, H: 6.57, N: 3.65 Rasta: C: 81.09, H: 6.36, N: 3.42

Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v -	-(R ₃) _u -	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
30A	A	CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -						¹ HBMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.90-7.30 (m, 14H), 4.71 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.66 (ddd, 1H, J=3.00, 7.73, 11.60), 2.29 (ddd, 1H, J=4.20, 7.94, 11.91), 1.94 (dd, 1H, J=9.56, 11.60), 1.23 (dd, 1H, J=8.54, 11.91), 2.46 (m, 3H), 1.59 (m, 2H)
30B	B	CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -						¹ H, BMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.90-7.32 (m, 14H), 4.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 3H), 2.95 (dd, 1H, J=7.39, 11.9), 2.05 (m, 1H), 1.92 (dd, 1H, J=7.63, 12.2), 1.64 (ddd, J=8.24, 3.36, 11.9), 1.33 (kv, 2H, J=7.63)
31	A	CH	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -				180-181	Apsk. 403 R.: 404	Apsk.: C: 80.36, H: 8.24, N: 3.47 Rasta: C: 80.41, H: 8.19, N: 3.57

Pvz.	Dia-ster.	R ₁	-(R ₂) _v ⁻	-(R ₃) _u ⁻	R ₄	R ₂₀	R ₂₁	L.t. °C	MS	Elem. analizé
32	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				141- 143	Apsk. 403 R.: 404	Apsk.: C: 80.36, H: 8.24, N: 3.47 rasta: C: 80.35, H: 8.15, N: 3.74
33	A	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	-	Apsk.: C: 79.74, H: 7.53, N: 3.87 Rasta: C: 79.36, H: 7.57, N: 3.98
34	B	CH	-(CH ₂) ₂ ⁻	-(CH ₂) ₂ ⁻				-	Apsk. 361 R.: 361	-

* = vienas enantiomeras

Pavyzdžių 22 ir 23 enantiomeriniai junginiai gauti chromatografiškai išskiriant racemata CHIRACEL OD HPLC kolonėlėje, eliuojant heksano : izoprapanolio (93:7) mišiniu, eliuavimo greitis 5 ml/min.

5

Pavyzdžių 26 ir 27 enantiomeriniai junginiai gauti chromatografiškai išskiriant racemata CHIRACEL OD HPLC kolonėlėje, eliuojant heksano : izopropanolio (95:5) mišiniu, eliuavimo greitis 5 ml/min.

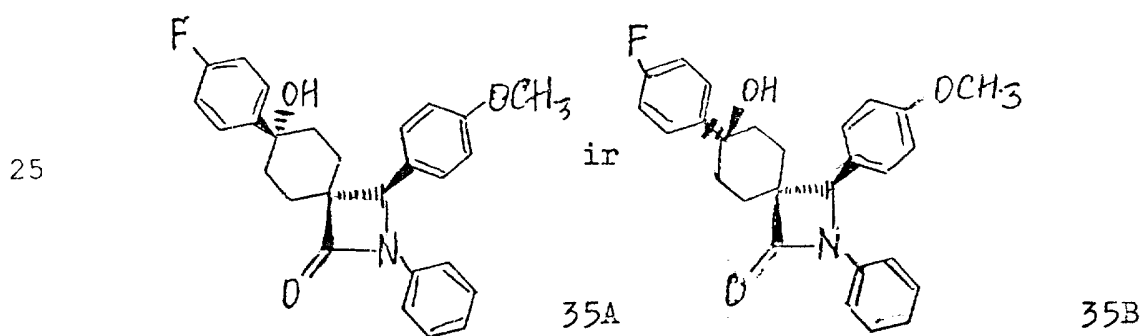
10

26 pavyzdys : $[\alpha]_D^{25} = -60,7^\circ$ (CH₃OH)

15 27 pavyzdys : $[\alpha]_D^{25} = -58,1^\circ$ (CH₃OH)

35A, 35B, 35C, 35D ir 35E pavyzdžiai

20



30

I sintezės 7 produkto 3,28 mmol (1,1 g) tirpalą 20 ml Et₂O 0°C temperatūroje per 5 min sulašinamas 4-fluor-fenilmagnio bromido 4,92 mmol (4,9 ml) tirpalas THF. Maišoma 0°C temperatūroje 1,5 val, po to dar 3 val kambario temperatūroje. Reakcija sustabdoma sočiu NaHSO₄ tirpalu ir ekstrahuojama EtOAc (3x30 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas virš Na₂SO₄ ir, nugarinus tir-

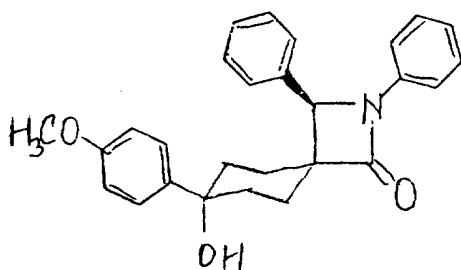
35

piklį, gaunama 1,57 g nevalyto produkto. Gryninama chromatografuojant silikagelyje; eliuentas - $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (95:5). Gaunama 0,9 g ANTI izomero, lyd. t. = 168-169°C ir 0,27 g SYN izomero.

5

Panašiai gaunami šie junginiai:

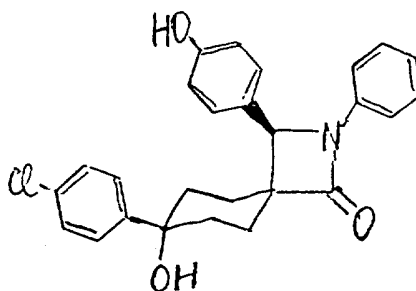
35C



10

15

35D



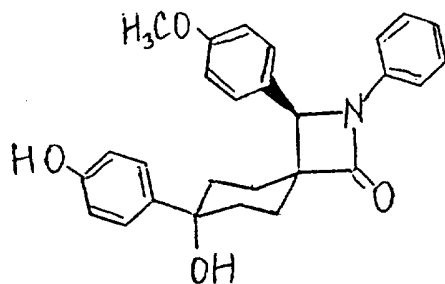
lyd. t. = 94-95°C

MS apsk.: 427; gauta 427

MS apsk.: 433; gauta 416 (M-H₂O)

20

35E



25

30

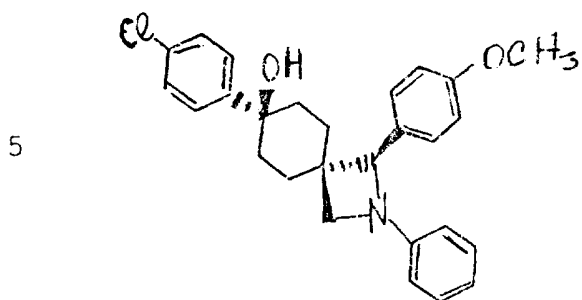
MS apsk.: 429; gauta 412 (M-H₂O)

36, 36A, 36B, 37 ir 38 pavyzdžiai

35

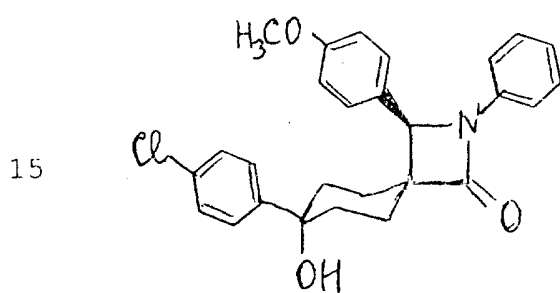
Iš atitinkamų pradinių medžiagų pagal metodiką, analogišką aprašytai 35 pavyzdyje, gaunami šie junginiai:

36



10

36A



20

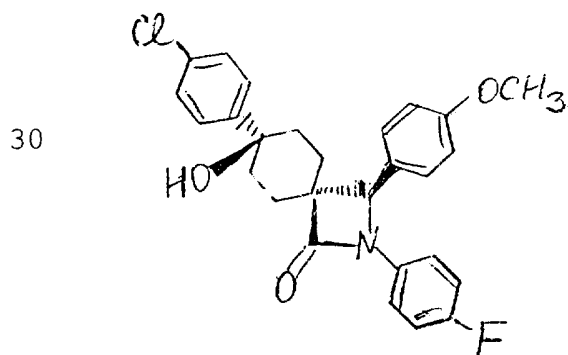
lyd. t. = 100,0-103,0°C

$[\alpha]_D^{20} = -55,9^\circ$ (CH₃OH)

vienas enantiomeras

25

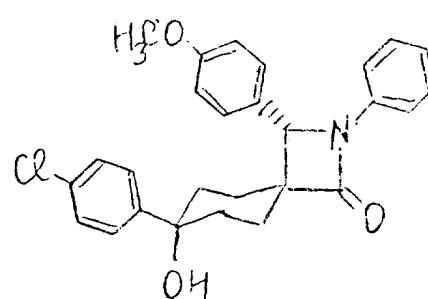
37



35

lyd. t. = 164,0-165,0°C

36B

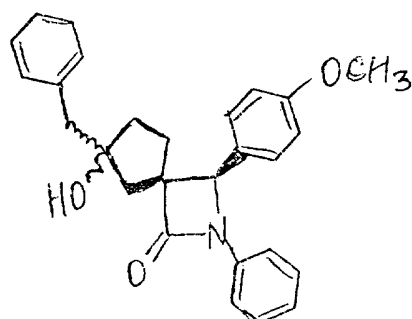


lyd. t. = 60,0-65,0°C

$[\alpha]_D^{24,2} = -52,0^\circ$ (CH₃OH)

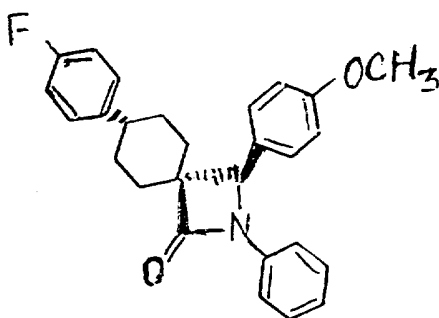
vienas enantiomeras

38



lyd. t. = 61,0-64,0°C

39, 40 40A pavyzdžiai



1 stadija: 0,08 p-TsOH pridedama į 35 pavyzdžio produkto 0,5 g tirpalą ir maišoma 60°C temperatūroje virš 4A sietų 3,5 val. Nufiltravus mišinį per celitą, praplaunama sočiu NaHCO_3 tirpalu, išdžiovinama virš Na_2SO_4 ir, nugarinus tirpiklį, gaunamas 7-(4-fluorfenil)-7-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro[3.5]non-6-en-1-onas, kuri galima naudoti 2 stadijoje nevalyta ar išgrynintą chromatografuojant silikagelyje.

2 stadija. Į stadijos produkto 1 mmol (0,415 g) tirpalą 15 ml CH_2Cl_2 pridedama 0,05 mmol (0,010 g) (tricikloheksilfosfin)-(1,5-ciklooktadien)-(piridin)iridžio heksafluorfosfato. Maišoma leidžiant H_2 1 atm slėgiu kambario temperatūroje 52 val. Mišinys nufiltruojamas per silikagelio granules, eliuojant CH_2Cl_2 , ir gaunama 0,161 g norimo junginio, lyd. temp. = 146-147°C. MS apsk.: 415; gauta: 415.

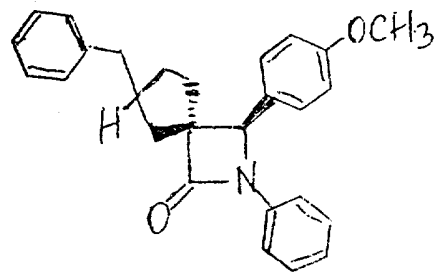
Panašiai, tik naudojant 10 % Pd/C hidrinimo katalizatorių, 38 pavyzdžio junginys panaudojamas kaip pradinė medžiaga šiems junginiams gauti:

43

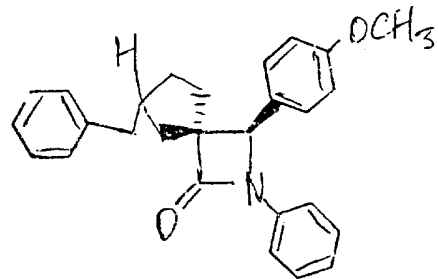
40

40A

5



10



lyd. t. = 102-103°C CI mas-spektras, M/z(intensyvumas):
398 (100, M⁺), 279 (13), 211 (18).

15

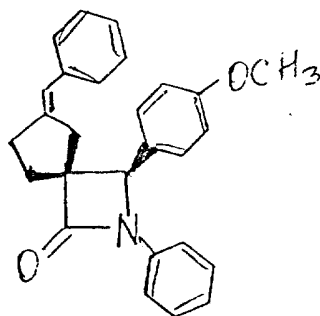
41, 42 ir 42A pavyzdžiai

Iš 8 sintezės produkto pagal 35 pavyzdžio ir 39 pavyzdžio 1 stadijos metodiką gaunamas 41 pavyzdžio junginys. Iš jo apdorojus pagal 39 pavyzdžio 2 stadijos metodiką, gaunami 42 ir 42A pavyzdžių junginiai:

20

41

25

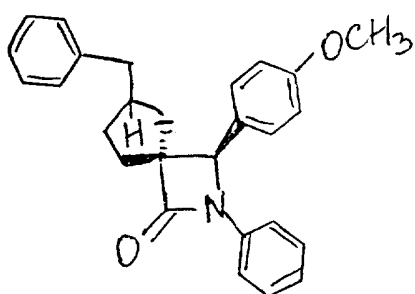


30

lyd. t. = 67,0-69,0°C

42

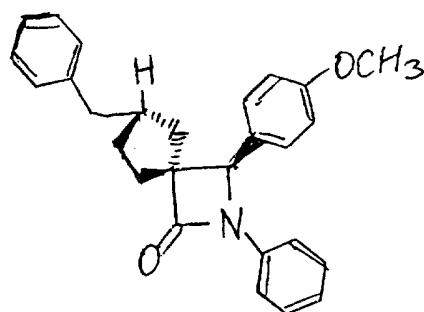
5



10

lyd. t. = 99-101°C

42A



lyd. t. = 102,0-103,0°C

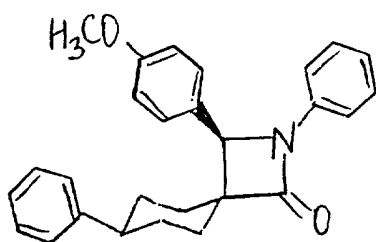
43A ir 43B pavyzdžiai

15

Iš 7 sintezės produkto pagal 35 pavyzdžio ir 39 pavyzdžio 1 ir 2 stadijų metodikas gaunami 43A ir 43B pavyzdžių junginiai:

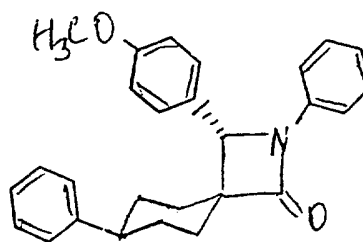
20

43A



25

43B



30

$[\alpha]_D^{20} = -28,3$ (MeOH)

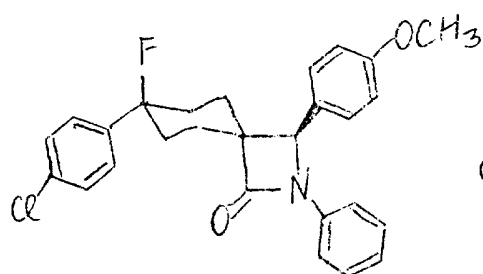
vienas enantiomeras

vienas enantiomeras

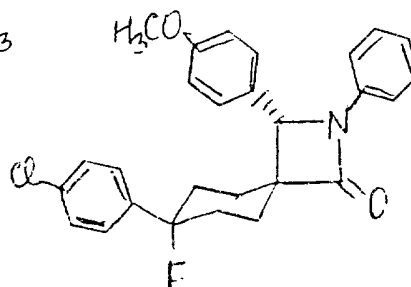
44A ir 44B pavyzdžiai

5

10



44A



44B

15 36 pavyzdžio junginio 0,693 mol (0,31 g) ištirpinama 7 ml CH_2Cl_2 -78°C temperatūroje ir per 2-3 min sulašinama 1,09 mmol (0,145 ml) dietilaminosieros trifluorido. Mišinys maišomas 2 val -78°C temperatūroje, po to ne-
 20 utralizuojamas ledu atšaldytu NaHCO_3 sočiu tirpalu ir ekstrahuojama CH_2Cl_2 (2x10 ml). Apjungti organiniai sluoksniai džiovinami virš Na_2SO_4 ir sukonzentruojami iki alyvos. Gryninama chromatografuojant silikagelyje, ir gaunamas grynas SYN diastereomeras (0,146 g) ir negrynas ANTI diastereomeras (0,72 g). Pastarasis išva-
 25 lomas preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos būdu 20 x 20 cm silikagelio plokštelėse, eliuojant CH_2Cl_2 , ir gaunama 0,026 g gryno ANTI diastereo-
 30 mero.

Toliau pateikiami šiame išradime naudojamo dozavimo pavyzdžiai. Kiekvienu atveju terminas "aktyvus junginys" reiškia formulę I turintį junginį.

Pavyzdys A

Tabletės

Nr. Sudėtinė dalis	mg/tabletei mg/tabletei	
1. Aktyvus junginys	100	500
2. Laktozė USP (pagal JAV farmakopėją)	122	113
3. Kukurūzų krakmolas, maistinis, 10 % pasta išvalytame vandenyje	30	40
4. Kukurūzų krakmolas, maistinis	45	40
5. Magnio stearatas	3	7
Viso:	300	700

5

Gamybos metodika

10 Sudėtinės dalys Nr. 1 ir Nr. 2 maišomos tinkamame mikseryje 10 - 15 min. Mišinys granuliuojamas su sudėtine dalimi Nr. 3. Drėgnos granulės, jei reikia, smulkinamos per sieta (t.y., 1/4", 0,63 cm). Drėgnos granulės išdžiovinamos. Išdžiovintos granulės, jei reikia, persiojamos, sumaišomos su sudėtine dalimi Nr. 4 ir maišomos 10 - 15 min. Pridedama sudėtinė dalis Nr. 5 ir maišoma 15 1 - 3 min. Mišinys supresuojamas į reikiamo dydžio ir svorio tabletes tam tikrame tabletavimo įrenginyje.

Pavyzdys B

20

Kapsulės

Nr. Sudėtinė dalis	mg/tabletei mg/tabletei	
1. Aktyvus junginys	100	500
2. Laktozė USP (pagal JAV farmakopėją)	106	123
3. Kukurūzų krakmolas, maistinis	40	70
4. Magnio stearatas NF	4	7
Viso:	250	700

Gamybos metodika

5 Maišyti sudėtines dalis Nr. 1, 2 ir 3 tinkamame maišytuve 10 - 15 min. Pridėti sudėtinę dalį Nr. 4 ir maišyti 1 - 3 min. Mišiniu užpildyti tinkamas dviejų dalių kietas želatinines kapsules tam tikrame kapsuliavimo įrenginyje.

10 Naudojant ankščiau aprašytą testavimo metodiką, pavyzdžiuose aprašytiems junginiams gauti šie duomenys in vivo: (duomenys pateikiami kaip pakitimas procentais, t.y., cholesterolino esterių kiekio sumažėjimas procentais, palyginus su kontrole, tokiu būdu, neigiami skaičiai rodo teigiamą lipidų sumažėjimo efektą):

15

Pvz. Nr.	Pakitimas, %	Dozė mg/kg	Pvz. Nr.	Pakitimas, %	Dozė mg/kg	Pvz. Nr.	Pakitimas, %	Dozė mg/kg
1	-25	50	18	0	50	35A	0	10
1A	-89	50	19	-43	50	35B	-93	10
2	-17	50	20	0	50	35C	-31	10
3	-87	50	21	-92	50	36	-92	10
4	0	50	22	-		36A	-85	3
5	-95	50	23	-			-62	1
6	-26	50	24	0	50	36B	-18	3
7	-64	50	25	-43	50	37	-91	10
8	-17	50	26	-97	25	38	-21	10
9	-46	50	27	-32	25	39	-	
10	0	50	28	-65	50	40	-90	50
11	-25	50	29A	-9	50		-89	10
12	-36	50	29B	0	50	40A	-65	10
13	-21	50	30A	-65	10	41	-35	10
14	-30	50	30B	-42	10	42	-84	50
15	31	50	31	-15	50	42A	0	10
16	0	50	32	-30	50	43A	-75	10
17A	-	-	33	0	50		-55.5	3
17B	-	-	34	0	50	43B	-	

1. Junginys, atitinkantis formulę



arba jo farmakologiškai priimtina druska, kur

$$R_1 \text{ yra } -CH-, -C \text{ (žemesnysis alkilas)-, } -CF-, -C(OH)-,$$
$$-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_5)-, \quad -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{15})-, \quad -\overset{|}{\text{N}}- \text{ arba } -\overset{|}{\text{N}}^+-\text{O}^-;$$

R_2 ir R_3 nepriklausomai vienas nuo kito parenkami iš šių grupių: $-CH_2-$, $-CH$ (žemesnysis alkilas), $-C$ (di-žemesnysis alkilas), $-CH=CH-$ ir C (žemesnysis alkilas) $=CH-$; arba R_1 kartu su šalia esančiu R_2 , arba R_1 kartu su šalia esančiu R_3 , sudaro $-CH=CH-$ arba $-CH=C$ (žemesnysis alkilas)- grupes;

u ir v, nepriklausomai vienas nuo kito, yra 0, 1, 2 arba 3, su sąlyga, kad abu nėra lygūs nuliui; su sąlyga, kad, kai R_2 yra $-CH=CH-$ arba $-C(\text{žemesnysis alkilas})=CH-$, v yra 1; su sąlyga, kad, kai R_3 yra $-CH=CH$ arba $-C(\text{žemesnysis alkilas})=CH-$, u yra 1; su sąlyga, kad, kai v yra 2 arba 3, R_2 gali būti toks pat arba skirtingas; su sąlyga, kad kai u yra 2 arba 3, R_3 gali būti toks pat arba skirtingas;

$$R_4 \text{ yra } B-(CH_2)_mC(O)-, \text{ kur } m \text{ yra } 0, 1, 2, 3, 4 \text{ arba } 5;$$

$B-(CH_2)_q-$, kur q yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kur Z yra $-O-$, $-C(O)-$, fenilenas, $-N(R_8)-$ arba $-S(O)_{0-2}-$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, o r yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad e ir r suma yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

$B-(C_2-C_6\text{alkenilen})-$; $B'-(C_2-C_6\text{alkadienilen})-$;

10 $B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{alkenilen})-$, kur Z yra apibrėžta anksčiau, o t yra 0, 1, 2 arba 3, su sąlyga, kad t ir alkenileno grandinės anglies atomų suma yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

15 $B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur V yra C_3-C_6 -cikloalkenas, f yra 1, 2, 3, 4 arba 5, g yra 0, 1, 2, 3, 4, arba 5, su sąlyga, kad f ir g suma yra 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

20 $B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{alkenilen})-$ arba $B'-(C_2-C_6\text{alkenilen})-V-(CH_2)_t$, kur V ir t yra kaip apibrėžta anksčiau, su sąlyga, kad t ir alkenileno grandinės anglies atomų suma yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

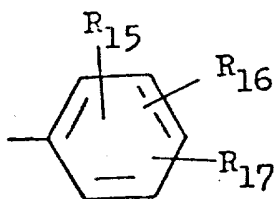
25 $B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kur Z ir V yra kaip apibrėžta anksčiau, o a , b ir d nepriklausomai vienas nuo kito yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, su sąlyga, kad a , b ir d suma yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

30 $T-(CH_2)_s-$, kur T yra cikloalkilas iš 3-6 anglies atomų, o s yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6; arba

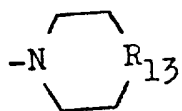
R_1 ir R_4 kartu sudaro grupę $B-CH=C-$;

35 B yra indanilas, indenilas, naftilas, tetrahidronaftilas, heteroarilas arba W -pakeistas heteroarilas, kur heteroarilas yra vienas iš šių radikalų: pirolilas, piridinilas, pirimidinilas, pirazinilas, triazinilas,

imidazolilas, tiazolilas, pirazolilas, tienilas, oksazolilas ir firanilas, o azotą turinčių heteroarilų atveju dar ir jų N-oksidadai, arba



W yra 1-3 pakaitai prie žiedo anglies atomų, nepriklausomai parinkti iš šios grupės: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, hidroksi-žemesnysis alkilas, alkoksialkilas, alkoksialkoksilas, alkoksikarbonilalkoksilas, (žemesnysis alkoksimino)-žemesnysis alkilas, žemesnysis alkandioilas, (žemesnysis alkil)-žemesnysis alkandioilas, aliloksilas, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzilas, R_7 -benzilas, benziloksilas, R_7 -benziloksilas, fenoksilas, R_7 -fenoksilas, dioksolanilas, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -žemesnysis alkilenas, $N(R_8)(R_9)$ -žemesnysis alkilenoksilas, OH , halogenas, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O_2)NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_8$, tretbutildimetilsililoksimetilas, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-CH=CHC(O)R_{12}$, žemesnysis alkilenas- $-C(O)R_{12}$, $R_{10}C(O)$ (žemesnysis alkilenoksilas, $N(R_8)(R_9)C(O)$ (žemesnysis alkilenoksilas ir $-CH_2-$



; o jei heteroarilo žiede yra pakeistu

azoto atomų, tai pakaitai yra iš šios grupės: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH , $N(R_8)(R_9)$ -žemesnysis alkilenilas, $N(R_8)(R_9)$ -žemesnysis alkilenoksilas, $-S(O)_2NH_2$ ir 2-(trimetilsilil)etoksimetilas;

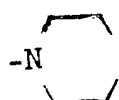
R_7 yra 1-3 grupės, nepriklausomai parinktos iš šių: žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH , arba halogenas;

R_8 ir R_9 nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba žemesnysis alkilas;

5 R_{10} yra žemesnysis alkilas, fenilas, R_7 -fenilas, benzilas arba R_7 -benzilas;

R_{11} yra OH, žemesnysis alkilas, fenilas, benzilas, R_7 -fenilas arba R_7 -benzilas;

10 R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

 R_{13} , $-N(R_8)(R_9)$, žemesnysis alkilas, arba R_7 -fenilas;

15 R_{13} yra $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N$ (žemesnysis alkilas) arba $-N-C(O)R_{19}$;

20 R_{15} , R_{16} ir R_{17} yra nepriklausomai vienas nuo kito parenkami iš pakaitų, apibrėžtų kaip W; arba R_{15} yra vandenilis, o R_{16} ir R_{17} kartu su gretimu anglies atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

R_{19} yra H, žemesnysis alkilas, fenilas arba fenil-žemesnysis alkilas;

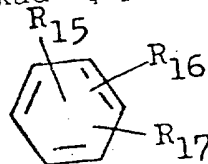
25 R_{20} ir R_{21} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vienas iš šių grupių: fenilas, fenilas, pakeistas W-grupe, naftilas, naftilas, pakeistas W-grupe, indanilas, indanilas, tetrahidronaftalenas, benzodioksolilas, heteroarilas, heteroarilas, pakeistas W-grupe, heteroarilas
30 su kondensuotu benzeno žiedu, heteroarilas su kondensuotu benzeno žiedu, pakeistas W-grupe, ciklopropilas, kur heteroarilas reiškia kaip apibrėžta anksčiau.

35 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra $-\overset{|}{CH}$ arba $-\overset{|}{C}(OH)-$.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad R_2 ir R_3 kiekvienas yra $-\text{CH}_2-$, o
u i r v s u m a y r a 2, 3 arba 4.

5 4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad R_4 yra $\text{B}-(\text{CH}_2)_q$ arba

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, B yra



, q yra 0-2,

10 Z yra $-\text{O}-$, e yra 0, r yra 0, R_{16} yra H, R_{17} yra H, R_{15}
yra kaip apibrėžta 1 punkte.

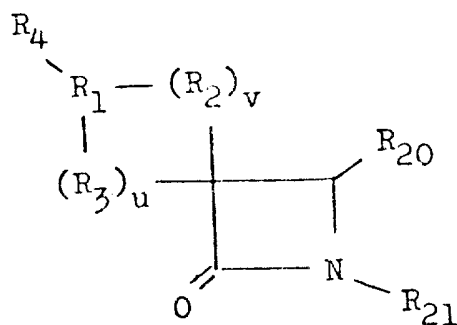
15 5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R_{15} yra H, OH, žemesnysis alkoksilas arba chlo-
ras.

20 6. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad R_{20} yra fenilas arba
W-grupe pakeistas fenilas, kur W yra kaip apibrėžta
1 punkte.

25 7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R_{20} yra W-grupe pakeistas fenilas, o W yra
žemesnysis alkoksilas, OH arba $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ kur R_{12} yra
žemesnysis alkoksilas.

30 8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad R_{21} yra fenilas, W-grupe
pakeistas fenilas, indanilas, benzofuranilas, benzodi-
oksolilas, tetrahidronaftilas, piridilas, pirazinilas,
pirimidinilas, chinolilas arba ciklopropilas, kur W yra
žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, OH, halo-
genas, $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$,
35 $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -žemesnysis alkilas, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$,
 $-\text{COR}_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$
arba tret-butildimetilsilikoksilas ir, kai W yra 2 arba 3,
tos grupės gali būti tokios pačios arba skirtingos.

9. Junginys pagal 1 punktą, atitinkantis formulę



b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v turi šias reikšmes:

	R_1	$-(R_2)_v$	$-(R_3)_u$	R_4	R_{20}	R_{21}
i	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
ii	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
iii	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
iv	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
v	N	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
vi	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
vii	C(CH ₃)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
viii	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
ix	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
x	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
xi	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
xii	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
xiii	CH	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$			
xiv			$-(CH_2)_2-$			

	R ₁	-(R ₂) _v -	-(R ₃) _u -	R ₄	R ₂₀	R ₂₁
xv	OH	-CH ₂ -	-CH ₂ -			
xvi	OH	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -		
xvii	OH	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xviii		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xix		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xx		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxi		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxii		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxiii		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxiv		-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -			
xxv	OH	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxvi	OH	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -			
xxvii	žiu R ₄	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	R ₁ ir R ₄ kartu 		
xxviii	OH	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			
xxix		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -			

10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra vienas iš šių: 7-(4-chlorfenil)-3-(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro[3.5]nonan-1-onas; 7-(4-chlorfenil)-7-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro[3.5]nonan-1-onas; 7-(4-chlorfenil)-2-(4-fluorfenil)-7-hidroksi-3(4-metoksifenil)-2-azaspiro[3.5]nonan-1-onas; ir 7-(4-chlorfenil)-7-hidroksi-3(4-metoksifenil)-2-fenil-2-azaspiro[3.5]nonan-1-onas.

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina efektyvus kiekis junginio pagal bet kurį iš 1-10 punktų, ir farmakologiškai priimtinas nešiklis.

nimui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad i jos sudėti
ieina junginys pagal bet kuri iš 1-10 punktų, cholesterino biosintezės inhibitorius ir farmakologiškai priimtinas nešiklis.

5

20. Farmacinė kompozicija pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad cholesterino biosintezės inhibitorius yra toks, kaip apibrėžta 16 arba 17 punkte.

10

21. Farmacinės kompozicijos pagal 19 arba 20 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cholesterino biosintezės inhibitorius ir junginys pagal bet kuri iš 1-10 punktų sumaišomi su farmakologiškai priimtinu nešikliu.

15

22. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cholesterino biosintezės inhibitorius pagal 16 arba 17 punktą, ir junginys pagal vieną iš 1-10 punktų sumaišomi su farmakologiškai priimtinu nešikliu.

20

23. Įpakavimas, susidedantis iš atskirų talpų viename pakelyje vaistinio mišinio, skirta aterosklerozės gydymui ar profilaktikai, arba plazmos cholesterino kiekio mažinimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienoje talpoje yra efektyvus kiekis cholesterino biosintezės inhibitoriaus farmakologiškai priimtina nešiklyje, o kitoje talpoje - efektyvus kiekis junginio pagal vieną iš 1-10 punktų farmakologiškai priimtina nešiklyje.

25

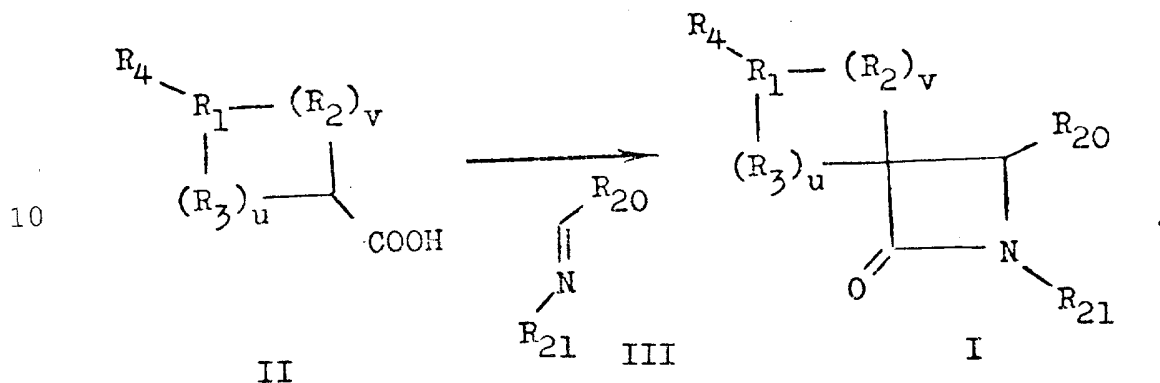
30

24. Įpakavimas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienoje talpoje yra cholesterino biosintezės inhibitorius pagal 16 arba 17 punktą farmakologiškai priimtina nešiklyje, o kitoje talpoje yra efektyvus kiekis junginio pagal vieną iš 1-10 punktų farmakologiškai priimtina nešiklyje.

35

12. Junginio pagal bet kurį iš 1-10 punktų panaudojimas medikamentų aterosklerozės gydymui ar profilaktikai, ar plazmos cholesterolino kiekio mažinimui, gaminimui.
- 5 13. Farmacinės kompozicijos pagal 12 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima junginio pagal 12 punktą sumaišymą su farmakologiškai priimtinu nešikliu.
- 10 14. Junginio pagal bet kurį iš 1-10 punktų panaudojimas gaminti vaistams kartu su cholesterolino biosintezės inhibitoriumi aterosklerozės gydymui ar profilaktikai, arba plazmos cholesterolino kiekio mažinimui.
- 15 15. Cholesterolino biosintezės inhibitoriaus panaudojimas gaminti vaistams kartu su junginiu pagal bet kurį iš 1-10 punktų aterosklerozės gydymui ar profilaktikai, arba plazmos cholesterolino kiekio mažinimui.
- 20 16. Panaudojimas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cholesterolino biosintezės inhibitorius yra vienas iš šių: HMG CoA reduktazės inhibitorius, skvaleno sintezės inhibitorius, skvaleno epoksidazės inhibitorius.
- 25 17. Panaudojimas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cholesterolino biosintezės inhibitorius yra vienas iš šių: lovastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, simvastatinas, CI-981, L-659,699, skvalestatinas 1 ir NB-598.
- 30 18. Panaudojimas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cholesterolino biosintezės inhibitorius yra toks, kaip apibrėžta 16 arba 17 punkte.
- 35 19. Farmacinė kompozicija aterosklerozės gydymui ar profilaktikai, arba cholesterolino kiekio plazmoje maži-

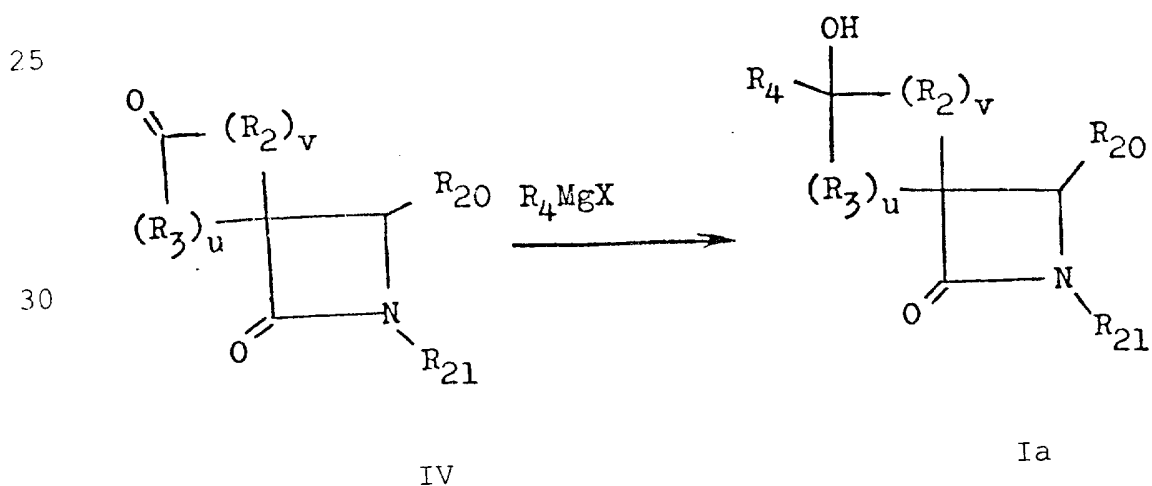
25. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad sintezės A metu II formulę
atitinkanti karboksirūgštis paverčiama į atitinkamą
chloranhidridą, kuris, reaguodamas su III formulę tu-
rinčiu iminu, duoda I formulę atitinkantį junginį;



15

kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v yra tokie kaip
apibrėžta 1 punkte;

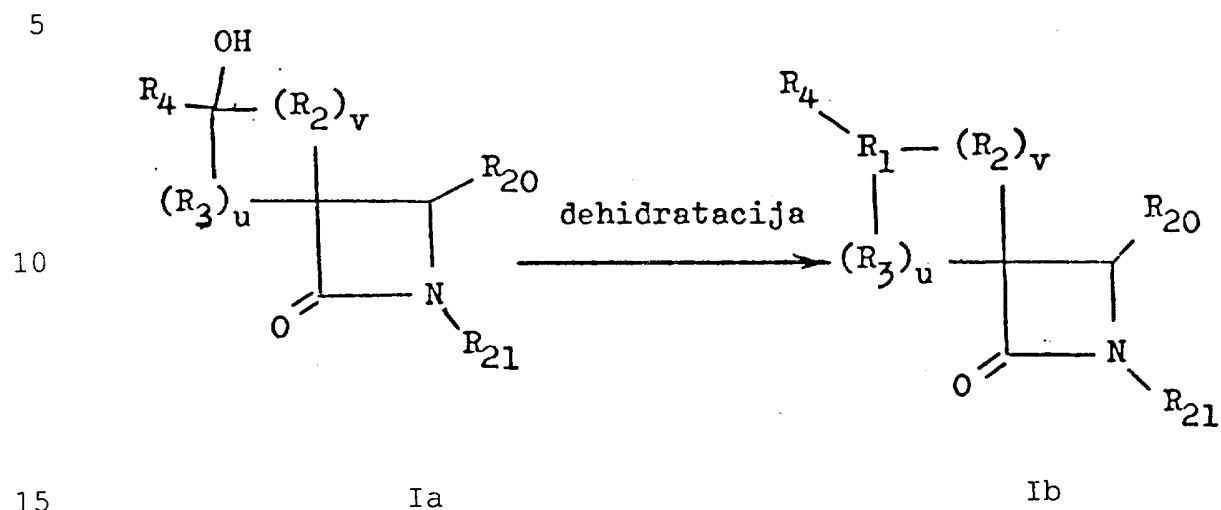
20 **sintezės B** metu IV formulę atitinkantis ketoazeti-
dinonas reaguoja su Grinjaro reagentu, turinčiu formulę
 R_4MgX , kur R_4 yra toks, kaip apibrėžta 1 punkte, o X yra
halogenas, ir gaunamas karbinolis Ia



35

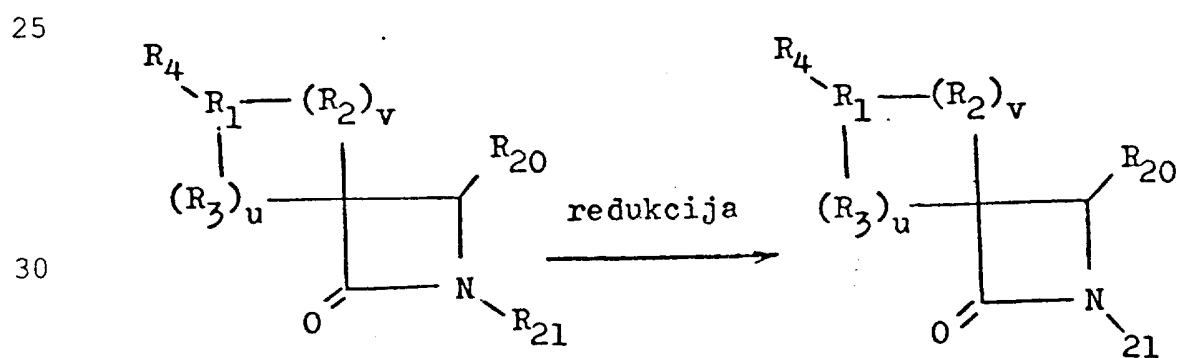
kur R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v yra tokie, kaip
apibrėžta 1 punkte ir R_1 yra $-C(OH)-$;

sintezės C metu, dehidratuojant Ia formulę atitinkanti karbinoli, apibrėžta sintezėje B, gaunamas olefinas Ib



kur $R_1 + R_2 = -CH=CH-$, R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v yra kaip apibrėžta 1 punkte; arba

20 **sintezės D** metu olefinas, turintis Ib formulę, kaip apibrėžta sintezėje C, redukuojamas ir gaunamas I formulę atitinkantis junginys



Ib (kur $R_1 + R_2 = -CH=CH-$)

35

kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{20} , R_{21} , u ir v yra kaip apibrėžta 1 punkte.